

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement supérieur

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Et de la Recherche scientifique

Université Mouloud Mammeri

جامعة مولود معمري

Faculté de Médecine

كلية الطب

de Tizi Ouzou

تيزي وزو

Département de Pharmacie

قسم الصيدلة



ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵖⴰⵏⵜ ⵜⴰⵔⴰⵎⴰⵎⵔⴰⵢⵜ

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

N° d'ordre :

Présenté et soutenue le : 19/07/2022

En vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

**Thème :**

**Suivi thérapeutique pharmacologique du Tacrolimus  
Chez les transplantés rénaux : Adaptation posologique et  
Etude des facteurs de variabilité**

Réalisé par :

YOUNES Ikram

TOUEL Hanaa

KARAR Lina

ARIB Fatima

Encadré par :

Promotrice :

Dr. NAMANI. A

MAHU

Co promoteur :

Pr. MEKACHER. LR

MCA

Membres du jury :

Pr. BADAOUI. L

MCA

Présidente de jury

Pr. HADHOUM. N

MCB

Examinatrice

Dr. TAZEKRITT. S

Assistante

Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021/2022

# *Remerciements*

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre gratitude.

On tient à exprimer notre reconnaissance **Dr.NAMANI.A**, Maitre assistante en pharmacologie, pour son encadrement, sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion. Merci infiniment pour tout le temps que vous avez consacré, grâce à vous après dieu, notre travail a vu le jour.

Nos remerciements s'adressent également à **Pr.MEKACHER.L.R**, notre Co-promoteur, Maitre de Conférence A en Toxicologie pour son excellent aide dans la réalisation de ce travail et son chaleureux accueil.

A **Pr.BADAOUIL**, Maitre de Conférence A en Néphrologie, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire et votre chaleureux accueil. Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A **Dr.TAZEKRITT.S**, Assistante en pharmacologie et **Pr.HADHOUM.N**, Maitre de Conférence B en chimie thérapeutique. Très honoré par votre présence au sein de ce jury, on vous remercie pour le grand intérêt que vous avez bien voulu porter à nos travaux de recherche.

Un remerciement Aux patients participants en cette étude.

Nous remercions également tout le personnel du service de Toxicologie, de Néphrologie du CHU.Tizi Ouzou. Merci pour votre aide, votre patience, vos conseils et votre disponibilité.

# Dédicace

*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 mes très chers parents Younes Mustapha et Hini Naima*

*En témoignage de tant d'années de sacrifices d'encouragement et de prière .Aucune dédicace ne saurait  
exprimer à sa juste valeur que j'éprouve pour vous. Veuillez 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 sœur Sofia et à mon petit très cher frère Hatham*

*Qui m'ont toujours soutenue, encouragée et motivée, merci tout simplement pour votre présence. Puisse Allah,  
le très-haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir et un avenir prospère.*

*A l'ensemble des membres de mon quadrinôme Hanaa, Lina et Lynda*

*Je vous remercie pour votre sérieux, efforts, dévouement au travail et assiduité sans lesquels ce travail n'aurait  
pas pu aboutir. Au final ça n'a pas été facile mais on l'a fait.*

*A mes chers meilleurs amis Hanaa, Samia et Assala*

*Avec qui j'ai passé des moments inoubliables et partagé des merveilleux souvenirs.*

*A tous les membres de ma famille, particulièrement à mes grands-parents qui m'ont bénie par  
leurs prières.*

*29/04/21*

# *Dédicace*

## ***Je dédie ce mémoire :***

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et ma source de tendresse, **ma mère TOUEL ANISSA**, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin. Que ce travail soit le fruit de tous tes efforts et l'expression de ma gratitude la plus profonde.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuit pour mon éducation et mon bien être, à toi **mon père TOUEL RACHID**.

A mes sources de bonheur, mes chères sœurs **NOUR ELHOUDA** et **HIBA ERRAHMANE** qui étaient toujours à mes côtés, je vous remercie d'être là à chaque moment de ma vie et pour le soutien et le réconfort que vous me donnez. Vous êtes la prunelle de mes yeux.

A toute ma grande famille : Qui m'ont toujours, et sans cesse soutenue et encouragée dans le cheminement de ma carrière.

A mes chères amies **IKRAM, MARIA, SAMIA, ASSALA, ASMAA, HANIA, CHAHRAZED** qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

A l'ensemble des membres de notre quadri nôme : **IKRAM, LINA** et **LYNDA** Merci d'avoir donné le meilleur de vous-mêmes pour ce travail. Je vous souhaite plein de succès et d'épanouissement dans vos vies.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

*Hanaa*

Je dédie ce travail à :

Ma chère mère **TAALBA Salima,**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel, mon respect et mon affection pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. Chère mère j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite.

Au premier homme de ma vie, mon père **KARAR Nasser,**

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières. Aucun mot ne saurait être assez éloquent pour exprimer la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect que je vous porte, pour l'amour dont vous m'avez toujours comblé, l'éducation et le bien être que vous m'assurez, pour votre soutien et vos sacrifices.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie, je vous aime très fort.

Ma sœur, **FERIEL,**

Mon frère, **RAYANE,**

Je vous remercie d'être toujours présents pour moi. Merci de m'avoir toujours soutenu, entouré et motivé sans cesse à devenir meilleure. Je vous aime beaucoup.

Mon quadrinôme, **HANA, IKRAM et LYNDA,** je vous remercie pour votre sérieux, votre patience et votre enthousiasme dans la réalisation de ce travail, de rendre ce travail une agréable expérience, ravis de travailler avec vous. Je vous aime.

Mes amies **HOUDA, MOUNI, YOUSRA et LOUBNA,** en souvenir de notre sincère et profonde amitié et 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. Vous êtes pour moi mes meilleurs sur qui je peux compter. Je vous aime.

Monsieur **KIARED SOFIANE** et toute l'équipe de l'officine : **ASMA, KHAOULA, ILHAM, AMINE, AMEL, FATIMA, NOUARA et FERIEL,** je vous remercie pour votre soutien, conseils, encouragement et gentillesse. D'être ma deuxième aimable famille, ravis de vous connaître. Je vous aime.

Toute ma famille, spécialement mon oncle **KAMEL,** sa femme **NAOUEL** et ma cousine **MALEK,** je vous remercie pour tous, je vous aime.

Tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

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

**LINA**

# *Dédicaces*

*A mes chers parents et à mon âme ;*

*A mes camarades et à toute ma famille.*

*LYNDA*

## TABLES DES MATIERES

Liste des abréviations.....	ii
Liste des tableaux.....	iii
Liste des figures.....	iv
Liste des graphes.....	v
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : Généralité sur la transplantation rénale</b>	
<b>1. Généralités.....</b>	<b>4</b>
1.1.Historique .....	4
1.2.Terminologie .....	4
1.3.Insuffisance rénale .....	5
1.3.1. Insuffisance rénale aigue .....	5
1.3.2.Insuffisance rénale chronique.....	6
1.4.Transplantation rénale.....	7
<b>2. Indications et exigences de la transplantation rénale.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Critères immunologiques pour la sélection d'un donneur et un receveur.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Rejets de greffe rénale.....</b>	<b>10</b>
4.1. Rejet de greffe hyper aigu.....	10
4.2. Rejet de greffe aigu.....	11
4.3. Rejet de greffe chronique.....	11
<b>5. Stratégie thérapeutique en transplantation rénale.....</b>	<b>12</b>
5.1. Traitement préventif du rejet de greffe.....	13
5.1.1. Traitement préventif d'induction.....	13
5.1.2. Traitements adjuvants.....	16
5.1.3. Traitement préventif d'entretien.....	17
5.2. Traitement curatif du rejet de greffe.....	18
<b>CHAPITRE II : Tacrolimus</b>	
<b>1. Généralités.....</b>	<b>20</b>
<b>2. Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Formes galéniques, voies d'administration et posologies.....</b>	<b>21</b>
<b>4. Propriétés pharmacodynamiques.....</b>	<b>21</b>

<b>5. Propriétés pharmacocinétiques</b> .....	23
5.1. Absorption.....	23
5.2. Distribution.....	23
5.3. Métabolisme.....	24
5.4. Elimination.....	24
<b>6. Données cliniques</b> .....	24
6.1. Indications thérapeutiques.....	24
6.2. Contre-indications.....	24
6.3. Interactions médicamenteuse.....	25
6.3.1. D'ordre pharmacocinétique.....	25
6.3.2. D'ordre pharmacodynamique.....	28
6.4. Surdosage.....	28
6.5. Grossesse et allaitement.....	29
6.6. Effets indésirables.....	30
<b>7. Néphrotoxicité</b> .....	31
<b>8. Facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus chez le transplanté rénal</b> .....	33

### **CHAPITRE III : Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus.**

<b>1. Généralités sur le suivi thérapeutique pharmacologique</b> .....	39
1.1. Définition.....	39
1.2. Intérêt et objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique.....	39
1.3. Médicaments soumis au suivi thérapeutique pharmacologique.....	40
1.4. Patients concernés par le suivi thérapeutique pharmacologique.....	41
1.5. Paramètres pharmacocinétiques impliqués dans le STP.....	41
1.5.1. $C_0$ .....	41
1.5.2. $AUC_{(0,12)}$ .....	42
1.5.3. $C_2$ .....	42
1.5.4. $T_{1/2}$ .....	42
1.6. Protocole du suivi thérapeutique pharmacologique.....	43
1.6.1. Phase pré-analytique.....	43
1.6.2. Phase analytique.....	44
1.6.3. Phase post-analytique.....	46
1.7. Adaptation de la posologie.....	47
1.7.1. Définition.....	47

1.7.2. Méthodes et approches de l'adaptation de la posologie.....	47
<b>2. Suivi thérapeutique du tacrolimus.....</b>	<b>52</b>
2.1. Critères d'éligibilité du tacrolimus au suivi thérapeutique pharmacologique.....	52
2.2. Marqueurs pharmacocinétiques d'exposition au tacrolimus.....	53
2.2.1. C <sub>0</sub> .....	53
2.2.3. AUC <sub>(0-12)</sub> .....	54
2.3. Biomarqueurs pharmacodynamiques et pharmacogénétique pour la surveillance du tacrolimus.....	55
2.3.1. Biomarqueurs pharmacodynamiques.....	55
2.3.2. Biomarqueurs pharmacogénétiques.....	57
2.4. Méthodes de dosage du tacrolimus.....	57
2.4.1. Méthodes immunologiques.....	57
2.4.2. Méthodes chromatographiques.....	59
2.5. Adaptation bayésienne de la posologie du tacrolimus.....	59

## **PARTIE PRATIQUE**

### **CHAPITRE I : Matériel et méthode**

<b>1. Type et population d'étude.....</b>	<b>61</b>
1.1. Critères d'inclusion.....	61
1.2. Etapes de l'étude.....	61
<b>2. Sélection des patients candidats pour l'adaptation posologique à partir de la population d'étude.....</b>	<b>63</b>
<b>3. Méthode de dosage de la concentration sanguine de tacrolimus.....</b>	<b>63</b>
3.1. Phase pré-analytique.....	63
3.1.1. Modalités de prélèvement.....	63
3.1.2. Conservation des prélèvements.....	64
3.2. Phase analytique.....	64
3.2.1. Appareillage.....	64
3.2.2. Principe.....	64
3.2.3. Matériels.....	65
3.2.4. Réactifs.....	66
3.2.5. Protocole opératoire.....	68
3.2.6. Calibration.....	72
3.2.7. Contrôle de qualité.....	73

<b>4. Etude des facteurs impliqués dans la perturbation des concentrations sanguines de tacrolimus.....</b>	<b>73</b>
<b>5. Estimation de l’AUC interdose du tacrolimus par méthode bayésienne et proposition d’une adaptation posologique.....</b>	<b>74</b>
5.1.Etapes.....	75
5.1.1. Prélèvement et collecte/ enregistrement renseignements.....	75
5.1.2. Dosage.....	75
5.1.3. Demande d’adaptation posologique via ABIS 3.0.....	75
5.1.4. Adaptation posologique.....	76
5.1.5. Vérifications des concentrations sanguines du tacrolimus après adaptation de la posologie.....	76
<b>CHAPITRE II : Résultats et discussion</b>	
<b>1. Recrutement des patients.....</b>	<b>81</b>
<b>2. Description de la population d’étude</b>	
a. Caractéristiques générales.....	81
b. Répartition selon le sexe.....	83
c. Répartition selon l’âge.....	83
d. Répartition selon le délai post greffe.....	83
e. Répartition selon l’année de transplantation.....	84
<b>3. Description de la population candidate à l’adaptation posologique.....</b>	<b>84</b>
a. Caractéristiques de la population.....	85
• Répartition des patients selon le sexe.....	85
• Répartition selon le délai post greffe.....	85
• Répartition selon l’âge.....	86
• Répartition selon l’année de transplantation.....	86
<b>4. Etude des facteurs impliqués dans la perturbation des concentrations sanguines de tacrolimus.....</b>	<b>87</b>
<b>5. Estimation de l’AUC interdose du tacrolimus par méthode bayésienne et proposition d’une adaptation posologique.....</b>	<b>110</b>
<b>6. Description de la corrélation entre C0 et AUC 0-12.....</b>	<b>140</b>
<b>Discussion générale.....</b>	<b>142</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>145</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADCC** : La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.
- ALAT** : Alanine Aminotransférase.
- ASAT** : Aspartate Aminotransférase .
- ASC** : Aire Sous La Courbe.
- ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical
- ATG** : Anti-Thymocyte Globulin.
- AUC** : Area Under The Curve.
- C0** : Concentration Résiduelle.
- CD4** : Cluster De Différenciation
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CIMIA** : Chimiluminescence Microparticule Immunoassay.
- Cmax** : Concentration Maximale.
- CMV** : Cytomégalovirus
- Cp=f(t)** : Courbe de concentration plasmatique en fonction de temps.
- CYP450** : Cytochrome P450.
- DCI** : Dénomination Commune Internationale .
- DFG** : Débit De Filtration Glomérulaire.
- EBV** : Epstein-Barr Virus.
- EDTA** : Ethylènediamine Tétracétique.
- EPO** : Érythropoïétine.
- .FDA** : Food And Drug Administration.
- FKBP-12** : FK-Binding Protein.
- FNS** : Formule Numération Sanguine.
- GM-CSF** : Facteur De Stimulation Des Colonies De Granulocytes Et De Macrophages
- HLA** : Antigène Leucocytaire Humain.
- HPLC** : Chromatographie En Phase Liquide A Haute Performance.
- HPLC/UV** : Chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à l'ultraviolet.
- HTA** : Hypertension artérielle.
- IATDMCT** : Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique.

**IFN  $\gamma$**  : Interféron Gamma

**IL2** : Interleukine 2.

**IL3** : Interleukine 3.

**IL4** : Interleukine 4.

**ICN** : Inhibiteurs De Calcineurine

**IPP** : Inhibiteur De La Pompe à Proton .

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique.

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif De la Récepteur De La Sérotonine.

**IV** : Intraveineuse .

**LC-MS** :Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

**LC-MS/MS** : Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

**LLE off-line** :Liquide liquide extraction.

**MES** : Morpholino-Ethanesulfonic Acid.

**NFAT** : Nuclear Factor Of Activated T-Cells .

**NF-KB** : Nuclear Factor-Kappa B.

**MMF** : Mycophénolate mofétil.

**PAL** : Phosphatase alcaline.

**P-gp** : P-glycoprotéine.

**PK-pop** :Pharmacopopulation ou pharmacocinétique de la population.

**SFPT** : Société Française de pharmacologie et de thérapeutique.

**SPE off-line** : Solide phase extraction.

**STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

**TNF $\alpha$**  : Facteur De Nécrose Tumorale .

**URL** : Unités Relatives de la Lumière.

**VHC** : Virus de l'Hépatite C.

**VIH** : Virus de l'Immunodéficiência Humaine.

## Liste des tableaux

Tableau I : Stades de l'insuffisance rénale chronique.....	7
Tableau II : Formes galénique, voies d'administration et posologies du tacrolimus .....	21
Tableau III : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.....	25
Tableau IV : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique.....	28
Tableau V : Les médicaments soumis au suivi thérapeutique pharmacologique.....	40
Tableau VI : Intervalle thérapeutique de la C0 du tacrolimus selon le type de la greffe.....	53
Tableau VII : Intervalle thérapeutique de la C0 du tacrolimus en transplantation rénale (valeurs adoptés au niveau du service de Toxicologie du CHU de TIZI OUZOU.....	53
Tableau VIII : Les biomarqueurs pharmacodynamiques dans la surveillance du tacrolimus ..	56
Tableau IX : Principales techniques immunologiques utilisées pour le dosage du tacrolimus.....	58
Tableau X : Les calibrateurs ARCHITECT tacrolimus.....	66
Tableau XI : Caractéristiques du kit de réactifs de dosage ARCHITECT Tacrolimus.....	67
Tableau XII : Concentrations en tacrolimus des calibrateurs.....	73
Tableau XIII : Caractéristiques générales des patients de la population d'étude.....	82
Tableau XIV : Répartition de la population d'étude en fonction du délai post greffe.....	83
Tableau XV : Les patient candidats à l'adaptation posologique.....	84
Tableau XVI : Répartition de la population candidate à l'adaptation de posologie en fonction du délai post greffe.....	86
Tableau XVII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 01 .....	87
Tableau XVIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 02 .....	89
Tableau XIX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 03.....	91
Tableau XX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez la patiente 04.....	92
Tableau XXI : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 05.....	94
Tableau XXII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 06 .....	95

Tableau XXIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 07 .....	97
Tableau XXIV : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez la patiente 08.....	99
Tableau XXV : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 09.....	101
Tableau XXVI : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 10.....	102
Tableau XXVII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 11.....	103
Tableau XXVIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 12.....	105
Tableau XXIX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 13.....	106
Tableau XXX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 14.....	107
Tableau XXXI : Les facteurs de variabilité probables des fluctuations des concentrations sanguines de tacrolimus.....	109
Tableau XXXII : Paramètres pharmacocinétiques des patients candidats à l'adaptation posologique estimés par méthode Bayésienne.....	110
Tableau XXXIII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 01.....	111
Tableau XXXIV : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 01.....	113
Tableau XXXV : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 02.....	113
Tableau XXXVI : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 02.....	115
Tableau XXXVII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 03.....	116
Tableau XXXVIII : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 03.....	117
Tableau XXXIX : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 03 après adaptation de la posologie.....	118
Tableau XL : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 04.....	119
Tableau XLI : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 04.....	121

Tableau XLII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 04 après adaptation de la posologie.....	122
Tableau XLIII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 05.....	123
Tableau XLIV : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 05.....	124
Tableau XLV : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 06.....	125
Tableau XLVI : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 06.....	126
Tableau XLVII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 07.....	127
Tableau XLVIII : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 07.....	128
Tableau XLIX : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 08.....	129
Tableau L : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 08.....	131
Tableau LI : Paramètres pharmacocinétique du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 09.....	132
Tableau LII : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 09.....	133
Tableau LIII: Paramètres pharmacocinétique du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 10.....	134
Tableau LIV: Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 10.....	135
Tableau LV : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 11.....	136
Tableau LVI : posologies recommandées pour le patient 11.....	137
Tableau LVII : Paramètres pharmacocinétiques estimés par méthode bayésienne et créatininémie du patient 11 après adaptation posologique.....	138
Tableau LVIII : Résultats de dosage des concentrations sanguine C0, C1 et C 3 destinés pour l'estimation de l'AUC 0-12 du patient 14.....	140
Tableau LIX : Répartition des patients selon la concordance entre C0 mesurée et l'AUC 0-12 estimée par méthode Bayésienne.....	141

## Liste des figures

Figure 1: Positionnement latéral d'un transplant en fosse iliaque droite .....	8
Figure 2: Structure chimique du tacrolimus .....	20
Figure 3: Mécanisme d'action des anticalcineurine.....	22
Figure 4: Les paramètres pharmacocinétiques impliqués dans le STP. ....	43
Figure 5: Nomogramme de l'hôpital HARFORD pour l'illustration des aminoglycosides en administration uni quotidienne .....	49
Figure 6: Orbite Graphe pour l'estimation de la dose de phénytoïne. ....	50
Figure 7: Schéma illustrant les différents paramètres pharmacocinétiques (courbe $C_p f(t)$ ) ..	55
Figure 8: Variabilité inter laboratoires et imprecision des méthodes actuelles d'analyse, exprimées en CV (spiked: échantillons enrichis en TAC) ..	58
Figure 9: schéma récapitulatif des différentes étapes de l'étude. ....	62
Figure 10: Automate ARCHITECT i 1000 SR. ....	64
Figure 11: Principe du dosage par CMIA. ....	65
Figure 12: Consommables.....	65
Figure 13: Petits équipements pour le dosage du tacrolimus. ....	66
Figure 14: Réactifs utilisés.....	67
Figure 15: kits de réactifs du dosage ARCHITECT tacrolimus.....	68
Figure 16: Homogénéisation des échantillons.....	68
Figure 17: Prélèvement à partir des échantillons. ....	69
Figure 18:Prétraitement des échantillons. ....	69
Figure 19: Agitation au vortex. ....	70
Figure 20: Centrifugation. ....	70
Figure 21:Décantage du surnageant dans les tubes de prétraitement. ....	71
Figure 22: Agitation des tubes de prétraitement. ....	71
Figure 23: Transfert des tubes de prétraitement dans le portoir de l'ARCHITECT.....	71
Figure 24:Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	83
Figure 25:Répartition de la population d'étude selon l'année de la transplantation. ....	84
Figure 26: Répartition de la population candidate à l'adaptation de la posologie selon le sexe. ....	85
Figure 27: Répartition de la population candidate à l'adaptation posologique selon l'âge.....	86
Figure 28: Répartition de la population candidate à l'adaptation de posologie selon l'année de transplantation. ....	87

Figure 29: Les facteurs de variabilités probables des fluctuations des concentrations sanguines du tacrolimus. ....	109
Figure 30: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 01 (estimée par méthode Bayésienne). ....	112
Figure 31: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 02 (estimée par méthode Bayésienne). ....	114
Figure 32: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 03 (estimée par méthode Bayésienne). ....	116
Figure 33: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 03 après adaptation de la posologie (estimée par méthode Bayésienne).....	119
Figure 34: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 04 (estimée par méthode Bayésienne). ....	120
Figure 35: Courbe des concentrations sanguine de tacrolimus après adaptation de la posologie de la patiente 04 (estimée par méthode Bayésienne). ....	122
Figure 36: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 05 (estimée par méthode Bayésienne). ....	123
Figure 37: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 06 (estimée par méthode Bayésienne). ....	125
Figure 38: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 07 (estimée par méthode Bayésienne). ....	127
Figure 39: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 08 (estimée par méthode Byésienne). ....	130
Figure 40: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 09 (estimée par méthode Bayésienne). ....	132
Figure 41: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 10 (estimée par méthode Bayésienne). ....	134
Figure 42: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 11 (estimée par méthode Bayésienne). ....	136
Figure 43: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 11 après adaptation de la posologie (estimée par méthode Bayésienne).....	139
Figure 44: Graphique montrant la répartition des patients selon la concordance entre la $C_0$ mesurée et l' $AUC_{(0-12)}$ estimée par méthode Bayésienne. ....	141

## INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une atteinte du rein définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire. L'IRC est un problème de santé publique mondial important en raison de sa prévalence croissante au niveau international. En Algérie, on estime qu'elle touche près de 25 000 personnes parmi 43 millions habitants[1].

La transplantation rénale est reconnue aujourd'hui comme étant le traitement de choix de l'IRCT en raison du gain en survie et en qualité de vie par rapport à la dialyse. De plus, le coût de la transplantation est bien inférieur à celui de la dialyse. Depuis ces dernières années et à travers le monde, le nombre de transplantations rénales est en nette augmentation. En Algérie, la première greffe rénale a été réalisée le 14 juin 1986 au CHU Mustapha. En 2011 le nombre total de greffes rénales réalisées en Algérie a atteint 661[2], récemment, 268 transplantations rénales ont été effectuées durant l'année 2018[3].

Les nombreuses avancées techniques concernant la conservation des organes, la chirurgie et les suites opératoires, le développement de la prévention, du diagnostic et du traitement des rejets et des infections a contribué à l'augmentation de la survie du greffon et des patients. La transplantation a pris un essor très important depuis l'instauration de traitements immunosuppresseurs de plus en plus efficaces.

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles dont les inhibiteurs des calcineurines. Ces derniers composés de la ciclosporine et du tacrolimus, constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés.

Toutefois, l'utilisation des immunosuppresseurs notamment le tacrolimus demeure délicate, essentiellement à cause de son index thérapeutique étroit, de sa néphrotoxicité, d'un nombre important d'interactions médicamenteuses, d'une grande variabilité intra et inter individuelles et de risques majeurs de cancers et de lymphomes. De plus, il est très difficile de trouver des marqueurs fiables et reproductibles de l'activité immunosuppressive in vivo et donc de déterminer une dose ou une concentration minimale efficace.

Tous ces éléments complexifient son utilisation en pratique clinique et justifient la nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique de ses concentrations sanguines pour permettre ainsi d'individualiser la posologie nécessaire à l'atteinte des cibles thérapeutiques du tacrolimus.

Le STP a démontré son utilité dans l'optimisation de la posologie des immunosuppresseurs y compris le tacrolimus et a permis de réduire significativement le rejet aigu de greffe et la toxicité de ces médicaments immunosuppresseurs. Ce suivi est actuellement le plus souvent réalisé par la mesure des concentrations sanguines résiduelles. Cependant, plusieurs études ont montré les limites de cette stratégie et ont montré que le STP fondé sur la mesure de l'aire sous la courbe est un meilleur reflet de l'exposition réelle du patient au tacrolimus. Cependant les nombreux prélèvements nécessaires à la détermination de ce paramètre compromettent son utilisation dans la pratique courante.

L'estimation Bayésienne basée sur un modèle de pharmacocinétique de population permet de déterminer les paramètres pharmacocinétiques, dont l'aire sous la courbe et les meilleures doses d'un médicament à administrer à un patient en utilisant un nombre limité de prélèvements. Ceci rend cette méthode appropriée au suivi thérapeutique et à l'adaptation posologique du tacrolimus en pratique clinique permettant ainsi une prise charge plus pertinente et individualisée de chaque patient, et ce, dès l'instauration du traitement.

A cet effet, l'objectif principal à atteindre au terme de ce travail est d'instaurer le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus basé sur l'estimation de l'AUC par méthode bayésienne chez des patients transplantés rénaux suivis au niveau du CHU Tizi Ouzou.

La première partie de notre travail est une revue de la littérature qui s'intéresse dans un premier temps à la transplantation rénale et la stratégie thérapeutique appliquée dans ce cadre ; en second lieu sont abordés les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques du tacrolimus ainsi que les principaux facteurs influençant sa pharmacocinétique et ses concentrations sanguines. Le dernier chapitre de la partie bibliographique s'intéresse au suivi thérapeutique pharmacologique et aux méthodes d'adaptation posologique de façon générale, ensuite plus spécifiquement au suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus.

La deuxième partie de ce mémoire présente nos travaux personnels qui sont articulés sur deux volets, dont le but principal est d'améliorer la prise en charge pharmacologique des patients transplantés rénaux sous tacrolimus suivis au niveau du CHU Tizi Ouzou. En effet nous nous intéresserons dans ce mémoire aux patients présentant des perturbations fréquentes des concentrations sanguines de tacrolimus avec une difficulté à adapter leur posologie. Initialement nous allons étudier les divers facteurs pouvant être à l'origine de ces perturbations, pour ensuite tenter de proposer une adaptation de la posologie du tacrolimus en réalisant un STP basé sur la détermination de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps par estimateur bayésien.

## OBJECTIFS

Notre travail est porté sur les patients greffés rénaux (anciens et nouveaux greffés) traités par tacrolimus et suivi au niveau des services de néphrologie et de toxicologie du CHU de TIZI OUZOU.

L'objectif principal de notre étude est de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus chez des patients transplantés rénaux en se basant sur la détermination de la surface sous la courbe des concentrations sanguines de tacrolimus en fonction du temps (AUC) grâce à un estimateur bayésien, qui permet d'obtenir l'AUC à partir d'un nombre limité de prélèvements sanguins ; ensuite une adaptation posologique individualisée est proposée aux cliniciens en se basant sur les résultats de ce STP.

Ceci permet l'ajustement et l'individualisation des posologies chez ces patients de façon à maintenir les concentrations dans une zone thérapeutique optimale assurant ainsi une meilleure efficacité tout en minimisant les effets indésirables et le risque de toxicité de ce médicament.

On s'intéresse en second à l'étude des facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus chez ces transplantés rénaux et la recherche de leurs impacts sur les concentrations sanguines et l'interprétation de ces variations.

Ceci dans le but de porter une aide aux médecins dans la prise en charge de ces patients et plus particulièrement ceux présentant des perturbations fréquentes des concentrations plasmatiques du tacrolimus et pour lesquels il y a des difficultés à adapter la posologie.



**REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA  
TRANSPLANTATION RENALE**

## 1. Généralités

### 1.1. Historique

L'histoire des greffes et des transplantations trouve son origine au XIX siècle lorsque pour la première fois un médecin suisse, Jacques Reverdin couvrit la surface d'une plaie avec de petits morceaux d'épiderme [4].

La première greffe de tissu réussie chez l'homme est la greffe de cornée, réalisée par le docteur *Arthur VON HIPPEL* en 1886 [4].

La première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant a été réalisée en 1952, à partir d'une mère à son fils Marius Renard, le rein transplanté a survécu pendant trois semaines après l'opération puis un rejet a survenu, entraînant le décès du fils [4, 5].

La première transplantation rénale réussie, réalisée par le Pr *MURRAY* en 1954, était une transplantation entre frères jumeaux vrais avec le même capital génétique, et donc le même système immunitaire avec un risque de rejet faible. Ce rein transplanté a permis la survie du receveur pendant 8 ans avant de perdre sa fonction en raison de la récurrence de la maladie rénale initiale sur le greffon [4, 6].

La mort cérébrale a été définie en 1960 pour la première fois, ce qui a permis le prélèvement d'organes sur des donneurs morts avec destruction complète et définitive de toutes les fonctions cérébrales mais dont le cœur battait toujours [6].

### 1.2. Terminologie

- **Transplantation**

C'est le prélèvement d'un organe d'un donneur et son implantation à un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire. Elle peut être :

- Ortho- topique : lorsque l'implantation est en même position anatomique (ex : cœur).
- Hétérotopique : lorsque l'implantation n'est pas en même position anatomique (ex : rein).

- **Grefe**

C'est le prélèvement et l'implantation de tissus, sans anastomose vasculaire (ex : cornée, cellules pancréatiques, moelle osseuse). On distingue :

- L'autogrefe : chez le même individu ;
- La greffe syngénique : le donneur et le receveur sont génétiquement identiques (jumeaux homozygotes) ;

- L'allogreffe : le donneur et le receveur sont génétiquement différents mais de la même espèce ;
- La xéngreffe : le donneur et le receveur sont d'espèces différentes [7].

### 1.3. Insuffisance rénale

Le rein est un organe essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme, il assure de nombreuses fonctions à savoir :

- La filtration du sang de l'eau, des électrolytes, des déchets métaboliques, des xénobiotiques ... etc. ;
- Le maintien de l'équilibre hydro électrolytique et acidobasique ;
- La synthèse de nombreuses hormones comme la rénine qui intervient dans la régulation de la pression artérielle, l'érythropoïétine EPO, hormone clé de l'érythropoïèse, ainsi que la forme active de la vitamine D à partir de son précurseur[8].

L'insuffisance rénale caractérise un état pathologique durant lequel les reins ne peuvent plus assurer leur travail de filtration sanguine, cela s'accompagne de déséquilibres en eau et en minéraux dans l'organisme, pouvant mener à une situation mortelle.

L'insuffisance rénale peut être aiguë (temporaire et réversible) ou chronique (persistante) [9].

#### 1.3.1. Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un syndrome résultant d'une détérioration rapide (en quelques heures ou quelques jours) de la fonction excrétrice des reins qui était antérieurement stable. L'incapacité d'élimination, conséquence de la diminution brutale du débit de filtration glomérulaire (DFG), se traduit par :

- Un syndrome de rétention de déchets azotés, associant une augmentation de la créatininémie et de l'azotémie (urée plasmatique) ;
- Des troubles liés à un déséquilibre du bilan hydroélectrolytique (hyperkaliémie, acidose métabolique [10].

Elle se rencontre suite à trois grands types de dysfonctionnements :

- ✚ Une défaillance primaire : un des constituants du rein impliqués dans la filtration est temporairement affecté ;
- ✚ Une défaillance secondaire d'origine physiologique, consécutive à une diminution du volume sanguin suite par exemple à une déshydratation, une hémorragie, un dysfonctionnement cardiaque ou une excrétion trop importante ;

- ✚ Une défaillance mécanique par des tumeurs ou des calculs par exemple, faisant obstacle à la circulation [9, 11, 12].

Le diagnostic d'une IRA est essentiellement basé sur le dosage de la créatininémie et dans une moindre mesure sur celui de l'azotémie. Il peut être porté lorsque la créatininémie est supérieure à 106 mmol/L (12 mg/L) chez la femme et 120 mmol/L (13,5 mg/L) chez l'homme, ou en cas d'augmentation de la créatininémie supérieure à 20 % chez un malade déjà porteur d'une insuffisance rénale chronique (IRC) [10].

L'IRA est potentiellement réversible soit spontanément, soit à la suite d'un traitement de la cause. La rapidité de récupération est fonction de l'origine physiopathologique de l'IRA. Cette origine permet de distinguer trois types d'IRA :

- Les IRA pré-rénales ou fonctionnelles ;
- Les IRA post-rénales ou par obstruction ;
- Les IRA organiques, par lésion du parenchyme rénal [10].

Cependant, il existe parfois des passages d'un type à l'autre. Ainsi, une IRA pré-rénale par hypoperfusion rénale dans le cadre d'un choc hypovolémique peut se transformer en IRA organique par nécrose tubulaire aiguë si l'hypoperfusion est trop prolongée [10].

### 1.3.2. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se manifeste par une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle résulte d'une destruction anatomique irréversible des unités fonctionnelles des reins : les néphrons. Cette destruction se traduit par une altération des fonctions rénales :

- D'excrétion (élimination des déchets et maintien de l'homéostasie du milieu intérieur);
- De sécrétion endocrine ;
- De métabolisation [10].

Entre le début de l'apparition d'une IRC et son installation à un stade avancé le délai peut être très variable. Une fois établie, l'insuffisance rénale est rarement stable. À partir d'un certain degré de destruction des néphrons, l'évolution de la maladie dans le sens d'une aggravation jusqu'au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est quasiment inéluctable [10].

L'évaluation de la perte de la fonction rénale et donc du nombre de néphrons encore fonctionnels est estimée par la mesure du DFG. Le diagnostic d'une IRC est porté lorsque les capacités de filtration glomérulaire sont réduites de plus de 75 % [10].

L'IRC est classée en différents stades de 1 à 5, en fonction du DFG, représentés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau I : Stades de l'insuffisance rénale chronique [13].

Stade	Description	DFG(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale légère.	60-89
3A	Insuffisance rénale modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique varie selon sa sévérité. Lorsque les reins sont encore capables d'assurer l'élimination des déchets du métabolisme, son traitement repose sur la prise en charge de la maladie qui en est la cause, sur des mesures diététiques et d'hygiène de vie, ainsi que sur la prescription de certains médicaments. Lorsque la capacité des reins est réduite de 85 %, le recours à la dialyse ou à la greffe de rein s'impose pour éviter l'accumulation de déchets toxiques et les déséquilibres en éléments minéraux [9, 11].

#### 1.4. Transplantation rénale

En moins d'un demi-siècle, la transplantation rénale est passée du stade expérimental à celui du traitement de choix pour un patient arrivé au stade terminal d'une insuffisance rénale chronique. S'il est acquis de longue date que la qualité de vie d'un patient greffé est meilleure que celle d'un patient dialysé, il a fallu plus longtemps pour démontrer que la transplantation offrait également une meilleure espérance de vie [7].

Le site d'implantation du transplant est situé dans le petit bassin dans la fosse iliaque du fait de la proximité dans cette région de la vessie et des vaisseaux sanguins (vaisseaux iliaques externes) suffisants pour pouvoir irriguer le transplant rénal (figure 1) [7].

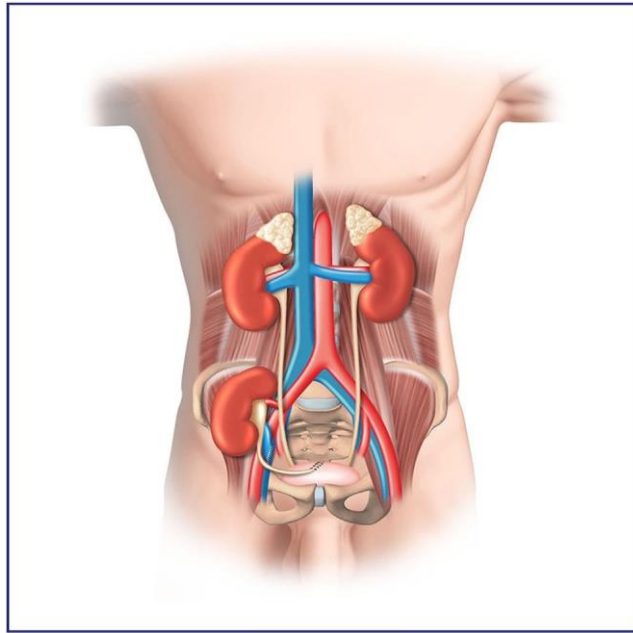


Figure 1: Positionnement latéral d'un transplant en fosse iliaque droite [14].

La greffe rénale lorsqu'elle est envisageable est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Le résultat dépend du degré de compatibilité entre les antigènes de donneur et de receveur et de l'efficacité du traitement immunosuppresseur envisagé pour prévenir le rejet [7].

Il existe deux grands types de transplantation rénale :

- Transplantation à partir d'un donneur décédé par mort encéphalique (destruction définitive et irréversible de l'encéphale) [15].
- Transplantation à partir d'un donneur vivant apparenté compatible, souvent un membre de la famille [15].

## 2. Indications et exigences de la transplantation rénale

La transplantation rénale est indiquée en cas de défaillance vitale d'un rein.

Tout patient à partir du stade d'IRC terminale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé  $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , est un candidat potentiel à une transplantation rénale [16].

L'âge élevé n'est plus une contre-indication absolue avec quelques réserves cependant si le patient a plus de 75 ans [16].

La mise en place d'un programme de transplantation rénale chez un patient nécessite un bilan biologique, morphologique approfondi à la recherche de contre-indications absolues ou relatives au geste : évaluation du risque de récurrence de la maladie sur le greffon, bilan

cardiovasculaire notamment chez les patients diabétiques, recherche d'infections virales ou bactériennes latentes, recherche de néoplasie, évaluation du risque immunologique et recherche d'anomalies de l'arbre urinaire chez les patients à risque (malformations congénitales ou acquises) [16].

Toutes les maladies détectées au moment de ce bilan pré-greffe doivent être traitées avant la transplantation [16].

Une défaillance grave cardiaque ou hépatique doit faire envisager une double transplantation rein-cœur ou rein-foie. De plus, un patient ayant un diabète type I est un candidat à une transplantation rein-pancréas [16].

La séropositivité pour le VIH( Virus d'immunodéficience humaine) n'est plus une contre-indication absolue à la transplantation rénale sous réserve que l'infection soit contrôlée (charge virale indétectable et  $CD4 > 200/mm^3$  depuis au moins 6 mois) [16].

### **3. Critères immunologiques pour la sélection d'un donneur et un receveur**

L'appariement donneur-receveur est indispensable avant toute transplantation, des bilans immunologiques et non immunologiques pré greffe doivent être effectués au préalable à la recherche d'une éventuelle contre-indication à la transplantation rénale (antécédents de cancer ou d'hémopathies malignes, pathologies cardio-vasculaires, pathologies psychiatriques, obésité définie par un  $IMC > 30 Kg/m^2$ , âge supérieur à 85 ans...) [15].

Pour s'assurer de la compatibilité entre donneur et receveur il y a des examens immunologiques à faire avant la transplantation rénale :

- Groupe sanguin ABO : seuls les patients dont le groupe sanguin ABO est compatible avec celui du donneur sont considérés comme receveurs potentiels, comme en transfusion sanguine, un rein de groupe O peut être transplanté à tout receveur ;
- Typage HLA (Antigène leucocytaire humain) classe I et II : la recherche des anticorps anti-HLA permet de mettre en évidence la présence d'éventuels anticorps dans le sérum du receveur qui seraient dirigés contre les antigènes HLA du donneur, l'absence de ces anticorps et l'appariement HLA entre le donneur et receveur indique la compatibilité entre les deux donc la possibilité de la transplantation rénale ;
- Test du cross-match : consiste à l'identification dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur par incubation des lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur en présence de complément, en

absence de lyse cellulaire, le test est négatif rendant possible la transplantation rénale [15, 17].

#### **4. Rejets de greffe rénale**

Le rejet de greffe reflète la fonction normale du système immunitaire, à savoir la reconnaissance et la destruction des cellules étrangères du greffon. Ainsi, trois types de rejets d'allogreffe sont décrits, classés par leurs mécanismes et leur chronologie d'apparition post-transplantation : rejet de greffe hyper aigu (intervention d'anticorps), aigu (réaction cellulaires et humorales) et chronique (mécanismes immunologique et non-immunologique) [18].

##### **4.1.Rejet de greffe hyper aigu**

Le rejet hyper aigu survient typiquement dans les minutes ou les heures qui suivent la revascularisation du greffon. Il est la conséquence d'une réponse immunitaire humorale lié à la présence dans le sérum du receveur d'anticorps cytotoxiques préformés qui peuvent être :

- Des allo-anticorps anti-HLA lympho-cytotoxiques (notamment anti-HLAI), produits en réponse à des transfusions, des grossesses ou des transplantations antérieures ;
- Des anticorps naturels dirigés contre les antigènes de groupage sanguin ABO ;
- Des allo-anticorps cytotoxiques dirigés contre des antigènes de l'endothélium vasculaire [19].

Les anticorps préformés en circulation se fixent sur les allo- antigènes exprimés par les cellules de l'endothélium vasculaire et activent le système de complément par la voie classique avec libération des molécules C3a, C5a (anaphylatoxines). La fixation de ces anticorps et anaphylatoxines entraine l'activation de la cellule endothéliale ce qui provoque la libération de facteurs pro coagulants à l'origine de l'activation et l'agrégation des plaquettes, la formation de thrombose vasculaire et l'arrêt de la circulation sanguine (ischémie). Le greffon se nécrose en quelques minutes.

Le rejet hyper-aigu est devenu exceptionnel, du fait de la pratique de groupage sanguin et de cross-match en pré-greffe, mais s'il survient la transplantectomie est le seul traitement [4,20].

#### **4.2.Rejet de greffe aigu**

Le rejet aigu représentant un taux d'épisodes de 10 à 20 % à un an, demeure un obstacle majeur en transplantation rénale. Il se manifeste une à deux semaines en post-transplantation car il nécessite une immunisation vis-à-vis des antigènes du greffon, mais il peut survenir à tout moment au décours de la greffe [21].

Deux processus immunologiques peuvent être impliqués de manière individuelle ou combinée: la réponse immunitaire cellulaire et la réponse immunitaire humorale [22].

La composante cellulaire implique des lymphocytes T auxiliaires(CD4+) et cytotoxiques(CD8+) et des cytokines pro-inflammatoires responsables de lésions tissulaires(apoptose cellulaire, fibrose)et vasculaires non réversibles[19].

La composante humorale est médiée par des allo-anticorps spécifiques des antigènes, notamment les antigènes HLA (de classe I et II), agissant par des mécanismes de cytotoxicité(ADCC : la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) délétères pour les tissus greffés. Le rejet aigu à médiation humorale est plus grave et de pronostic plus sombre ce qui implique un traitement très agressif afin d'éviter la perte du greffon [21].

Le diagnostic de rejet aigu est établi sur des signes non spécifiques cliniques (fièvre, œdèmes des membres inférieures, diminution de la production d'urine avec prise de poids, douleur et gonflement du rein, ainsi que d'une tension artérielle élevée) et biologiques (notamment l'augmentation de la créatininémie). Étant donné que ces symptômes peuvent également résulter d'infections ou de la prise d'un médicament, le rejet doit être confirmé par une biopsie du greffon pour une analyse histologique, permettant de classer les rejets en grade de gravité selon la classification de Banff, cette dernière permet une standardisation de l'interprétation des biopsies de greffon, ce qui est nécessaire pour mieux guider le traitement [19, 23].

#### **4.3.Rejet de greffe chronique**

Le rejet chronique de la greffe se définit par la diminution progressive de la fonction du greffon qui est le plus souvent irréversible et le rein sera perdu à plus ou moins long terme. Il apparaît quelques mois à quelques années après la greffe [20].

Ce type de rejet fait intervenir des causes immunologiques et des causes non immunologiques :

Les facteurs non immunologiques incluent l'âge du donneur, les lésions initiales du greffon, le temps d'ischémie froide, la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (en particulier les inhibiteurs de la calcineurine), les infections (CMV :Cytomégalovirus), l'hypertension artérielle et les désordres métaboliques (diabète et dyslipidémie) [24].

Les facteurs immunologiques sont représentés essentiellement par : les épisodes de rejet aigu répétitifs et mal contrôlés, un traitement immunosuppresseur suboptimal la première année, les incompatibilités HLA, l'infiltration tissulaire de lymphocytes et d'autres cellules de l'inflammation et la surproduction de cytokines [24].

Les mécanismes moléculaires exacts de ce rejet restent mal connus. Il s'agit probablement d'une réponse immunitaire à bas bruit initiée par une présentation indirecte des allo antigènes, et dirigée contre les structures vasculaires et particulièrement endothéliales du greffon. Cette agression conduit à une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire, une sténose vasculaire et une sclérose glomérulaire, c'est la néphropathie chronique du rein [25, 26].

Il n'existe pas à ce jour de traitement approprié pour ce type de rejet. Cependant des modifications du traitement immunosuppresseur permettent de stabiliser la fonction rénale chez certains patients [18].

### **5. Stratégie thérapeutique en transplantation rénale**

Compte tenu du risque de rejet dans la transplantation rénale, un traitement immunosuppresseur est obligatoire afin de préserver le greffon. C'est un traitement à vie qui ne doit pas être interrompu même si l'objectif thérapeutique de la greffe est atteint [27].

Les objectifs de ce traitement sont d'une part la prévention du phénomène de rejet et des complications associées avec la mise en place d'une polythérapie immunosuppressive et d'une prophylaxie antimicrobienne, et d'autre part, le traitement curatif du rejet au stade le plus précoce [27].

Les stratégies thérapeutiques utilisées peuvent être différentes d'un centre de transplantation à l'autre. En transplantation, les immunosuppresseurs ont toujours été utilisés en association pour diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule et pour permettre d'inhiber le système immunitaire à différents niveaux. 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 ;

- 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 ethnologie, de son sexe, de son âge, de ses antécédents tumoraux, métaboliques, cardiovasculaires, du risque viral ou même de sa pathologie néphrologique initiale [28].

Habituellement, la stratégie de l'immunosuppression comporte un traitement préventif (induction et entretien) et un traitement curatif, instauré en cas de rejet [29].

### **5.1. Traitement préventif du rejet de greffe**

Le traitement immunosuppresseur de référence est constitué d'une trithérapie associant ciclosporine, glucocorticoïdes et mycophénolatemofétil en première intention. Cependant, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'azathioprine et le mycophénolate sodique offrent aux prescripteurs des alternatives thérapeutiques intéressantes [27].

La ciclosporine et le tacrolimus sont indiqués dans la prévention du rejet du greffon. Le sirolimus et l'évérolimus sont indiqués dans la prévention du rejet d'organe chez l'adulte présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. L'azathioprine est indiquée en transplantation d'organes pour la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. Il est en général utilisée en deuxième intention en cas d'intolérance au mycophénolate mofétil [27].

Le mycophénolate mofétil est indiqué en prévention des rejets aigus d'organe après greffe rénale. Le mycophénolate sodique est indiqué en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale [27].

Le traitement préventif comprend deux phases : une phase d'induction et une phase d'entretien.

#### **5.1.1. Traitement préventif d'induction**

L'usage du traitement d'induction fait partie de la plupart des protocoles standards actuels d'immunosuppression en greffe rénale. Il est mis en place en période pré opératoire, débuté en général la veille ou le jour de la transplantation et poursuivie jusqu'à 4 à 6 semaines.

Il a comme objectif de récupérer la fonction rénale plus rapidement et d'éviter l'activation des lymphocytes T au cours des premières semaines de la greffe, moment où le risque de rejet est le plus élevé. L'utilisation d'une induction biologique (anticorps) permet de retarder et/ou de diminuer la posologie initiale des traitements par les inhibiteurs de la calcineurine et diminuer ainsi leur néphrotoxicité initiale [27, 29].

Le schéma thérapeutique est basé sur l'utilisation d'une association de plusieurs classes d'immunosuppresseurs à différents mécanismes d'action. Deux protocoles d'induction existent : la quadruple thérapie et le traitement séquentiel [29].

#### **a. Quadruple thérapie**

Le traitement de première intention consiste en l'association d'un inhibiteur de la calcineurine (Ciclosporine/Tacrolimus), d'anticorps mono ou polyclonaux, d'un antimétabolite (MMF/azathioprine) et d'un corticoïde. L'association de ces différentes classes d'immunosuppresseurs permet d'optimiser l'efficacité tout en minimisant les risques de toxicité pour chaque molécule.

##### **➤ Anticorps**

On distingue :

##### **- Les anticorps polyclonaux déplétants**

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. Ils sont utilisés comme agents d'induction durant 3 à 10 jours pour produire une profonde lymphopénie pouvant durer plus d'un an. Ils sont administrés à une dose de 1 à 1.5 mg/kg/j en perfusion lente (6 heures) de 3 à 9 jours après transplantation. La première dose doit être précédée d'un bolus de corticoïde et être préférentiellement débutée avant la reperfusion du transplant [30, 31].

##### **- Les anticorps monoclonaux déplétants Muromonab, OKT3**

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. Aussi son utilisation s'accompagne fréquemment de l'apparition d'anticorps anti-OKT3 qui diminuent l'efficacité thérapeutique

du produit lors de sa réutilisation. Compte tenu de ces complications, l'utilisation de l'OKT3 est devenue rarissime et indiquée exceptionnellement dans le cadre de rejet aigu cellulaire particulièrement sévère ou récidivant [28].

#### **-Les anticorps anti-récepteur de l'IL-2 (Ac anti-CD25)**

Le basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'IL-2 (interleukine 2) situé à la surface des lymphocytes T activés. Ils inhibent l'activation et la prolifération des Lymphocytes induites par l'IL-2. Les anticorps anti-IL2R épargnent les cellules T naïves et ne sont pas lymphodépétants. En général, les adultes reçoivent deux doses de 20 mg. La première dose est administrée par voie intraveineuse 2 heures avant la greffe rénale et la deuxième dose est administrée au quatrième jour après l'opération. Plusieurs essais thérapeutiques chez l'adulte ont montré que l'utilisation du basiliximab s'accompagne d'une réduction relative des taux de rejet à 6 mois de 30 à 40 %, et cela quel que soit la combinaison d'immunosuppresseurs associés [27, 31].

Le rapport bénéfices/risques est en faveur de l'usage des anticorps anti IL2R chez les patients à faible risque immunologique et de la Thymoglobuline chez les patients à haut risque immunologique de rejet [22].

#### **➤ Inhibiteurs de la calcineurine**

**-Ciclosporine :** administrés deux fois par jour à une dose initiale de 10 à 15 mg/kg puis ajustée selon la concentration résiduelle ou sur sa concentration mesurée 2 heures après la prise [22].

**-Tacrolimus :** administré à jeun deux fois par jour à une dose de 0.2 à 0.3 mg/kg/j pour les spécialités à libération immédiate et en une seule prise par jour pour celles à libération prolongée.

#### **➤ Antimétabolites**

**-Acide mycophénolique MPA :** la posologie initiale est indépendante du poids, elle est de 1g par jour [22].

**-Azathioprine :** administré une fois par jour à une dose de 2 à 3 mg/kg/j [22].

➤ **Glucocorticoïdes : Prednisone, Prednisolone , Méthylprednisolone**

Ils sont administrés à forte dose de 500 mg/j pour la méthylprednisolone, ou dose équivalente pour les autres, en IV dès la veille où le jour de la transplantation ensuite et réduites sur plusieurs mois à une dose de maintenance entre 10 et 20 mg/j [22].

**b. Traitement séquentiel**

Il consiste en l'association d'anticorps, d'un antimétabolite (MMF/ Azathioprine) et d'un corticoïde avec l'introduction différée de la Ciclosporine/Tacrolimus. Ce schéma a pour objectif de limiter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. Il est souvent utilisé en transplantation rénale afin de n'introduire l'inhibiteur de la calcineurine qu'à partir du moment où le rein a récupéré certaines fonctions, en général à partir du 5<sup>ème</sup> jour post greffe [29].

**5.1.2. Traitements adjuvants**

En plus du traitement immunosuppresseur, plusieurs traitements adjuvants sont prescrits pour le transplanté rénal afin de réduire les risques de complications liées à la transplantation, à l'immunosuppression et aux autres effets indésirables des immunosuppresseurs :

- Un traitement prophylactique antibiotique pendant les 48 premières heures après la transplantation permet de prévenir les infections liées aux prélèvements et à la transplantation elle-même. Une association de **β- lactamines** (ureidopénicillines, par exemple) et d'une fluoroquinolone administrée par voie IV a J1 et J2 peut être proposée.
- **Cotrimaxole** : Une antibioprofylaxie à faible dose par triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours des 6 premiers mois post-transplantation est utile pour la prévention des infections urinaires et des infections opportunistes (*Listeria*, *Pneumocystis*, mycobacteries).
- Un traitement préventif, antifongique et antiparasitaire repose sur l'administration dès J1 postopératoire d'**Amphotéricine B**.
- **Valganciclovir** : Antiviral qui permet d'éviter les infections à cytomégalovirus. Il se prend une fois par jour, pendant trois mois à cinq mois
- **Les Inhibiteurs de la pompe à protons IPP** : Ce sont des protecteurs gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons) afin de prévenir les risques d'ulcère de l'estomac (notamment dus à l'action anti-inflammatoire des corticoïdes) [27].

### 5.1.3. Traitement préventif d'entretien

De durée indéterminée à doses plus faibles par rapport au traitement d'induction, il dépend de l'efficacité de l'immunosuppression et la tolérance du traitement par le patient.

Le traitement d'entretien est introduit 4 à 6 semaines après la transplantation, il s'agit d'une trithérapie comportant trois molécules de mécanismes d'action pharmacologiques différents parmi les classes suivantes [32] :

- Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) ;
- Les antimétabolites (azathioprine et mycophénolatemofétil ou l'acide mécophénolique) ;
- Les corticoïdes ;
- Les inhibiteurs de la protéine mTOR (alternative aux anticalcineurines) [32].

#### Les corticoïdes

Après 7 jours de la transplantation, une décroissance rapide de la posologie est enclenchée pour atteindre 20 mg d'équivalent prednisolone per os par jour [18, 22].

#### Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)

- Ciclosporine : à une posologie de 2 à 6 mg/kg en 2 prises ;
- Tacrolimus : à une posologie de 0.1 à 0.2 mg/kg/jour chez l'adulte et de 0.3 mg/kg/jour chez l'enfant [32].

#### Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus)

- Sirolimus : 6mg en une dose puis 2mg/jour.
- Everolimus : à une posologie de 1,5 mg/jour[32].

#### Les anti-métabolites (azathioprine et mycophénolatemofétil)

- Azathioprine : à une posologie 1,5 à 2 mg/kg par jour[33]
  - Mycophénolatemofétil :
- Chez l'adulte : à raison de 2 g/jour ;

- Chez l'enfant : les doses habituellement prescrites sont de l'ordre de 600 mg/m<sup>2</sup>/jour en 2 doses. Les doses requises en association avec la ciclosporine sont plus importantes qu'avec le Tacrolimus car la ciclosporine diminue la recirculation entéro-hépatique du MMF. De même, il a été récemment démontré chez l'enfant que les taux C<sub>2</sub> (concentration sanguine maximale 2 heures après la prise du médicament) de la ciclosporine sont plus faibles en présence de MMF [31-33].

## 5.2. Traitement curatif du rejet de greffe

Le traitement le plus efficace contre le rejet immunologique reste la prévention. Toutefois, il est possible de traiter certains types de rejets immunologiques s'ils sont pris en charge à temps [18].

Le rejet hyperaigu, devenu exceptionnel depuis la pratique systématique du Cross-match, ne peut être traité que par la dé-transplantation [18].

Le rejet aigu est souvent maîtrisé en intensifiant le traitement immunosuppresseur. En outre, la fonction du greffon à long terme n'est généralement pas affectée après un premier rejet aigu. Toutefois, elle diminue en cas de rejets itératifs [18].

Le traitement mis en œuvre est fonction de la gravité et de l'évolution du rejet, la prise en charge comporte :

- En première intention : les corticoïdes (méthylprednisolone à une posologie de 10-20 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours ) [34] ;
- En deuxième intention : corticoïdes à forte dose + immunoglobulines anti lymphocytaires monoclonales (le muromonabOKT3 à une dose de 5 mg/jr en IV directe pendant 10 à 14 jours) ou polyclonales (thymoglobuline à une dose de 1.5 mg/kg/jr pendant 3 à 14 jours, soit une dose cumulative de 10.5-21 mg/kg) [35, 36];
- En troisième intention (rejet cortico-résistant) : le tacrolimus présente l'avantage d'être utilisé lorsque tous les autres traitements ont échoué, (en augmentant les doses du tacrolimus). Il existe de nombreuses données sur le succès du passage de la cyclosporine A au tacrolimus en cas de rejet [37].

En cas de rejet aigu humoral, en plus de la corticothérapie à forte dose et des anticorps anti lymphocytaires polyclonaux, on associe :

- La plasmaphérèse : à raison d'une séance quotidienne ou tous les deux jours jusqu'à un maximum de 6 séances en privilégiant l'albumine comme produit de substitution, en dehors d'un rejet aigu tardif (au-delà d'un an de greffe) où les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés à cause de leur faible efficacité et de leurs risques [38] ;
- Le rituximab: anticorps monoclonal anti CD20 : (dans certains cas) à une dose de 200 à 375 mg/m<sup>2</sup> après la fin des immunoglobulines anti lymphocytaires et de la plasmaphérèse [38].

Il n'existe pas de traitement réellement efficace contre le rejet chronique, par conséquent, le greffon sera perdu à plus ou moins long terme. Des mesures de néphroprotection sont instaurées, ainsi que des modifications du traitement immunosuppresseurs permettant de stabiliser la fonction rénale chez certains patients [39].

Une étude récente révèle de bons résultats à long terme, suite à l'utilisation de Tocilizumab dans le cadre du rejet chronique humoral. D'autres études comparatives ont conclu que des taux moindres de néphropathie chronique ont été observés chez les patients traités par l'acide mycophénoliqueMPA, et apportaient des arguments pour l'instauration préférentielle d'une bithérapie tacrolimus-MPA en première intention [19, 40, 41].

## **CHAPITRE II : TACROLIMUS**

## 1. Généralités

Au début des années 1980 au Japon, les scientifiques de Fujisawa Pharmaceuticals ont commencé à tester les bouillons fermentés de *Streptomyces* pour leurs propriétés inhibitrices spécifiques sur des cultures de lymphocytes mixtes. Le dépistage a abouti à la découverte d'un champignon du sol nommé *Streptomyces sukubaensis* en 1984, qui produisait une molécule cyclique de la famille des macrolides avec une activité immunosuppressive puissante dont le code est FK506 et qui a été nommé plus tard tacrolimus. Ensuite, il a été approuvé par la FDA en 1994 pour une utilisation dans la transplantation hépatique. Depuis cette indication, il a été étendu aux transplantations de rein, de cœur, de poumon, de pancréas...etc. Il constitue avec la ciclosporine la classe des anticalcineurines et ils sont considérés des pierres angulaires du traitement immunosuppresseur en transplantation d'organe. Son activité immunosuppressive est 100 fois plus puissante que la ciclosporine [20,42,,43,44].

## 2. Propriétés physico-chimiques

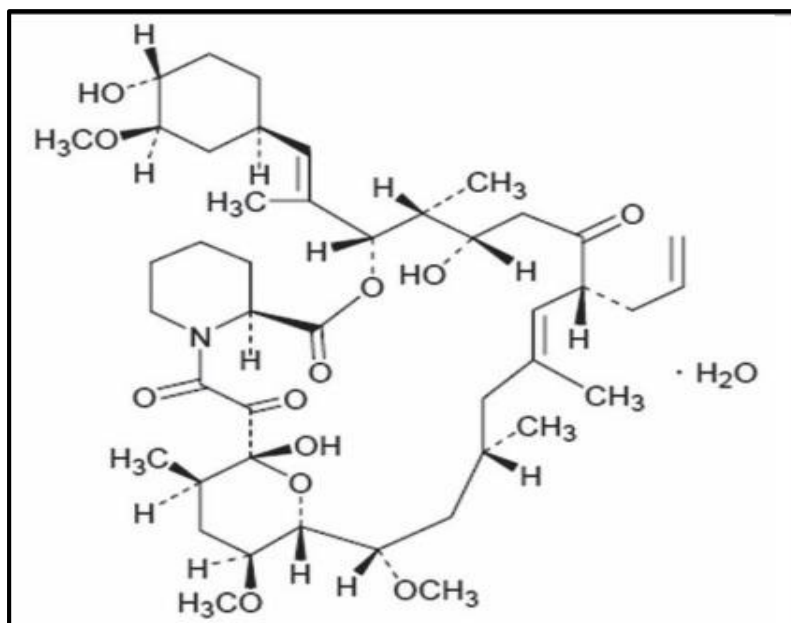


Figure 2 : Structure chimique du tacrolimus .

Le tacrolimus possède une structure cyclique (figure 2). Sa formule chimique est  $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$  avec une masse molaire moléculaire de 804 daltons et un point de fusion de 127 - 129 °C. C'est une molécule lipophile très soluble dans le méthanol, le chloroforme, et l'acétone, soluble dans l'éther éthylique, le propylène glycol et le polyéthylène et pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane. Le tacrolimus est stable à l'état solide, dans le méthanol et dans les milieux légèrement acides, mais il a tendance à se dégrader dans des conditions alcalines [45].

### 3. Formes galéniques, voies d'administration et posologies

Tableau II : Formes galénique, voies d'administration et posologies du tacrolimus [46].

Classe thérapeutique	DCI	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Posologie et voies d'administration
Inhibiteurs de la calcineurine	Tacrolimus	Adoport®	Gélules	0,5 ; 1 ; 5 mg	Transplantation rénale : -0,2 à 0,3 mg/kg/jour <b>(orale)</b> - 0,05 à 0,1 mg/kg/jour <b>(IV)</b> chez l'adulte ; -0,3 mg/kg/jour <b>(orale)</b> - 0,075 à 0,1 mg/kg/jour <b>(IV)</b> chez l'enfant
			Solution injectable	5 mg/ml	
		Advagraf®	Gélules à libération prolongée	0,5 ; 1 ; 3 ; 5 mg	Prévention du rejet de greffe rénale : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour <b>(orale)</b>
		Modigraf®	Granulés	0,2 ; 1 mg	Prévention du rejet de greffe rénal : 0,2 à 0,3 mg/kg/jour <b>(orale)</b> chez l'adulte ; 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant
		Prograf®	Gélules	0,5 ; 1 ; 5mg	0,1 à 0,2 mg/kg/ <b>(orale)</b> jour chez l'adulte 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant
			Solution injectable	5 mg/ml	
		TIM®	Gélules	0,5 ; 1 ; 5 mg	0,1 à 0,2 mg/kg/ <b>(orale)</b> jour chez l'adulte 0,3 mg/kg/jour chez l'enfant
		Protopic®	Pommade	0,03 ; 0,1 %	0,1 % chez l'adulte et l'adolescent (>16 ans) 0,03 % chez l'enfant (> 2 ans) <b>(topique)</b>

### 4. Propriétés pharmacodynamiques

L'activité immunosuppressive du tacrolimus tout comme la ciclosporine, résulte de son action inhibitrice de la calcineurine, après formation d'un complexe intracellulaire par liaison à la FKBP-12 (FK-bindingprotein) qui appartient à la famille des immunophilines. La calcineurine, enzyme clé dans la cascade de signalisation intracellulaire activée lors de la

stimulation antigénique, est une sérine/thréonine phosphatase calcium et calmoduline dépendante intervenant dans la réponse immunitaire des lymphocytes [27].

La fixation du complexe tacrolimus- FKBP12 à la calcineurine permet d'inhiber son activité phosphatase. Cette inhibition conduit ainsi à un blocage de transcription de l'IL-2 en empêchant la translocation nucléaire des facteurs de transcription notamment le NFAT et le NF-KB dans les lymphocytes T activés. Ceci conduit à l'inhibition de la synthèse d'IL-2 empêchant ainsi la prolifération des lymphocytes T en bloquant leur passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire. La synthèse d'autres cytokines intervenant dans le rejet de greffe est aussi inhibée tels que l'IL-3( interleukine 3), IL-4( interleukine 4), GM-CSF( facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), TNF $\alpha$ ( facteur de nécrose tumorale) et IFN  $\gamma$ ( interféron gamma) [27, 32].

Le tacrolimus agit sélectivement sur les lymphocytes de phénotype (CD4+), responsables de la reconnaissance initiale de l'antigène et de la sécrétion de l'interleukine 2, ils bloquent préférentiellement le développement des réactions d'hypersensibilité retardée, c'est-à-dire la réaction immunologique à médiation cellulaire. Tandis que la réponse humorale, assurée par des anticorps, n'est bloquée que s'il s'agit de réponses primaires dépendant d'une activation par les lymphocytes T spécifiques [27].

Le tacrolimus se montre in vitro, 10 à 100 fois plus actif que la ciclosporine et il démontre une efficacité clinique intéressante dans le traitement du rejet corticorésistant [47].

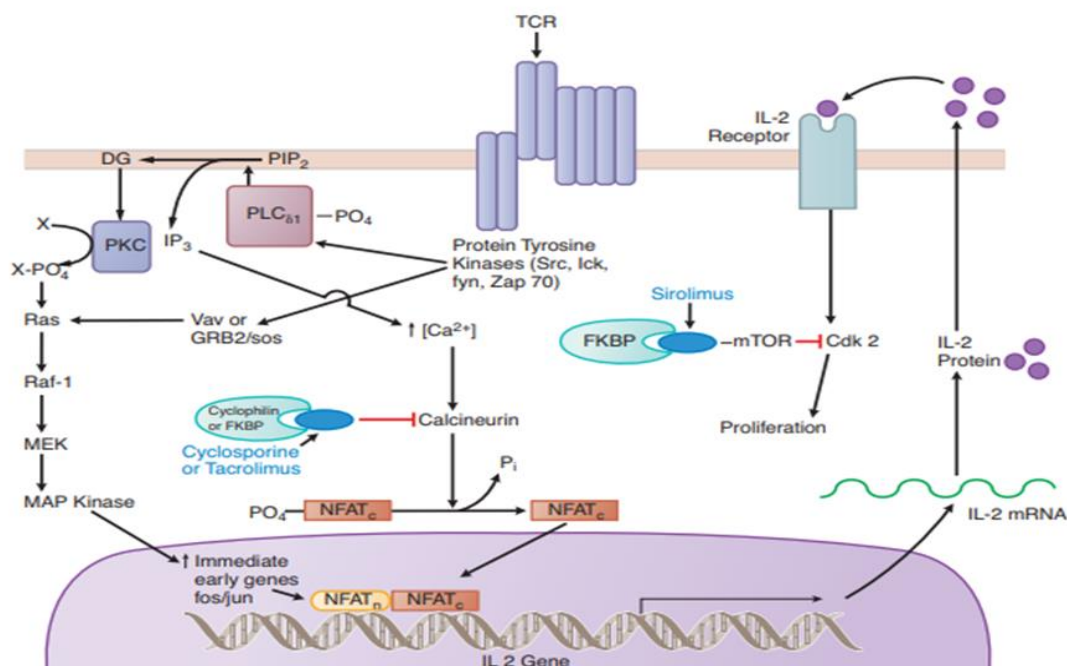


Figure 3 : Mécanisme d'action des anticalcineurines [27].

## 5. Propriétés pharmacocinétiques

### 5.1. Absorption

L'absorption du tacrolimus se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum, elle est rapide mais incomplète et très variable. Ce médicament étant un substrat de la p-glycoprotéine, son absorption intestinale est limitée. Les concentrations sanguines maximales (C<sub>max</sub>) sont atteintes en 1 à 3 heures pour le Prograf® et en 2 à 2,5 heures pour le Modigraf®. La biodisponibilité du tacrolimus est relativement faible en raison d'une succession de dégradation par O-déméthylation ou hydroxylation à la suite d'un effet de premier passage hépatique important, elle est comprise en moyenne entre 20 et 25%. Certaines études mettent en évidence une forte variabilité de cette biodisponibilité allant de 6 à 43% selon les patients [32, 48].

Les concentrations sanguines maximales (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (ASC) du tacrolimus ont semblé augmenter de façon proportionnelle à la dose à jeun. La vitesse d'absorption et la quantité absorbée sont plus importants lorsque le médicament est administré sans nourriture. L'heure du repas affecte également la biodisponibilité. Lorsque le tacrolimus est administré immédiatement après un repas, la C<sub>max</sub> moyenne est réduite de 71 % et l'ASC moyenne de 39 % par rapport à l'état de jeûne. Lorsqu'il est administré 1,5 heure après le repas, la C<sub>max</sub> moyenne est réduite de 63 % et l'ASC moyenne de 39 % par rapport à l'état de jeûne [48, 49].

### 5.2. Distribution

Le tacrolimus est un produit hautement hydrophobe, largement distribué dans les tissus, avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 16,9 L/Kg. A cause de la grande lipophilie de la molécule, les concentrations dans le poumon, la rate, le cœur, le rein et le pancréas après équilibre de distribution sont nettement supérieures aux concentrations plasmatiques, indiquant ainsi une grande affinité tissulaire. Le tacrolimus passe aussi la barrière placentaire et dans le lait maternel [50, 51, 52].

Dans le sang 92 à 98% du tacrolimus est lié aux globules rouges, la fraction plasmatique est fortement liée aux protéines(>98.8%), principalement à l'albumine et à l' $\alpha$ -1-glycoprotéine acide, ce qui entraîne une très faible concentration plasmatique libre, avec un rapport de distribution :  $\frac{\text{concentration de tacrolimus dans le sang total}}{\text{concentration de tacrolimus dans le plasma}} = \frac{20}{1}$ . Ce rapport dépend de plusieurs facteurs tels que l'hématocrite, la concentration médicamenteuse et la concentration de protéines dans le plasma [32, 44, 53].

### **5.3. Métabolisme**

Le tacrolimus est principalement métabolisé par le foie (98%) par l'intermédiaire du CYP P450 (Cytochrome P450)3A4 et CYP P450 3A5. Un métabolisme gastro-intestinal est également observé, le CYP P450 3A4 étant présent dans la paroi intestinale. Il a été estimé que cette dernière était responsable d'une métabolisation pré-systémique d'environ 50% de la dose [54].

Plusieurs métabolites sont formés au niveau hépatique, dont certains auraient une activité biologique [30]. Plus de 15 métabolites différents ont été identifiés *in vitro* : ledéméthyl-, hydroxy, déméthylhydroxy-, didéméthyl- et didéméthylhydroxy-tacrolimus, avec une activité immunosuppressive équivalente à celle de la molécule mère pour le 31-O-déméthyl-tacrolimus. L'activité des autres métabolites était très faible ou négligeable [55, 56].

Le polymorphisme génétique qui touche les enzymes CYP 3A4, 3A5 et la P-glycoprotéine est l'une des sources de variabilités interindividuelles pharmacocinétiques du tacrolimus, par exemple : Les patients présentant le génotype CYP3A5\*1 sont des métaboliseurs rapides et nécessitent des doses plus élevées de tacrolimus pour atteindre l'effet thérapeutique [49].

### **5.4. Elimination**

L'élimination des métabolites se fait majoritairement par voie biliaire >95% sous la forme hydroxylée, moins de 2% de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine. La demi vie d'élimination est longue et variable, elle est environ 19h chez les transplantés rénaux adultes et environ  $10,2 \pm 5$  heures chez les enfants transplantés rénaux [49, 56].

## **6. Données cliniques**

### **6.1. Indications thérapeutiques**

Le tacrolimus est principalement utilisé dans le cadre de greffe ou de transplantation d'organes solides. Il est indiqué dans :

- La prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.
- Le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants [57].

### **6.2. Contre-indications**

- Hypersensibilité au tacrolimus ou à d'autres macrolides, ou à l'un des excipients entrants dans la composition du médicament [58].

### 6.3. Interactions médicamenteuses

#### 6.3.1. Interactions d'ordre pharmacocinétique

Tableau III : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique [44, 49, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66].

Classe thérapeutique	Mécanisme de l'interaction	Conduite à tenir
<b>Médicaments qui augmentent la concentration sanguine du tacrolimus</b>		
Anti arythmique : Amiodarone	Augmentation importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus.	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Antibactériens : Ciprofloxacine, Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine	Augmentation très importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus(CYP3A4).	Dosage des concentrations sanguines, contrôle de la fonction rénale et adaptation éventuelle de la posologie.
Antifongiques : Posaconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Fluconazole, Voriconazole	Risque d'augmentation des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus(CYP3A4).	Dosage des concentrations sanguines, contrôle des fonctions rénales et hépatiques, adaptation posologique: réduire la dose du tacrolimus de 67% lors de l'association avec le voricoazole et réadapter la dose à l'arrêt de l'antifongique
Antirétroviraux : Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Fosamprenavir, Ritonavir.	Augmentation très importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus(CYP3A4).	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie.
Antiémétique : Métoclopramide.	Augmentation importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus(CYP3A4).	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie.
Antiépileptique : Stiripentol	Augmentation très importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus(CYP3A4).	Association contre-indiquée

Inhibiteurs calciques : Nifedipine, Diltiazem, Vérapamil, Amlodipine, Nicardipine.	Augmentation très importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus (CYP3A4).	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Inhibiteurs de la protéase anti-VHC Boceprevir	Augmentation importante des concentrations sanguines par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus.	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Pamplemousse ou oranges amères	Augmentation de la biodisponibilité et par conséquent de leurs effets indésirables.	Contre-indication sous toutes ses formes (fruit, jus, gâteaux.....)
Les inhibiteurs de pompe à proton IPP (oméprazole, pantoprazole, ésoméprazole, lansoprazole) :	Augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus par mutation de CYP2C19 (métabolise les IPP), donc ces derniers vont être métabolisés par CYP3A4 qui métabolise le tacrolimus ce qui réduit son métabolisme.	Contrôle de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines et adaptation de la posologie.
<b>Médicaments qui diminuent la concentration sanguine du tacrolimus</b>		
Antituberculeux : Rifampicine, Rifabutine.	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur par augmentation de son métabolisme hépatique (induction enzymatique).	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur de 2,5 à 5 fois la dose de base sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Antidépresseurs, Millepertuis.	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique.	Changer l'antidépresseur, préférez les ISRS sauf Fluoxétine.

Antiémétique : Aprépitant	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique.	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Antiépileptiques : Phénobarbital, Phénytoïne, Primidone, Carbamazépine.	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique.	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines.  Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Antifongique : Griséofulvine	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique.	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Antiviraux : Efavirenz, Névirapine	Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique sous l'effet d'une induction enzymatique.	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
Les corticoïdes à forte dose	augmentation la clairance et diminution des taux sanguins du tacrolimus en raison de l'induction de la P-gp et du CYP3A4 .	Surveiller la tacrolémie pendant la corticothérapie à forte dose ou lors de la réduction ou de l'arrêt des corticoïdes.

### 6.3.2. Interactions d'ordre pharmacodynamique

Tableau IV: Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique [32, 50].

Classes thérapeutiques	Mécanisme de l'interaction	Conduite à tenir :
<b>Néphrotoxicité</b>		
Antibiotique : Aminosides Glycopeptide(vancomycine)	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances.	Prendre en compte.
Antifongique : Amphotéricine B	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	Prendre en compte.
Anti-inflammatoire : AINS	Risque d'addition des effets néphrotoxiques	Précaution d'emploi :Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
Antimétabolite : Méthotrexate	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Précaution d'emploi.
<b>Hyperkaliémie</b>		
Sels de potassium	Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale(addition d'effets hyperkaliémiants)	Association déconseillée sauf en cas d'hypokaliémie.
Diurétiques hyperkaliémiants	Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout en cas d'insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)	Association déconseillée

### 6.4. Surdosage

Il n'existe qu'une expérience minime de cas de surdosage. Il a été signalé des cas où des doses excessives allant jusqu'à 30 fois la dose voulue ont été administrées, mais tous les patients s'en sont remis en l'absence de toute séquelle. Le surdosage aigu a donné lieu à des effets indésirables analogues aux effets indésirables, notamment de légères élévations des marqueurs de la fonction rénale (créatinine), des nausées, des céphalées, de l'hyperréflexie, de l'oligurie, de l'hypotension, des tremblements et des élévations des enzymes hépatiques [58, 67].

## 6.5. Grossesse et allaitement

- **Grossesse**

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au tacrolimus au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Si le tacrolimus est nécessaire à l'équilibre maternel, il pourra être poursuivi quelle que soit la voie d'administration dans la perspective d'une grossesse.

Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable afin de faire le point sur la pathologie et son traitement en vue d'une future grossesse.

Des études ont montré que le tacrolimus peut traverser la barrière foëto-placentaire et les concentrations néonatales sont de l'ordre de 50 à 70% des concentrations plasmatiques maternelles.

Il faut prendre en compte la diminution possible des concentrations sanguines de tacrolimus en cours de grossesse et réajuster la posologie de tacrolimus dans le post-partum si elle a été modifiée en cours de grossesse [68].

Des effets néonataux ont parfois été rapportés lors de traitements par voie générale :

- Troubles transitoires de la fonction rénale néonatale et/ou hyperkaliémies.
- Prématurité (< 37 semaines) et retard de croissance intra-utérin qu'il est difficile de mettre exclusivement sur le compte du médicament (rôle probable de la pathologie maternelle) [68].

- **Allaitement**

- La quantité de tacrolimus ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle orale (en mg/kg).
- Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de tacrolimus sont indétectables.
- Aucun évènement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités de mère traitée par tacrolimus, y compris chez des prématurés [68].

Au vu de ces éléments, l'utilisation du tacrolimus par voie orale ou cutanée, est possible chez la femme qui allaite même si l'enfant est prématuré [68].

## 6.6. Effets indésirables

- **Effets cardiovasculaires**

Du fait de la vasoconstriction rénale induite par les anticalcineurines, la capacité rénale d'excrétion du  $\text{Na}^+$  est altérée ce qui induit une rétention hydro sodée contribuant à une HTA, généralement répondant bien aux traitements usuels [20,48].

Des désordres cardiaques de type arythmies ; insuffisance coronarienne ont été observés. Aussi, avec le tacrolimus, ont été rapportées une prolongation du segment QT de l'électrocardiogramme [20,50].

Le tacrolimus peut causer également une hyperkaliémie discrète, une hypermagnésurie, une hypercalciurie, une hypomagnésémie et une hyperuricémie qui peut se traduire parfois par des crises de goutte [72].

- **Effet secondaires digestifs et hépatiques**

Des effets de type anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et inconfort abdominal peuvent survenir chez 75% des patients traités par tacrolimus [50].

Une hépatotoxicité dose dépendante se manifestant par des perturbations du bilan hépatique (augmentation des transaminases, des gamma-glutamyl transférase et de la bilirubine) transitoires et modérées est aussi observée [50].

- **Désordres endocriniens**

Le risque diabétogène du tacrolimus est plus élevé que celui de la ciclosporine. La survenue d'un diabète de novo se définit comme la nécessité d'administrer de l'insuline et/ou de suivre un traitement par antidiabétiques oraux pendant au moins 1 mois. il est à noter qu'environ 50% des patients présentant un diabète de novo requièrent toujours un traitement ce qui laisse présumer du caractère irréversible de cette complication. le risque de diabète peut être augmenté par la prise de corticoïdes [48, 50].

La prise du tacrolimus, peut aussi être associée à une hypercholestérolémie ou encore une hyperlipidémie, nécessitant le plus souvent la prise d'un traitement hypolipémiant [48].

- **Neurotoxicité**

Le tacrolimus peut provoquer une neurotoxicité, en particulier lorsqu'il est utilisé à des doses élevées, incluant des maux de têtes (31 à 64%), des tremblements (44 à 56%), des paresthésies (15 à 40%) et des insomnies (29 à 69%) [50].

- **Effets sur la peau et les muqueuses :**

Ils sont de type hypertrichose, hyperplasie gingivale, prurit, rash, alopecie, acné, hypersudation, dermatite, photosensibilité...[48].

- **Effets liés à l'immunosuppression**

Comme avec les autres immunosuppresseurs les patients recevant les anticalcineurines présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée [48].

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus [72].

- **Affections hématologiques et du système lymphatique :** anémie, leucopénie, thrombocytopénie [50].

## 7. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est le principal effet secondaire des inhibiteurs de la calcineurine (ICN) et qui se manifeste par une augmentation de la créatinémie et de l'urémie. 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. L'étude des mécanismes aboutissant à la survenue de cette néphrotoxicité a déjà donné lieu à une littérature abondante. Si elle a permis de mettre en évidence l'implication de nombreuses voies de signalisation, en particulier dans la régulation du tonus vasculaire et dans la fibrogenèse, l'origine cellulaire et moléculaire de cette toxicité reste encore obscure [73].

La toxicité des inhibiteurs de la Calcineurine (en l'absence de rejet aigu) a été définie 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 [74].

La toxicité du tacrolimus peut avoir donc plusieurs causes [75] :

- Perturbation de la vasodilatation avec augmentation des agents vasoconstricteurs et diminution des agents vasodilatateurs ;
- Stress oxydant ;

- Stress du réticulum endoplasmique ;
- Apoptose ;
- Système rénine angiotensine ;

On distingue :

- ✓ **Une néphrotoxicité aiguë fonctionnelle** : dose-dépendante, réversible, associée à des altérations de l'hémodynamique intra rénale et à une réduction du débit de filtration glomérulaire qui débute précocement après l'initiation du traitement. Cette vasoconstriction est la conséquence d'une augmentation du tonus sympathique, d'une activation du système rénine-angiotensine, d'une diminution de la production de molécules vasodilatatrices (prostaglandines, monoxyde d'azote) et d'une augmentation de la production d'endothéline-1 (ET-1) et du thromboxane. Le plus souvent, elle est sans lésions histologiques décelables [69, 70, 73, 75].
- ✓ **Une néphrotoxicité chronique** : irréversible associée à des lésions histologiques de toutes les structures rénales, caractérisée par une artériolopathie faite de dépôts hyalins dits "en collier de perle", une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle en bandes et une glomérulosclérose. La vasoconstriction et les lésions des cellules endothéliales peuvent conduire à une nécrose des cellules musculaires lisses et à une hyalinisation des parois vasculaires, réduisant la lumière du vaisseau et provoquant une ischémie chronique, contribuant ainsi à la fibrose en bandes. Cependant, les lésions tubulo interstitielles peuvent se développer indépendamment de l'artériolopathie. La néphrotoxicité des ICN peut également se manifester sous forme de micro vacuoles iso volumétriques, présentes essentiellement dans les cellules tubulaires proximales, ou encore sous forme de calcifications interstitielles [71,73, 75].

Les méthodes de surveillance de la néphrotoxicité sont limitées, actuellement seule l'histologie rénale est 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 [74].

### 7.1. Les facteurs de risque de néphrotoxicité des ICN

- **Les relations doses/toxicité**

Très rapidement après l'introduction des ICN dans les protocoles

d'immunosuppression, plusieurs auteurs ont mis en évidence une relation entre la dose d'ICN et l'apparition d'une dysfonction rénale. Mais, ces observations étaient assez précoces, et il n'est pas toujours aisé de distinguer toxicité aiguë et chronique. Cependant, des travaux ont montré que les patients présentant des lésions chroniques de néphrotoxicité avaient des doses de ciclosporine plus élevées. D'autres études ont conclu que la néphrotoxicité n'est pas corrélée à l'exposition systémique des ICN mais plutôt à l'exposition locale intra rénal [73, 76].

- **Pharmacocinétique et pharmacogénétique**

En revanche, une grande variabilité intra- et surtout interindividuelle rend très difficile l'établissement d'une relation dose/concentration. Cette variabilité concerne à la fois l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces molécules ou de leurs métabolites. Les isozymes du cytochrome P450 3A et la p-glycoprotéine, jouent un rôle dans l'absorption intestinale très variable et dans le métabolisme, exclusivement hépatique, des ICN. Cette variabilité inter et intra-individuelle d'expression de ces protéines est liée aux interactions médicamenteuses et au polymorphismes génétiques de ces mêmes enzymes qui influencent, à des degrés certes divers la pharmacocinétique des ICN [73,76].

- **Autres facteurs**

Des études ont montré que l'âge d'un rein est un déterminant majeur de sa susceptibilité accrue à la néphrotoxicité des ICN. Ceci est probablement lié à des modifications de l'autorégulation rénale liés à l'âge, avec une vasoconstriction excessive et des changements anatomiques de la vascularisation préglomérulaire. Aussi, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmente la sensibilité rénale à la néphrotoxicité aiguë des INC [73,75].

## **8. Facteurs de variabilités de la pharmacocinétique du tacrolimus chez le transplanté rénal**

Les facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations résiduelles de tacrolimus sont énumérés ci-dessous.

### **8.1. Les interactions médicamenteuses**

Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, le tacrolimus présente de nombreuses interactions médicamenteuses ayant un impact sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. A ce jour, plus de 707 médicaments interagissant dans une

certaine mesure avec le tacrolimus ont été signalés [77,78]

En tant que substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP 3A4) et de la P-gp, les médicaments qui inhibent ou induisent ces mécanismes peuvent augmenter ou diminuer les concentrations sanguines du tacrolimus (voir paragraphe 12). Ainsi une connaissance détaillée des interactions potentielles est nécessaire afin d'éviter un surdosage menant à une toxicité et un sous dosage exposant à un risque de rejet de greffe.

Notons que l'effet inhibiteur enzymatique est immédiat alors que l'effet inducteur enzymatique, qui nécessite une synthèse protéique, peut mettre jusqu'à 2 à 3 semaines pour s'installer totalement et peut prendre un laps de temps du même ordre pour disparaître après l'arrêt du traitement [48].

Le tacrolimus ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques, les médicaments ayant une forte affinité pour celles-ci peuvent également perturber sa pharmacocinétique. Cette situation concerne notamment les anticoagulants, les antidiabétiques oraux [48].

## **8.2.Corticothérapie**

Les corticoïdes et les anticalcineurines partagent les mêmes voies métaboliques (CYP3A4) et de transport (P-gp). L'impact clinique des interactions entre ces médicaments reste complexe et toujours mal connu. Il demeure que les glucocorticoïdes, selon leurs types, ont un effet inducteur ou inhibiteur de la CYP3A4 et de la P-gp. Il a été démontré que la corticothérapie à forte dose augmente la clairance et diminue les taux sanguins du tacrolimus en raison de l'induction de la P-gp et du CYP3A4 . Par conséquent, pour éviter toute modifications indésirables des taux de tacrolimus, il est crucial de surveiller la tacrolémie pendant la corticothérapie à forte dose ou lors de la réduction ou de l'arrêt des corticoïdes [59,60,65].

## **8.3. Les inhibiteurs de pompe à proton IPP (oméprazole, pantoprazole, ésoméprazole, lansoprazole)**

L'interaction entre le tacrolimus et les IPP est expliquée comme étant une conséquence du polymorphisme génétique du gène CYP2C19. Le tacrolimus est métabolisé par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5, les IPP sont également métabolisés par le cytochrome CYP3A4, ainsi que par le CYP2C19. En cas de mutation du gène CYP2C19, les IPP ont tendance à être métabolisés par le CYP3A4 (diminution de la clairance de tacrolimus par le CYP3A4) ces

patients présentent donc un risque plus élevé d'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le tacrolimus. Il a été démontré que les patients qui présentaient des variantes hétérozygotes de CYP2C19\*2/\*3 étaient de mauvais métaboliseurs pour les IPP et donc la probabilité d'une diminution de la clairance du tacrolimus par le CYP3A4 existe chez ces patients et donc augmentation de la concentration sanguine de tacrolimus. Le tacrolimus et les IPP sont également des substrats de la P-gp, le tacrolimus est pompé hors des cellules endothéliales du tractus gastro-intestinal par ce transporteur, les IPP sont également des inhibiteurs de la P-gp et ces médicaments peuvent donc augmenter la concentration plasmatique de tacrolimus en raison du blocage de cette pompe d'efflux. Le rabéprazole est l'inhibiteur de la pompe à protons qui est peu métabolisé par la voie du CYP2C19 et du CYP3A4 et ce médicament n'est pas un substrat de la P-gp. Par conséquent, le rabéprazole pourrait être recommandé chez les patients ayant subi une transplantation rénale en raison de son potentiel d'interaction éventuellement plus faible avec le tacrolimus [61,62, 63,79, 80, 81].

#### **8.4.Age**

L'âge est un facteur important à prendre en compte dans l'ajustement de la posologie du tacrolimus et plusieurs études ont mis en évidence son influence sur sa pharmacocinétique. Il a été montré que la clairance du tacrolimus se trouve doublée chez les receveurs de reins en pédiatrie par rapport aux adultes et qu'elle est diminuée de presque la moitié chez les transplantés rénaux âgés. Ceci est probablement dû au vieillissement et à la diminution des capacités homéostatiques et physiologiques (fonction hépatique et excrétoire) chez la population âgée et aux capacités de clairance augmentées chez la population pédiatrique [77, 82].

#### **8.5.Grossesse**

Il est conseillé d'augmenter la posologie du tacrolimus vu la diminution physiologique des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus de 48 % per-partum. Plusieurs explications à ces résultats : la prise de poids pendant la grossesse est majoritairement constituée d'eau (environ 62%), la modification des volumes extracellulaires et du plasma peuvent entraîner des changements dans le volume de distribution des médicaments y compris les anticalcineurines. De plus, la masse des globules rouges diminue relativement pendant la grossesse en raison de l'expansion du volume plasmatique avec diminution de taux d'albumine et d'alpha 1-glycoprotéine [83, 84].

### 8.6.Poids

Les patients en surpoids nécessitent des posologies plus importantes que les patient de poids normal[85].

### 8.7.Genre

De nombreux médicaments qui sont substrats du CYP 3A4, tel que le tacrolimus, présentent une clairance plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Certaines sources suggèrent que l'activité du CYP 3A4 chez les femmes est supérieure à celle des hommes, cette activité plus importante peut être attribuée à une teneur hépatique en CYP 3A4 plus élevée chez les femmes, conférant ainsi un  $t_{1/2}$  de tacrolimus plus long aux hommes par rapport aux femmes [86, 87].

### 8.8.Polymorphisme génétique

La variabilité pharmacocinétique est en grande partie liée à des variations inter et intra individuelles touchant les activités des cytochromes P450 (CYP3A4 et CYP3A5) et de la P-gp (exprimée par le gène ABCB1).

Les porteurs du polymorphisme génétique ABCB1 3435T avaient un rapport C<sub>0</sub>/Dose plus élevé que les porteurs de l'ABCB1 3435CC, donc ceci doit être pris en compte lors de l'ajustement de la dose d'entretien de tacrolimus chez les patients adultes ayant subi une transplantation rénale.

Il a été montré chez des volontaires sains que le rapport AUC/dose était significativement plus faible chez les individus homozygotes pour l'allèle CYP3A5 \*/\*1 que chez les hétérozygotes CYP3A5\*/\*3 ou les homozygotes mutés CYP3A5\*3/\*3. Une autre étude chez 100 patients transplantés rénaux a montré que la concentration résiduelle normalisée par la dose (C<sub>0</sub>/dose) était 1,6 fois plus faible chez les expresseurs de CYP3A5 que chez les non expresseurs [88, 89].

### 8.9.Hématocrite

Le tacrolimus s'accumule largement dans les érythrocytes, et comme les valeurs de l'hématocrite sont très variables chez les patients ayant subi une transplantation rénale, l'hématocrite présente un facteur clé dans l'interprétation des concentrations de tacrolimus dans le sang total [90].

Un hématocrite faible peut conduire à une interprétation éronnée des concentrations de

tacrolimus, due à l'élévation de la fraction non liée ,entraînant une augmentation dangereuse de la dose et un risque de toxicité. En outre, la diminution de l'hématocrite est associée à une augmentation de la clairance de tacrolimus suite à l'augmentation de la proportion libre contenue dans le plasma [91, 92].

Le rôle critique de l'hématocrite dans le suivi thérapeutique du tacrolimus chez les transplantés rénaux implique la correction de l'hématocrite qui pourrait être une étape vers l'amélioration de l'individualisation de la dose de tacrolimus [90].

### **8.10. Albumine**

Etant donné que le tacrolimus présente une forte liaison aux protéines plasmatiques majoritairement à l'albumine, la concentration de l'albumine peut être un marqueur précoce potentiel des changements de la concentration sanguine du tacrolimus pour une dose donnée au cours de la période posttransplantation, et doit donc être surveillée. Les patients présentant une hypo-albuminémie sont susceptibles de présenter des concentrations élevées de tacrolimus [93,94].

### **8.11. Insuffisance rénale**

Des études ont démontré que l'insuffisance rénale aiguë diminue l'absorption intestinale du tacrolimus, ceci peut-être expliqué par la modification de l'activité de la P-glycoprotéine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou bien par les changements morphologiques des jonctions serrées et des villosités intestinales chez ce dernier [95].

La clairance du tacrolimus est indépendante de la fonction rénale, puisque moins de 1 % du médicament est dans les urines sous forme inchangée [96].

### **8.12. Insuffisance hépatique**

La demi-vie d'élimination de tacrolimus est plus longue avec une clairance réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Les concentrations élevées de tacrolimus chez les patients dont la fonction hépatique est altérée sont associées à une néphrotoxicité significative (créatininémie élevée), aussi des concentrations élevées de métabolites du tacrolimus ont été rapportées chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique indiquant une altération de la sécrétion biliaire de ces métabolites [45].

### **8.13. Diarrhée et des affections gastro-intestinales**

Les cellules épithéliales de l'intestin peuvent être détruites au cours des affections gastro-intestinales notamment l'entérocolite, ce qui entraîne la réduction de l'activité enzymatique du CYP3A4 (enzyme métabolique de tacrolimus) et/ou de la P-glycoprotéine (pompage de médicament vers la lumière digestive) dans les entérocytes, par conséquent, l'augmentation de la biodisponibilité sanguine de tacrolimus, et donc une élévation de la tacrolémie [97].

### **8.14. Alimentation et plantes médicinales**

Les concentrations sanguines du tacrolimus sont diminuées par les aliments inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et de la P-gp tels que le millepertuis, le thé vert, la canneberge et le rooibos ; tandis que les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp comme le jus de pamplemousse, la schisandra, la berbérine, le curcuma, le jus de grenade, le jus de pomelo et le gingembre peuvent augmenter la tacrolémie [98].

### **Effet du petit-déjeuner**

L'alimentation réduit la biodisponibilité du tacrolimus après l'administration de la forme à libération immédiate (IR-Tac) ou à libération prolongée (PR-Tac) lors d'un petit-déjeuner riche en graisses [99].

**CHAPITRE III : SUIVI THERAPEUTIQUE  
PHARMACOLOGIQUE DU TACROLIMUS**

## **1. Généralités sur le suivi thérapeutique pharmacologique**

### **1.1.Définition**

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini par l'Association Internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de Toxicologie Clinique (IATDMCT) comme une spécialité clinique multidisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments dans la population générale ou dans une population particulière.

Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique).

Le STP se base sur le principe qu'il existe une corrélation entre concentration dans le sang, concentration au niveau des sites d'action d'un médicament et efficacité ou toxicité [99].

Il peut se résumer en trois étapes successives :

- La mesure précise et fiable de la concentration sanguine d'un médicament ;
- L'interprétation de cette valeur de concentration en fonction des connaissances disponibles sur les relations concentrations-effets de ce médicament ;
- Le calcul et la proposition d'une posologie (à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique), permettant a priori de maximiser les chances de succès du traitement chez un individu donné.

Une concentration sanguine en dehors de l'intervalle thérapeutique du médicament doit d'abord être confrontée au tableau clinique avant qu'une modification de posologie ne soit envisagée car, cette adaptation individuelle de posologie tient compte des caractéristiques morphologiques, physiologiques, pathologiques propres au patient, et non seulement des connaissances acquises sur la pharmacocinétique et les effets d'un médicament [99,100].

### **1.2.Intérêt et objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique**

La relation concentration-effet clinique (efficacité ou toxicité) est meilleure que la relation dose-effet clinique pour de nombreux médicaments, et comme l'effet pharmacologique dépend de la quantité ou de la concentration en principe actif au niveau des sites d'action, et

qu'il est impossible de la déterminer à ce niveau, il convient de mesurer la concentration sanguine du médicament [100].

Les variations interindividuelles et intra-individuelles de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper justifient la réalisation d'une mesure de la concentration.

Le suivi thérapeutique pharmacologique a pour objectif de :

- Diminuer le taux d'échecs thérapeutiques liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante ;
- Diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive ;
- La maîtrise des coûts de santé : moins d'hospitalisation pour effets indésirables ou échecs thérapeutiques [99].

Le STP est utile à la prise en charge thérapeutique d'un patient uniquement si les concentrations sanguines habituellement observées en situation thérapeutique sont connues. Dans les cas les plus favorables, la concentration minimale (C min) efficace et la concentration maximale (C max) tolérée sont connues et permettent de définir un intervalle thérapeutique ou zone thérapeutique cible précise [99].

**1.3.Médicaments soumis au suivi thérapeutique pharmacologique**

Tableau V: Les médicaments soumis au suivi thérapeutique pharmacologique [99] .

Niveau de preuve selon la Société française de pharmacologie et de thérapeutique(SFPT)	Médicament	Arguments
<b>Indispensable</b>	Aminosides : (Gentamycine, Amikacine, Tobramycine)	Recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Toxicité rénale du médicament, impact important de la fonction rénale sur la concentration.

	Lithium	Marge thérapeutique étroite, beaucoup d'interactions médicamenteuses.
	Digoxine	Marge thérapeutique étroite, impact important de la fonction rénale sur la concentration.
	Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus	Forte variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique, réponse difficilement évaluable cliniquement, marge thérapeutique étroite.

#### **1.4. Patients concernés par le suivi thérapeutique pharmacologique**

Le STP n'est pas utile pour tous les patients, il y a certains profils pour lesquels il existe de fortes variations pharmacocinétiques par rapport aux populations de référence.

Il est donc essentiel de déterminer les groupes de patients et d'identifier les médicaments concernés car il existe aussi bien des groupes à risque connu (nouveau-nés, sujets âgés, femmes enceintes, insuffisants rénaux et hépatiques) que des groupes particuliers pour un médicament donné (les patients obèses pour lesquels les concentrations sanguines des médicaments lipophiles peuvent être très diminuées par rapport aux sujets normaux) [99,100].

#### **1.5. Paramètres pharmacocinétiques impliqués dans le STP**

Les indices d'exposition les plus fréquemment explorés dans les études de pharmacocinétique sont le C<sub>0</sub>, l'AUC et le pic plasmatique [101].

##### **1.5.1. Concentration résiduelle (C<sub>0</sub>)**

C'est la concentration mesurée juste avant la prochaine prise de médicament, lorsqu'il est démontré qu'il existe un lien entre ces concentrations et l'AUC ou les effets du médicament.

La C<sub>0</sub> est d'ailleurs l'indice d'exposition le plus employé pour le STP de la plupart des médicaments, y compris les immunosuppresseurs [50].

### **1.5.2. Aire sous la courbe AUC<sub>0-12</sub> :**

L'AUC (*area under the curve* ou AUC) est généralement considérée comme le meilleur marqueur pharmacocinétique. Elle se définit comme la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps. L'AUC reflète l'exposition de l'organisme au médicament, elle peut être limitée à un temps déterminé (AUC interdose) ou extrapolée jusqu'à l'infini.

En l'absence de modèles pharmacocinétiques, la détermination de l'AUC complète nécessite la réalisation de nombreux prélèvements sanguins sur l'intervalle inter-dose ce qui limite son utilisation en routine. Ces contraintes nécessitent l'utilisation d'AUC abrégées sur un temps plus court ou l'élaboration de modèles pharmacocinétiques et d'estimateurs bayésiens permettant d'estimer l'AUC à partir d'un nombre limité de prélèvements [101,102].

### **1.5.3. Concentration maximale ou le pic plasmatique**

C'est la concentration mesurée deux heures après la prise, a également été proposée comme indice d'exposition intéressant pour la ciclosporine (pas de normes pour la tacrolimus), en raison de la variation rapide de la concentration de ciclosporine pendant les quatre premières heures après l'administration, du fait de la combinaison de son absorption, de sa distribution et du début de son élimination, sa valeur n'est fiable que si le prélèvement est effectué au maximum dix minutes avant ou après l'heure théorique [101].

### **1.5.4. Temps demi-vie $T_{1/2}$**

Le temps demi-vie est un paramètre pharmacologique correspondant au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.

Ce paramètre pharmacocinétique nous permet d'avoir une image sur le rythme ou intervalle d'administration entre deux prises d'un médicament, sur le délai d'obtention de l'état d'équilibre, le temps nécessaire à l'élimination totale du médicament. Il a aussi pour intérêt, l'adaptation de la posologie en fonction de l'état physiologique et pathologique de chaque individu, ou de l'état environnemental. Le temps de demi-vie est l'un des paramètres très important dans l'ajustement de la posologie. Si le temps demi-vie est long, c'est un avantage,

car le nombre de prise journalière du médicament est réduit. L'inconvénient est qu'il peut y avoir risque d'accumulation du médicament dans l'organisme, pouvant ainsi provoquer une interaction lors d'une autre prise médicamenteuse. Afin de réduire ces interactions, il est souhaitable de prendre une dose de charge par intraveineuse, ensuite les doses d'entretiens jusqu'à la fin du traitement. Il est à noter que cette dose de charge est la moitié de la dose normale. Si le  $t_{1/2}$  court, l'avantage est que le médicament sera facilement éliminé, mais son véritable inconvénient, est le nombre important des prises. Afin de réduire le nombre de prise, des formes retardes ou à libération prolongée sont privilégiées [103].

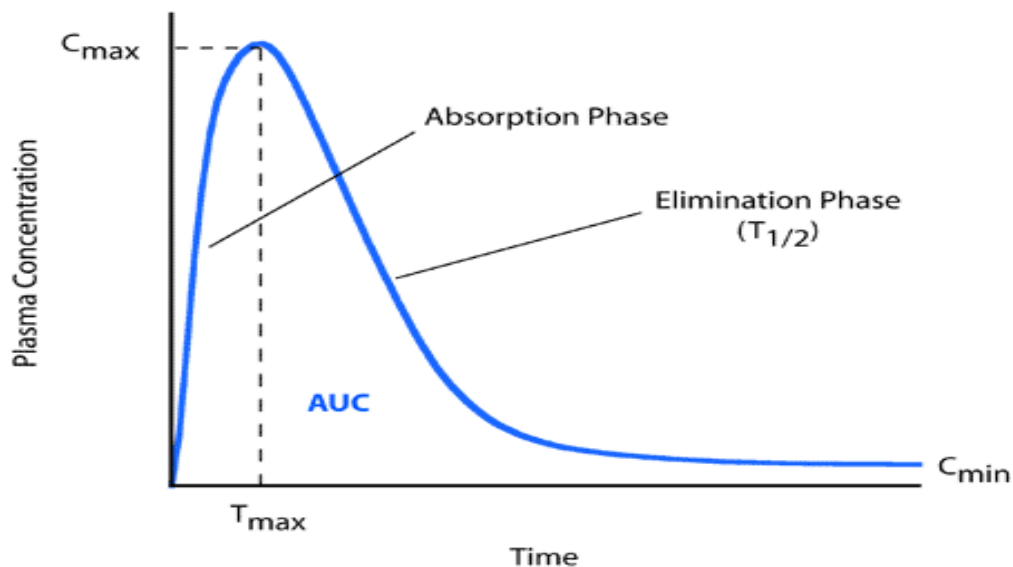


Figure 4 : Les paramètres pharmacocinétiques impliqués dans le STP [104].

## 1.6. Protocole du suivi thérapeutique pharmacologique

### 1.6.1. Phase pré-analytique

La phase pré-analytique recouvre l'ensemble des étapes qui se déroulent depuis la prescription médicale jusqu'à la prise en charge des échantillons par le biologiste pour la réalisation proprement dite de l'analyse [105].

#### 1.6.1.1. Recueil des informations

Le recueil des informations se fait à partir des fiches de demande de dosage, remplies par les médecins demandeurs. Cette fiche fournit des informations concernant le patient et des informations concernant le médicament à doser et le prélèvement :

- Age, sexe, poids, taille, numéro d'identification et motif de demande du dosage ;

- Date de la greffe et période post greffe ;
- Des renseignements cliniques (indication du traitement, insuffisances d'organes éliminateurs, fonction organique perturbée) ;
- Traitements associés, consommation de tabac ou d'alcool ;
- Schéma posologique actuel (dose, fréquence) ;
- Voie d'administration ;
- Date du début du traitement ;
- Date et heure exacte de la dernière prise de médicament ;
- Date du dernier changement posologique ;
- Date et heure exacte du prélèvement ;
- Indication au dosage (inefficacité, toxicité, etc.)
- Identité du prescripteur (à qui adresser l'interprétation) [106].

#### **1.6.1.2.Prélèvement**

En général, le STP est réalisé à partir d'échantillons de sérum ou de plasma prélevés une fois que le patient ait atteint l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq demi-vies après le début du traitement ou après le dernier changement de la posologie). Dans certains cas particuliers, les médicaments sont principalement distribués dans la composante cellulaire du sang (par exemple, les anticalcineurines dans les globules rouges). Le prélèvement est généralement fait durant la phase tardive de l'élimination pour obtenir le taux résiduel(C<sub>0</sub>) typiquement avant l'administration de la prochaine dose. Parfois dans le cadre des stratégies d'échantillonnage limité, plusieurs prélèvements sont effectués (généralement trois) pour permettre de donner une estimation de l'AUC [107,108].

#### **1.6.2. Phase analytique**

C'est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique, qui commence par la préparation de l'échantillon (phase de prétraitement) qui diffère d'un médicament à un autre, suivie d'un dosage du médicament dans cet échantillon en se basant sur les différentes techniques de dosage [109].

##### **1.6.2.1.Méthodes de dosage**

Les méthodes de dosage des médicaments peuvent être séparées en deux grands groupes: les méthodes immunochimiques et les méthodes chromatographiques. Toute technique utilisée pour un dosage de médicament doit être validée au préalable [109].

- **Méthodes immunochimiques**

Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'un anticorps spécifique de la molécule à doser. Elles présentent l'avantage d'être rapides car entièrement automatisables et ne nécessitant pas de phase préliminaire de traitement de l'échantillon. Le résultat peut donc être obtenu rapidement. Leur spécificité et leur sensibilité sont bonnes.

En revanche, seules les molécules pour lesquelles un kit de dosage est commercialisé peuvent être dosées par ces méthodes. De plus, des phénomènes de réactions croisées peuvent intervenir : dans certains cas, l'anticorps pourra reconnaître aussi bien la molécule que ses métabolites (actifs ou inactifs), et le résultat quantitatif représentera donc la somme de l'ensemble des molécules. Cela pourra expliquer certaines discordances entre les concentrations plasmatiques mesurées et l'effet clinique observé [109].

- **Méthodes chromatographiques**

Ces méthodes sont des techniques de séparation qui permettent l'analyse d'un mélange en individualisant les différents constituants de ce mélange. L'étape de séparation peut être réalisée en chromatographie liquide ou en chromatographie gazeuse en fonction de la nature des composés à doser. Les molécules sont ensuite quantifiées à l'aide de détecteurs de différents types.

L'analyse chromatographique peut nécessiter une étape préalable de traitement de l'échantillon (extraction, précipitation des protéines...) qui allonge la durée de ces analyses mais qui peut aussi être automatisable. Elles nécessitent par ailleurs un équipement particulier et un savoir-faire pour l'utilisation de ces instruments. Les méthodes chromatographiques sont très sensibles et spécifiques, en particulier la spectrométrie de masse, ce qui permet également de doser les métabolites des médicaments [109].

Il existe différentes techniques chromatographiques:

- ✓ HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance)/ fluorimétrie: des méthodes à l'aide d'une détection par fluorimétrie ont été proposées pour la quantification de certains médicaments. La préparation des échantillons s'effectue à l'aide d'une simple précipitation des protéines ou par ultrafiltration pour l'obtention de la forme libre [110];
- ✓ HPLC/ UV (chromatographie en phase liquide couplée à haute performance couplée à l'ultraviolet) : Les méthodes par LC-UV sont vulnérables aux interférences liées à la

matrice ainsi qu'à d'autres médicaments administrés simultanément et nécessitent des procédures d'extraction préalables souvent fastidieuses et de longue durée. De plus, afin de limiter les interférences, de bonnes séparations chromatographiques sont également nécessaires, conduisant dans la plupart des cas à des temps d'élution relativement longs [55].

- ✓ LC-MS et LC-MS/MS (chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse) : Une meilleure sélectivité ainsi qu'une limite de quantification plus basse peuvent être obtenues à l'aide de méthodes par LC-MS et surtout LC-MS/MS. Les procédures de préparation des échantillons peuvent être simplifiées et les temps de séparation chromatographique raccourcis, avec des techniques de préparation de l'échantillon par SPE off-line (solide phase extraction) ou injection directe[55].

### **1.6.3. Phase post-analytique**

Cette phase englobe la communication du résultat, la réponse au questionnement clinique ainsi que l'effet sur la prise en charge du patient. La communication du résultat peut contenir, à côté du résultat lui-même, différentes informations supplémentaires en fonction de l'organisation du STP dans l'institution : la marge thérapeutique (idéalement pour la population et pour l'indication spécifique), un commentaire d'interprétation et des questions spécifiques, voire une proposition d'adaptation posologique et de suivi du traitement [111].

Après validation analytique du dosage, le praticien reçoit du laboratoire le résultat et les marges thérapeutiques correspondant à la méthode utilisée. Comme pour d'autres résultats de laboratoires spécialisés, une interprétation clinique se doit d'apporter une valeur ajoutée au praticien.

Le résultat obtenu a toujours une certaine imprécision qui est liée à la variabilité analytique et pré-analytique. Cette dernière est fonction de la précision pharmaceutique (dose administrée), des conditions de l'administration et du prélèvement [111].

D'un point de vue pharmacocinétique, l'adaptation d'une posologie se fonde sur la connaissance des caractéristiques usuelles du médicament dosé (paramètres décrivant l'absorption, la distribution, la liaison protéinique, la clairance hépatique ou rénale), mais aussi de leur variabilité et des facteurs les influençant, à savoir les variables démographiques, les modifications physiopathologiques, les interactions médicamenteuses, la nourriture, les conditions particulières (pédiatrie, grossesse, obésité) et les polymorphismes pharmacogénétiques (dont le rôle est de mieux en mieux apprécié). La finalité de ces études et

l'interprétation des résultats permet une adaptation individuelle de la posologie pour chaque patient [111].

## **1.7. Adaptation de la posologie**

### **1.7.1. Définition**

L'adaptation de la posologie est une approche pluridisciplinaire dont l'objectif principal est d'améliorer le bien-être du malade. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer un schéma posologique optimal permettant d'obtenir des concentrations circulantes efficaces mais aussi non toxiques situées dans la zone thérapeutique. En l'absence de signes d'efficacité clinique ou de toxicité facilement mesurables, l'optimisation de posologie permet ainsi de remplacer un objectif clinique par un objectif pharmacocinétique. En prenant en compte les facteurs de variation d'ordre pharmacocinétique, l'optimisation de posologie permet au clinicien d'augmenter l'efficacité clinique, de minimiser le risque toxique, et donc d'améliorer la qualité des soins en réduisant les incertitudes de la prévision empirique.

Cette utilisation privilégiée de la pharmacocinétique apporte, en complément d'autres informations, un élément objectif important dans le traitement optimal de certaines affections pour certains médicaments à index thérapeutique faible [112].

### **1.7.2. Méthodes et approches de l'adaptation de la posologie**

Différentes méthodes pharmacocinétiques d'adaptation posologique sont utilisées depuis les années 1950 qui peuvent être classées en trois groupes :

- Méthodes dites a priori ;
- Méthode de la test-dose ;
- Méthodes dites a posteriori [113].

#### **1.7.2.1. Méthodes a priori**

Les méthodes a priori permettent d'estimer la dose nécessaire pour atteindre une cible d'exposition chez un patient donné en tenant compte des données qui influencent significativement la pharmacocinétique du médicament telles que les données morphologiques, biologiques et physiologiques (poids corporel, âge, le sexe, taux de créatinine sérique et débit de filtration glomérulaire ... etc.) [113,114].

Elles sont basées sur des formules permettent d'adapter le traitement dès la première dose du médicament sans avoir besoin de l'estimation préalable de la pharmacocinétique du patient.

Par exemple, pour estimer la dose initiale à administrer de carboplatine, on a la formule de Clavert, celle de Chatelut ou de Thomas, La formule de Calvert repose sur la mesure du DFG (débit de filtration glomérulaire) qui représente la clairance rénale du carboplatine, à laquelle est ajoutée 25 mL/min, correspondant à la clairance non rénale. La formule de Chatelut se fonde sur la clairance du carboplatine estimée directement à partir de données biométriques et biologiques (sexe, âge, poids et créatinine plasmatique). Ces formules sont très utilisées en pratique clinique [115].

Bien que ces formules soient simples d'utilisation, mais leur prédiction n'est pas aussi performante que les méthodes a posteriori. De plus, ces méthodes sont valides pour un médicament donné [114,116].

#### **1.7.2.2. Dose-test**

Cette méthode consiste à administrer au patient une dose plus faible que la dose thérapeutique avant le début de son traitement pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels, ce qui permet un ajustement de la dose thérapeutique dès le début du traitement ; dans ce cas, la pharmacocinétique est considérée comme étant linéaire et cette méthode est employée notamment pour le méthotrexate à haute dose mais aussi pour le busulfan et la cytarabine dans le traitement des cancers de la tête et du cou, dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, et dans le traitement des leucémies respectivement [117].

Néanmoins, un des inconvénients de cette méthode est l'ajout d'un délai entre la dose test et le début du traitement. En outre, elle nécessite souvent de nombreux prélèvements pour établir les profils de concentration et en déduire les indices d'exposition (ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>ss</sub>.....) [114].

#### **1.7.2.3. Méthodes a posteriori**

##### **➤ Nomogrammes**

Les nomogrammes sont des représentations graphiques comportant plusieurs échelles graduées permettant par une simple lecture d'effectuer de rapides calculs numériques.

En général, ils sont fondés sur des données analysées par l'approche Pop-PK (pharmacocinétique de population).

Les résultats sont rapportés graphiquement par des échelles visuelles pour produire le plus souvent et le plus simplement une recommandation de la dose à administrer suivant les informations du patient [118].

Pour illustrer cette méthode, l'exemple de certaines molécules ou un nomogramme a été créé telles que les aminoglycosides en dose uni quotidienne est représenté par la figure 5, Le nomogramme de Hartford pour les aminoglycosides permet un ajustement de la dose, suivant la mesure de la concentration sérique entre 6 à 14 heures après l'administration d'un aminoglycoside, tel qu'indiqué par la figure 5. L'axe de concentration de gauche est utilisé lors d'administration de gentamicine, tobramycine ou netilmicine a une dose de 7 mg/kg. Ce nomogramme est valide seulement pour cette dose. L'axe de droite est utilisé pour l'administration d'amikacine ou d'isepticine, a une dose de 21 mg/kg [119].

D'autres nomogrammes tels que l'*orbit graph* pour la phénytoïne, un antiepileptique (figure 6) ou pour le 5 fluorouracile, un anticancéreux, lors d'un essai clinique prospectif sur la faisabilité du TDM, ont aussi été utilisés [119].

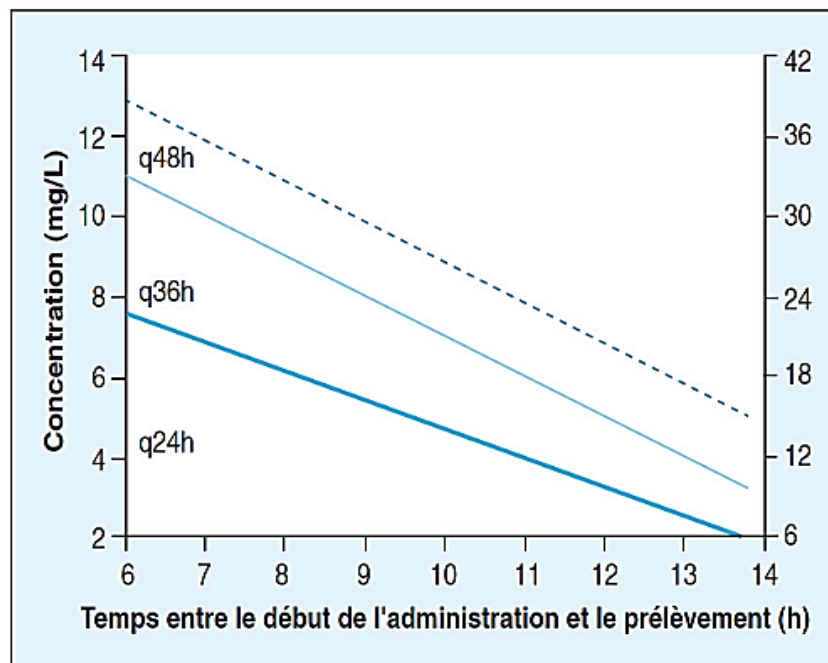


Figure 5 : Nomogramme de l'hôpital HARFORD pour l'illustration des aminoglycosides en administration uni quotidienne [119].

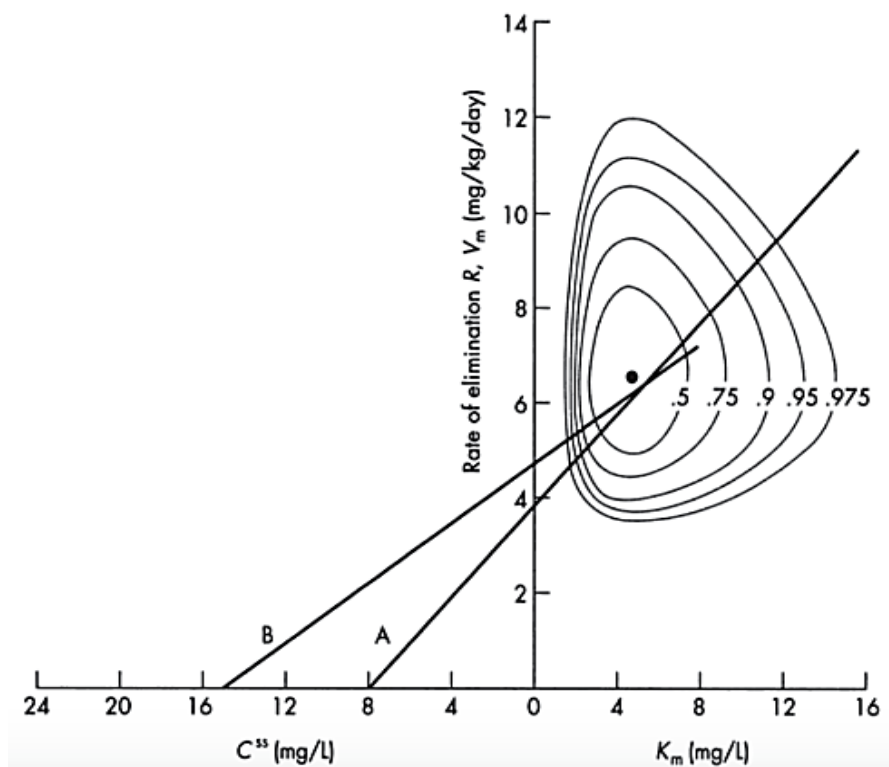


Figure 6 : Orbite Graphe pour l'estimation de la dose de phénytoïne [119].

Les nomogrammes sont faciles d'utilisation, ne nécessitent pas le calcul des paramètres pharmacocinétiques, ni l'utilisation d'ordinateur. Néanmoins, il faut s'assurer que les nomogrammes soient validés dans la population correspondante au patient et à son état clinique [113].

Cette méthodologie peut être utilisée comme alternative aux procédures bayésiennes puisqu'il n'est pas nécessaire de calculer les paramètres pharmacocinétiques ni d'utiliser les logiciels complexes avec nécessité de moins d'échantillons sanguins [120].

#### ➤ Approche bayésienne de l'adaptation posologique

##### ● Notion de pharmacocinétique de population

La maîtrise de l'efficacité d'un traitement est souvent rendue difficile par une importante variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique du médicament. La pharmacocinétique de population (PK<sub>pop</sub>) a pour but de quantifier cette variabilité interindividuelle et d'identifier les facteurs qui, influençant les paramètres pharmacocinétiques, en sont à l'origine. La connaissance de ces facteurs peut permettre de distinguer des sous-populations, et ainsi de proposer des adaptations de posologie individuelles plus rationnelles [121].

La pharmacocinétique de population (PK<sub>pop</sub>) a pour but, chez un groupe d'individus, de définir les paramètres pharmacocinétiques moyens et leur dispersion (variance), et d'étudier

l'influence des covariables sur ces paramètres pharmacocinétiques. En d'autres termes, une étude de pharmacocinétique de population cherche à estimer la variabilité interindividuelle, voire intra-individuelle, des paramètres pharmacocinétiques et à quantifier les relations qui existent entre l'état physiopathologique d'un individu et ses propres paramètres [121].

Elle permet alors de mieux maîtriser la thérapie au plan individuel [121].

- **Principe des méthodes bayésiennes de Maximum a posteriori**

Les méthodes d'estimation bayésiennes de maximum a posteriori (MAP) sont des méthodes qui utilisent un modèle pharmacocinétique de population et quelques données de concentrations recueillies après ou pendant l'administration du médicament [114].

des données physiologiques ou biologiques sont également utilisées [121].

Ces méthodes permettent une estimation individuelle des paramètres pharmacocinétiques en combinant des informations a posteriori (concentrations du médicament mesurées à partir d'un nombre limité d'échantillons sanguins) avec des informations à priori sur ces paramètres (obtenues à partir de données de pharmacocinétique de population). cette estimation des paramètres pharmacocinétiques permet de calculer un régime d'administration individuel [119].

Ces méthodologies bayésiennes se fondent sur un modèle statistique constitué d'un modèle statistique paramétrique  $p(x|\theta)$  et d'une loi a priori  $\pi(\theta)$  modélisant son incertitude. Le théorème de Bayes, représenté par l'équation 1.32, permet d'actualiser l'information sur le paramètre  $\theta$  en extrayant l'information fournie par l'observation  $x$ , avec  $x$ , étant ici les concentrations plasmatiques [119].

$$P(\theta|x) = p(x|\theta) \times \pi(\theta) / p(x) \quad (1.32)$$

Les méthodes bayésiennes de Maximum a posteriori permettent donc d'estimer les valeurs des paramètres PK suivant le maximum de leur distribution reflétant ainsi la valeur du paramètre la plus probable en tenant compte de la distribution des paramètres du modèle Pop-PK et des concentrations plasmatiques a posteriori. Autrement dit, le modèle prédira les valeurs des paramètres les plus vraisemblables, c'est à dire les plus proches possibles des valeurs observées. Ces approches ont été utilisées depuis plus de 30 ans pour le TDM et constituent le golden standard pour l'individualisation des traitements [119].

Les méthodes bayésiennes MAP présentent des avantages majeurs par rapport aux autres stratégies d'échantillonnage limité, car elles permettent une vérification visuelle de l'efficacité

de la modélisation, en examinant la concordance entre les concentrations mesurées et la courbe concentration-temps prédite et l'estimation simultanée de plusieurs valeurs de paramètres pharmacocinétiques et d'indices d'exposition d'échantillonnage (pour autant que les temps réels soient connus), ce qui rend cette méthode plus adaptée à la vie réelle et aux contraintes d'un service clinique [114].

## **2. Suivi thérapeutique du tacrolimus**

### **2.1.Critères d'éligibilité du tacrolimus au suivi thérapeutique pharmacologique**

Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est obligatoire dans la mesure où il est spécifié dans le « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) des différentes spécialités de tacrolimus. Il est justifié par :

- Une zone thérapeutique étroite (médicament immunosuppresseur puissant, néphrotoxique, neurotoxique et diabétoène) ;
- Une variabilité pharmacocinétique intra- et interindividuelle importante, en rapport avec une biodisponibilité orale faible et variable et un métabolisme intestinal et hépatique par le CYP450 3A4 important et variable, de plus, il est substrat de la P-glycoprotéine ;
- De nombreuses interactions médicamenteuses, avec des conséquences cliniques potentiellement graves en termes d'augmentation de la toxicité ou de diminution de l'efficacité ;
- L'existence de méthodes simples, fiables et sensibles permettant sa quantification ;
- Des relations démontrées entre concentration sanguine et efficacité d'une part, effets toxiques d'autre part (ex : néphrotoxicité, neurotoxicité, diabète...) ;
- L'absence d'effet clinique précoce mesurable. En effet, les épisodes de rejet aigu signent un échec thérapeutique et les signes cliniques de toxicité, notamment l'augmentation de la créatininémie, peuvent être retardés. Les signes les plus précoces d'une sous-exposition ou d'un surdosage sont donc respectivement la baisse et l'augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus [122,123].

## 2.2. Marqueurs pharmacocinétiques d'exposition au tacrolimus

### 2.2.1. Concentration résiduelle C0

La concentration sanguine résiduelle ou pré-dose de tacrolimus est la concentration mesurée le matin, à jeun et douze heures après la prise vespérale ou juste avant la prochaine prise matinale.

La majorité des centres de transplantation utilise la concentration résiduelle (C0) pour ajuster la posologie du tacrolimus malgré le fait que plusieurs auteurs rapportent des cas de néphrotoxicité ou de rejet alors que C0 est conformes aux valeurs cibles. Ceci est lié à la facilité de l'évaluation de la C0 en routine [101,124].

Tableau VI : Intervalle thérapeutique de la C0 du tacrolimus selon le type de la greffe [101].

Type de la greffe	Délai post-transplantation	C0 cible (ng/l)
hépatique	Moins de 1 mois	6-10
	Plus de 1 mois	5-8
Cardiaque et pulmonaire	Quel que soit le délai	10-15

Tableau VII : Intervalle thérapeutique de la C0 du tacrolimus en transplantation rénale (valeurs adoptés au niveau du service de Toxicologie du CHU de TIZI OUZOU).

Période pst-greffe	C0 (ng/l)
0-6 semaines	10-15
Plus de 6 semaines	5-10

La zone thérapeutique du tacrolimus est habituellement donnée pour la concentration résiduelle (Cmin), qui doit être comprise entre un seuil minimum efficace et une borne supérieure toxique [122].

La concentration résiduelle efficace minimale cible varie en fonction :

- du type de greffe (rénale et pulmonaire concentration cible différente) ;
- de l'âge du receveur ;
- de la période post-greffe (délai entre le contrôle de la concentration sanguine du médicament et la date de greffe) ;

- mais aussi des autres médicaments immunosuppresseurs associés [122].

La concentration résiduelle cible est en moyenne de 5 ng/ml, voire 10 ng/ml en période post-transplantation précoce où les risques de rejet sont plus importants.

La concentration maximale (ou seuil de toxicité) est de 20 ng/ml [122].

En transplantation rénale, et lorsque le tacrolimus est associé à des corticoïdes et l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, la zone thérapeutique des concentrations résiduelles de tacrolimus généralement admise est [122,123] :

-Chez l'enfant, de 10 à 20 ng/ml en période précoce, de 5 à 15 ng/ml au-delà.

-Chez l'adulte, de 10 à 15 ng/ml de J0 à J42 puis de 5 à 10 ng/ml au-delà, selon le rapport de consensus de STP du tacrolimus et ce sont les intervalles thérapeutiques cibles adoptés au niveau du Service de Toxicologie du CHU Tizi-Ouzou,

Ces valeurs cibles permettent d'éviter les problèmes majeurs d'inefficacité ou de toxicité, mais la recherche individualisée de la concentration minimale efficace est souhaitable [122,123].

### **2.2.2. Aire sous la courbe AUC**

Elle se définit comme la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps, elle peut être limitée à un temps déterminé AUC (0-12) ou extrapolée jusqu'à l'infini [101].

L'AUC (Area under the curve) est la meilleure mesure de l'exposition au médicament, car il a été montré que le suivi thérapeutique fondé sur l'AUC diminue le risque de surexposition au tacrolimus, sa valeur minimale cible proposée est de 150 ng/ml (pour un délai post-greffe ne dépassant pas les 6 semaines), et de 200 ng/ml au-delà de 6 semaines [125,126].

Différentes méthodes pharmacocinétiques d'adaptation posologique sont utilisées pour estimer l'AUC à savoir les estimateurs bayésiens [108].

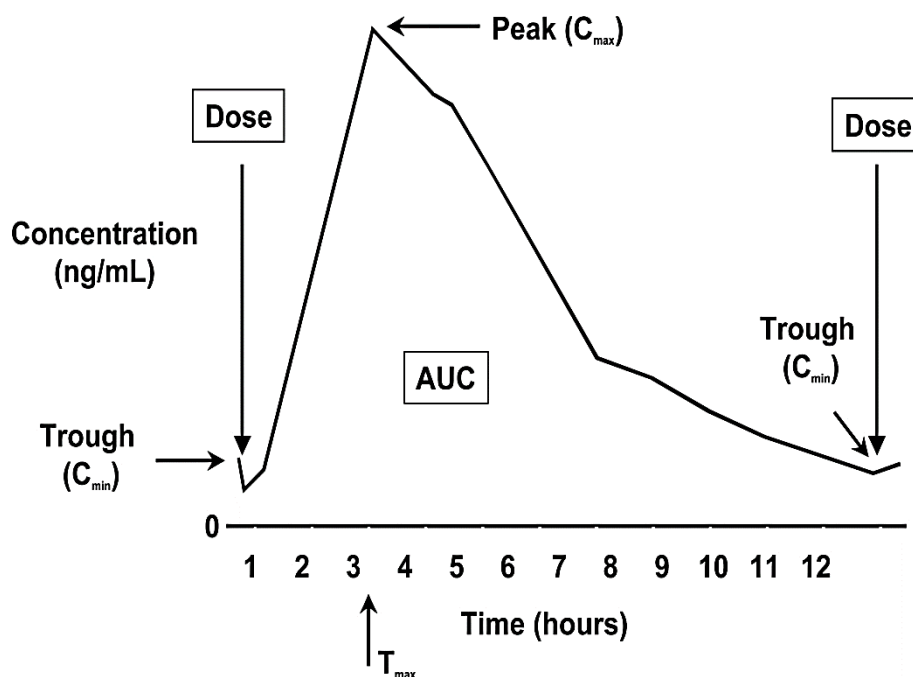


Figure 7 : Schéma illustrant les différents paramètres pharmacocinétiques (courbe  $C_p f(t)$ ) [127].

### 2.3. Biomarqueurs pharmacodynamiques et pharmacogénétique pour la surveillance du tacrolimus

#### 2.3.1. Biomarqueurs pharmacodynamiques

La surveillance pharmacodynamique du traitement par tacrolimus n'est pas encore entrée dans la surveillance de routine. Pour progresser dans le processus de validation des biomarqueurs pharmacodynamiques et immunologiques, il est crucial d'améliorer et de normaliser les méthodes. La mise en œuvre clinique de ces biomarqueurs en tant que complément au suivi thérapeutique pharmacologique de tacrolimus peut avoir un impact sur les soins aux patients et aux greffons [128].

Les biomarqueurs pharmacodynamiques peuvent être spécifiques ou non spécifiques au médicament. Dans le cas du tacrolimus, les biomarqueurs spécifiques au médicament sont liés aux voies de transduction du signal et aux activités enzymatiques qu'il inhibe [128].

Les biomarqueurs pharmacodynamiques peuvent être déterminés soit directement dans le sang total, soit dans le sang total stimulé par des mitogènes, des anticorps, dans les leucocytes du donneur ou des cellules tierces et dans des lymphocytes isolés, qu'ils soient quiescents ou stimulés [128].

Les biomarqueurs pharmacodynamiques utilisés pour surveiller les effets et les activités pharmacodynamiques du tacrolimus sont énumérés dans le tableau ci-dessous [128].

Tableau VIII : Les biomarqueurs pharmacodynamiques dans la surveillance du tacrolimus [128].

<b>Les biomarqueurs pharmacodynamiques</b>	
<b>Les biomarqueurs spécifiques</b>	<b>Les biomarqueurs non spécifiques</b>
<p><b>Activité de la Calcineurine Phosphatase :</b></p> <p>Une relation inverse entre l'activité du Calcineurinephosphate et les concentrations d'inhibiteurs de calcineurine dans le sang total a été observée chez des patients ayant subi une transplantation hépatique ou rénale.</p>	<p><b>Cytokines intracellulaires :</b></p> <p>Plusieurs études ont porté sur l'utilité de l'expression intracellulaire de l'IL-2 et de l'IFN<math>\gamma</math> comme marqueur pronostique du risque de rejet aigu, et diagnostique au moment du rejet, et comme marqueur reflétant l'efficacité et la sécurité du tacrolimus.</p>
<p><b>Facteur nucléaire des cellules T activées et régulées (Expression génétique) :</b></p> <p>L'analyse quantitative de l'expression génétique de IL-2, IFN-<math>\gamma</math> et du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) dans le sang total est établie afin de quantifier l'inhibition de la transcription des gènes régulés par le facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT), la surveillance de l'expression résiduelle de ces gènes régulés par le NFAT pourrait permettre d'identifier les allogreffés présentant un risque plus élevé d'infections ou de rejet aigu.</p>	<p><b>Anticorps anti-HLA spécifiques du donneur :</b></p> <p>Ils sont considérés comme les principales causes de perte de greffe.</p> <p>Le développement de tests en phase solide standardisés et très sensibles pour la détection des anticorps anti-HLA a permis d'améliorer de manière significative leur utilité clinique.</p> <p><b>ADN sans cellules dérivé du donneur :</b></p> <p>La quantification de l'ADN sans cellules dérivé du donneur (ADNdcf) dans le sang ou l'urine du receveur a été évaluée comme un biomarqueur de substitution potentiel d'une lésion aiguë de l'organe du donneur, et un biomarqueur prometteur pour le suivi de la santé du greffon après la transplantation.</p>

### **2.3.2. Biomarqueurs pharmacogénétiques**

L'association entre le génotype CYP3A5 et la dose de tacrolimus nécessaire est cohérente et a été observée chez les transplantés rénaux, hépatiques, cardiaques et pulmonaires, tant adultes que pédiatriques [128].

Les patients exprimant le CYP3A5 nécessitent une dose de tacrolimus environ 50 % plus élevée pour atteindre la fourchette thérapeutique cible par rapport aux non-expresseurs. Parmi les nombreux autres polymorphismes nucléotidiques simples candidats qui ont été étudiés, le CYP3A4\*22 semble être le plus prometteur car il explique la variabilité résiduelle de la pharmacocinétique du tacrolimus [128].

### **2.4. Méthodes de dosage du tacrolimus**

Le tacrolimus étant largement distribué dans les éléments figurés du sang, en particulier les hématies, et pouvant se redistribuer *in vitro* vers le secteur plasmatique en fonction des variations de température et de pH, il est recommandé de mesurer les concentrations dans le sang total, prélevé sur anticoagulant de type EDTA (tube à bouchon violet ou rose) [122].

La méthode de dosage la plus courante est la mesure de la concentration résiduelle (C<sub>0</sub>), c'est-à-dire celle obtenue juste avant l'administration de la dose suivante, pour laquelle des recommandations de concentrations cibles ont été établies. Afin que ce dosage soit interprétable, il est donc nécessaire d'expliquer au patient que son médicament doit être pris exactement douze heures (prise souvent à 20 h) avant le dosage pharmacologique (réalisé le plus souvent à 8 h) [129].

Deux types de méthodes peuvent être utilisés pour le dosage du tacrolimus : méthodes immunologiques et méthodes chromatographiques [109].

#### **2.4.1. Méthodes immunologiques**

Les immunodosages sont les méthodes les plus répandues. Ce sont des techniques immuno-enzymatiques automatisées, rapides, d'exécution facile, adaptées aux grandes séries de dosages mettant en jeu la réaction immunologique antigène-anticorps [109].

Les techniques immunologiques les plus utilisées pour le dosage de tacrolimus sont représentées dans le tableau suivant [130,55] :

Tableau IX : Principales techniques immunologiques utilisées pour le dosage du tacrolimus[130,55].

Appellation	Méthode
MEIA	Microparticle Enzyme-LinkedImmunoAssay
EMIA	Enzyme MultipliedImmunoAssay Technique
CEDIA	Cloned Enzyme DonorImmunoAssay
ELISA	Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay
ACMIA	AntibodyconjugatedmagneticImmunoAssay
CMIA	ChemiluminescentMicroparticleImmunoAssay

La technique utilisée pour le dosage de tacrolimus au niveau du service de toxicologie du CHU de Tizi Ouzou est la méthode CMIA. Cette technique est réalisée sur un automate d'immuno-analyse : ARCHITECT i1000SR. Contrairement à la plupart des dosages immunologiques ayant une limite de quantification entre 2 et 4 ng/mL, la méthode CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) affiche une sensibilité fonctionnelle inférieure à 1 ng/mL [131].

La variabilité inter-laboratoire et les données de l'imprécision de ces méthodes sont illustrées dans la figure 8, sur la base des coefficients de variation (CV), où la CMIA donne des CV voisins de la LC/MS tant pour les patients que pour les échantillons avec ajouts, ce qui montre plus de précision pour la méthode CMIA par rapport aux autres techniques immunologiques dans le dosage de tacrolimus [130].

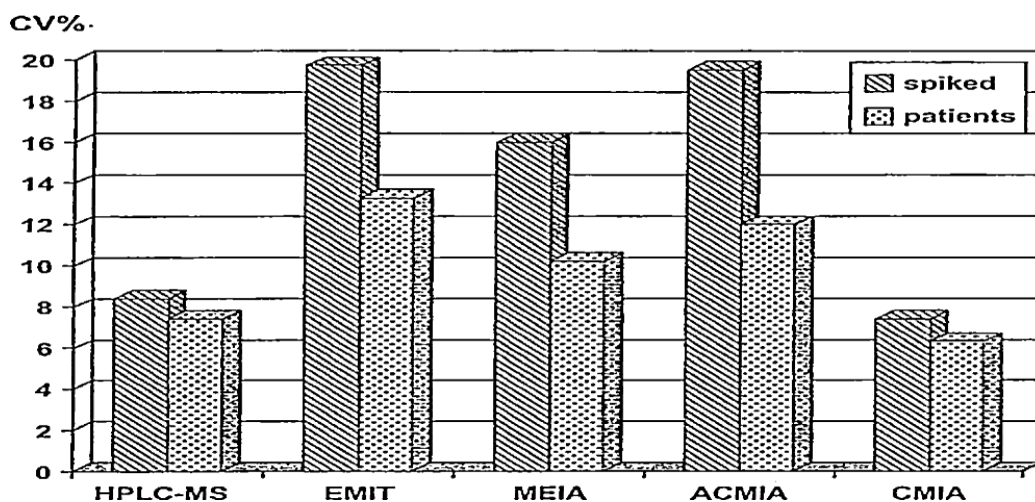


Figure 8 : Variabilité inter laboratoires et imprécision des méthodes actuelles d'analyse, exprimées en CV (spiked: échantillons enrichis en TAC) [130].

### **2.4.2. Méthodes chromatographiques**

- Méthode HPLC/UV : Le tacrolimus ne possède pas de chromophore, il n'est pas possible de le quantifier à l'aide d'une méthode par HPLC-UV [55].
- HPLC/Fluorimétrie : Une méthode de chromatographie liquide a été proposée comprenant une étape d'extraction et de dérivation avec une limite de quantification de 3 ng/ml ; technique longue, de sensibilité insuffisante, non adaptée au dosage quotidien de cette molécule[55].
- LC/MS : En raison des faibles concentrations sanguines, le dosage du tacrolimus nécessite une méthode permettant d'atteindre des limites de quantification assez basses, qui peuvent être atteintes par LC/MS. Plusieurs méthodes sont disponibles avec la possibilité de quantifier les métabolites dans certains cas. Des préparations de l'échantillon par SPE off-Line manuelles ou automatisées ont été utilisées. Les limites de quantification atteintes sont proches de 0,25 (ng/ml)[132].
- LC/MS-MS : Plusieurs méthodes de dosage par LC-MS/MS ont été développées avec des techniques de préparation de l'échantillon variées : extraction liquide/liquide, extraction en phase solide off-Line et on-Line des constituants. Les temps de séparation chromatographique vont de 1,5 à 4 minutes. Les limites de quantification sont de l'ordre de 0,1 à 0,2 ng/ml[132].

### **2.5. Adaptation bayésienne de la posologie du tacrolimus**

L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) entre deux administrations est un meilleur reflet de l'exposition réelle du patient au tacrolimus. Cet indice d'exposition ne peut être utilisé pour un suivi régulier du fait du nombre important de prélèvements nécessaires pour l'estimation de l'AUC interdose. La combinaison de stratégie d'échantillonnage limité avec l'utilisation d'estimateurs bayésien permet de rendre la détermination de l'AUC interdose possible en pratique quotidienne [125].

Les méthodes bayésiennes de maximum à posteriori combinant des données de Pop-PK avec des concentrations de tacrolimus mesurées chez un patient donné permettent de fournir une estimation de paramètres pharmacocinétiques, dont l'AUC interdose, du tacrolimus chez ce patient et de déduire par la suite la posologie adéquate pour atteindre un objectif thérapeutique donné [119].

En pratique, un estimateur bayésien est un logiciel, développé à partir d'études de Pop-PK, qui permet à partir d'un nombre limité de concentrations sanguines du médicament mesurées

à des moments bien précis, associées à des données biologiques, cliniques ou démographiques du patient, de donner une estimation très précise des paramètres pharmacocinétiques et de proposer la posologie nécessaire pour atteindre les concentrations cibles [133,134].

Plusieurs estimateurs bayésiens existent pour différents médicaments et différentes indications. Dans ce travail, nous avons utilisé l'estimateur bayésien des immunosuppresseurs ABIS, version 3.0, disponible gratuitement en ligne, c'est un service proposé par le Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU Limoges qui permet aux pharmacocinéticiens et aux cliniciens d'adapter la posologie de nombreux immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, MMF, éverolimus, sirolimus) et dans divers type d'affections à savoir : la transplantation rénale, hépatique, cardiaque et pulmonaire, la greffe de moelle et le lupus [133,134].



**PARTIE PRATIQUE**

# **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE**

## **1. Type et population d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive à recueil prospectif et rétrospectif, menée sur un échantillon de 25 patients transplantés rénaux (nouveaux et anciens cas), traités par le tacrolimus et suivis au niveau du service de néphrologie CHU de TIZI OUZOU et ce durant la période 19 Janvier 2022 au 9 juin 2022.

### **1.1.Critères d'inclusion**

L'étude menée dans ce mémoire a concerné les patients transplantés rénaux suivis au service de Néphrologie du CHU de TIZI OUZOU durant une période de 4 mois allant du 19 janvier 2022 jusqu'au 9 juin 2022. Dans cette étude, ont été inclus les patients transplantés rénaux, nouveaux et anciens greffés, hommes et femmes, mis sous un traitement immunosuppresseur préventif comportant le tacrolimus et ayant effectué au moins trois dosages durant la période d'étude.

### **1.2.Etapes de l'étude**

L'étude a comporté plusieurs étapes qui sont représentée dans le schéma suivant (Figure 9), et expliquées dans la suite de ce chapitre.

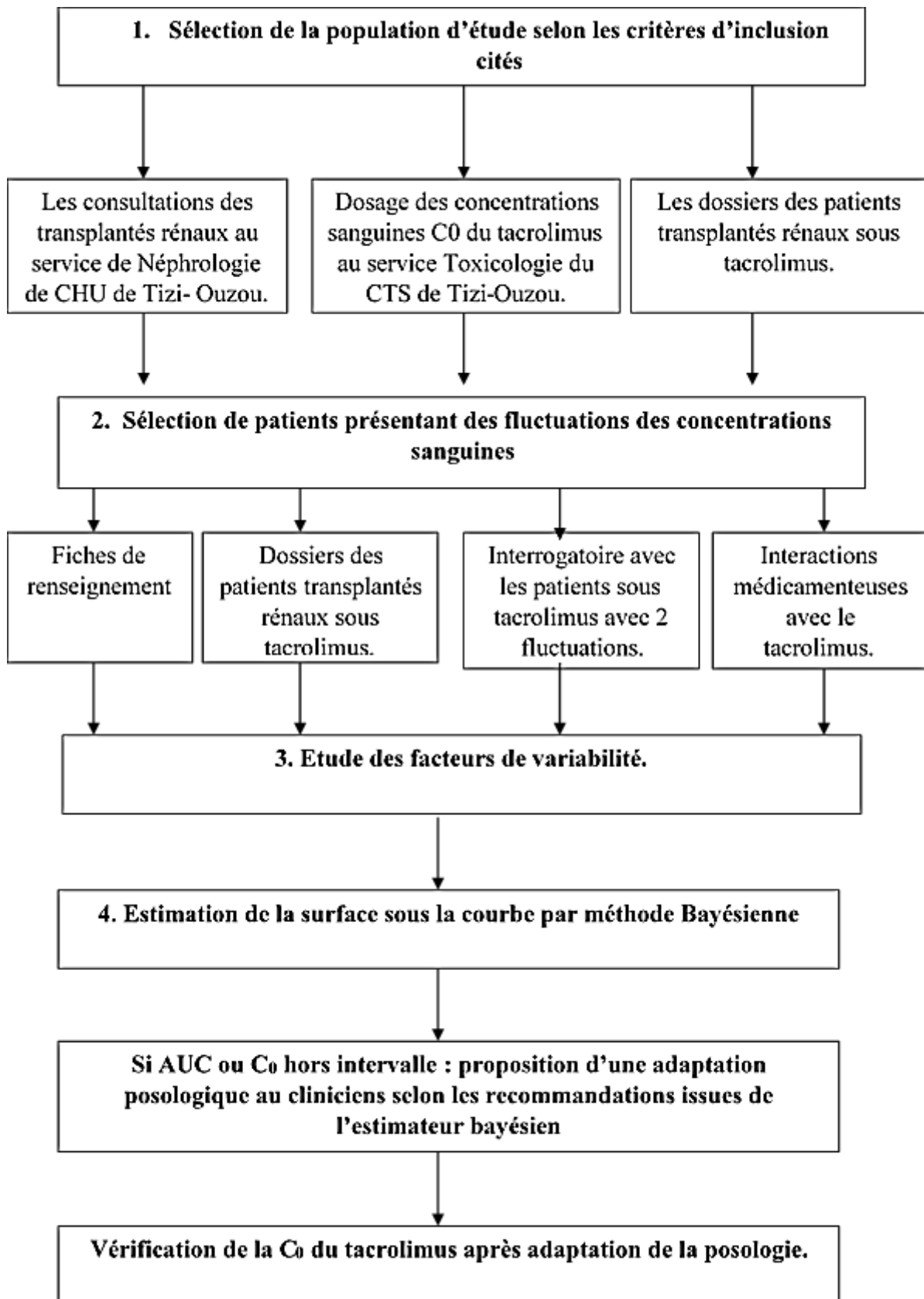


Figure 9 : schéma récapitulatif des différentes étapes de l'étude.

## **2. Sélection des patients candidats pour l'adaptation posologique à partir de la population d'étude**

Au début de notre étude, on s'est intéressé à tous les patients greffés rénaux se présentant aux consultations médicales au niveau du service de Néphrologie du CHU de TIZI OUZOU et à partir desquels une sélection initiale a été réalisée afin de connaître et de cibler les patients répondant aux critères d'inclusion de notre étude (population d'étude de 25 patients).

Les patients sujets à l'adaptation de la posologie ont été sélectionnés à partir de la population d'étude (25 patients) comme ayant effectués trois dosages ou plus de tacrolimus avec au moins deux dosages de la tacrolémie hors de l'intervalle thérapeutique adopté au niveau du service de TOXICOLOGIE (10-15 ng/ml pour un délai post greffe de moins de 6 semaines et 5-10 ng/ml pour un délai supérieur à 6 semaines) durant la période d'étude. Ils sont aussi inclus, les patients présentant des pathologies pouvant interférer avec la pharmacocinétique du tacrolimus en modifiant ainsi les concentrations de ce dernier.

Cette sélection a été faite en utilisant les informations obtenues à partir des :

- Visites médicales
- Dossiers médicaux ;
- Interrogatoires ;
- Fiches de renseignement ;
- Résultats des dosages des concentrations résiduelles au niveau du service de Toxicologie du CHU de TIZI OUZOU.

## **3. Méthode de dosage de la concentration sanguine de tacrolimus**

Le dosage des taux résiduels ( $C_0$ ) du tacrolimus se fait au niveau du service de toxicologie du CHU Tizi Ouzou dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique des patients transplantés rénaux. Il est réalisé selon le protocole suivant :

### **3.1.Phase pré-analytique**

#### **3.1.1. Modalités de prélèvement**

- Le dosage s'effectue sur un échantillon de sang total recueilli sur des tubes contenant de l'EDTA sans séparateur munis d'étiquettes indiquant le nom et le prénom du patient ainsi que la date et l'heure du prélèvement.

- Les prélèvements sont effectués à l'état d'équilibre, après 5 demi-vies ( $t_{1/2}$  du tacrolimus est de 12 à 15 heures), en pratique 3 jours après le dernier changement de posologie, le matin juste avant la prise matinale du médicament et 12 heures après la dernière prise.

### 3.1.2. Conservation des prélèvements

L'acheminement des échantillons est fait à température ambiante entre le moment du prélèvement et l'arrivée au laboratoire. Les prélèvements peuvent être conservés pendant 8h à une température ambiante entre 18 et 25 C° et une semaine entre 2 et 8 C°.

## 3.2.Phase analytique

### 3.2.1. Appareillage

Les dosages ont été réalisés sur un automate d'immunoanalyse de marque ARCHITECT i 1000 SR (figure 10).



Figure 10 : Automate ARCHITECT i 1000 SR.

### 3.2.2. Principe

ARCHITECT Tacrolimus est un dosage immunologique en une étape retard pour la détermination quantitative du tacrolimus dans le sang total humain nécessitant une étape de prétraitement des échantillons afin de permettre la lyse des cellules et la libération du tacrolimus à partir des éléments figurés du sang. Il utilise la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex. 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 pré activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est

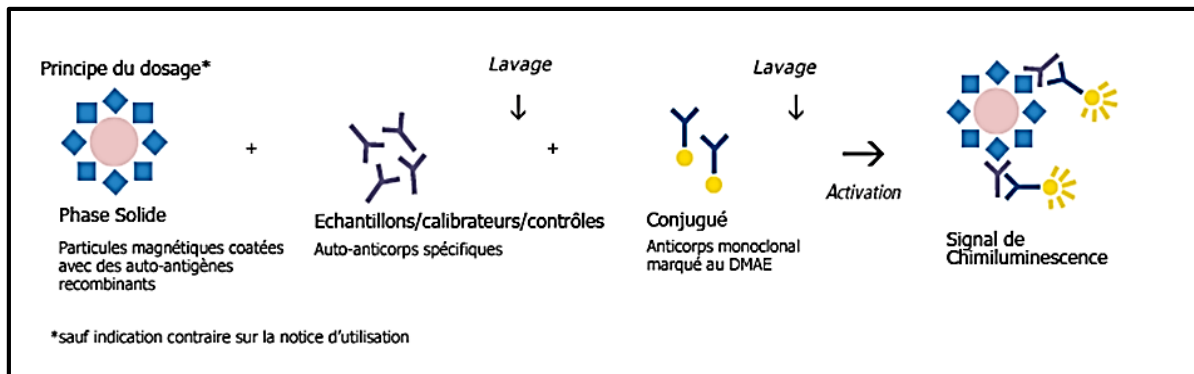


Figure 11 : Principe du dosage par CMIA.

mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation indirecte entre la quantité de tacrolimus présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i System (figure 11).

**3.2.3. Matériels**

❖ **Consommables** (figure12)

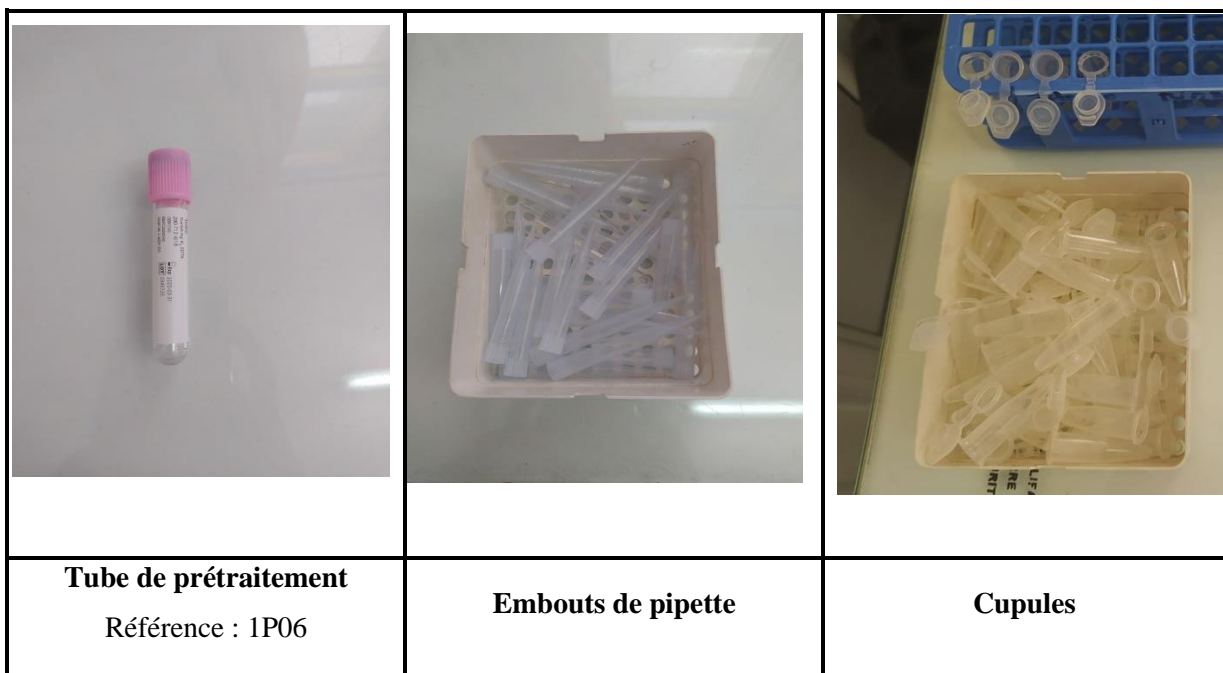


Figure 12 : Consommables.

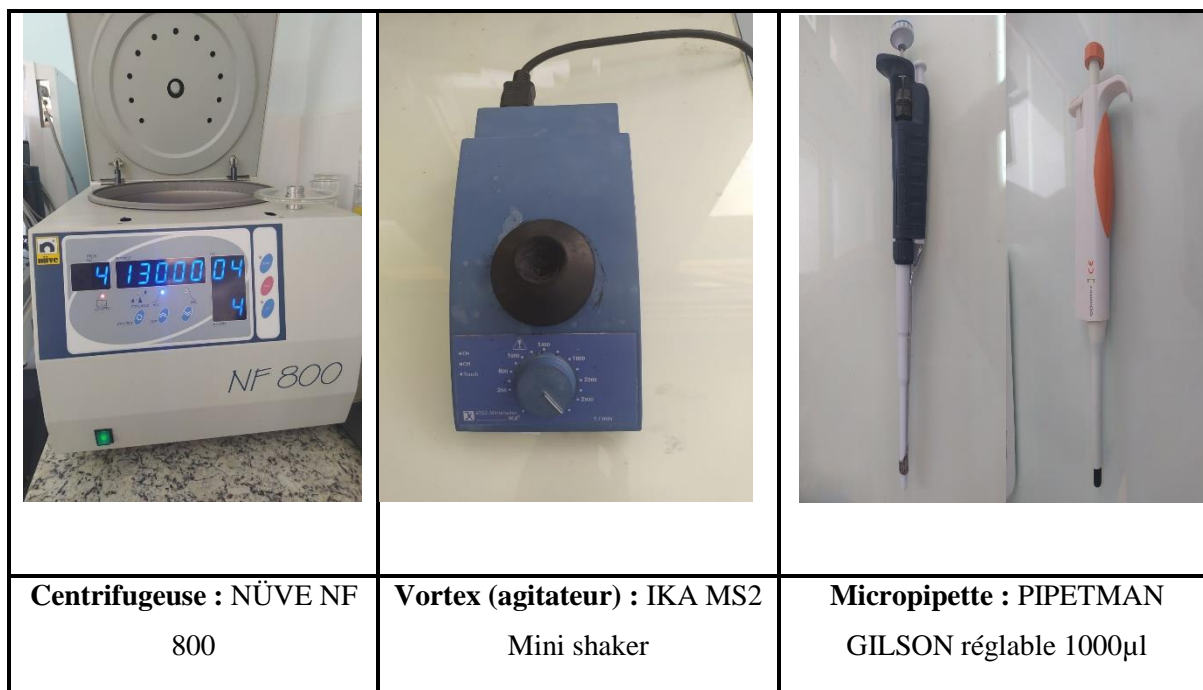
❖ **Petits équipements** (figure 13)

Figure 13 : Petits équipements pour le dosage du tacrolimus.

**3.2.4. Réactifs**

Les réactifs utilisés pour la calibration, le contrôle et le prétraitement sont les suivants (voir figure 14) :

❖ **Calibrateurs**

Tableau X : Les calibrateurs ARCHITECT tacrolimus.

<b>Calibrateurs ARCHITECT Tacrolimus (6 flacons)</b>	
<b>Les calibrateurs A à F sont préparés avec sang total humain traité.</b>	
Le Calibrateur A (9ml) Contient un volume supplémentaire pour permettre son utilisation en tant que diluant pour les échantillons de la gamme.	Les Calibrateurs de B à F (4,5ml) Contiennent le tacrolimus. Conservateurs : azide de sodium, agent antimicrobien.

❖ **Contrôles** : Trois flacons de contrôles (2ml chacun) contenant du tacrolimus. Ces derniers vont être mélangés avec du sang humain.

❖ **Réactif de prétraitement (précipitant) :**

1 flacon (20,4 ml) contenant une solution de zinc dans le méthanol et de l'éthylène glycol.

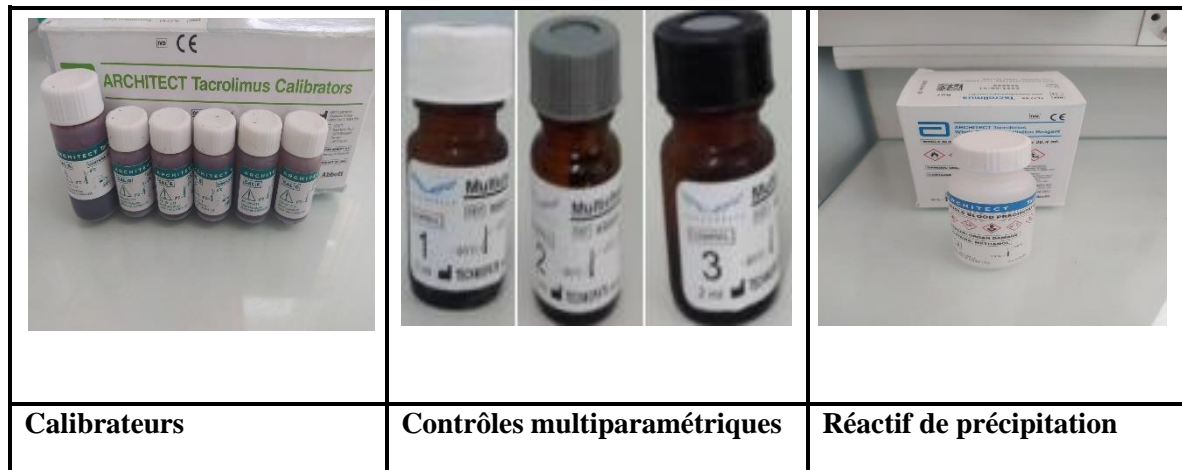


Figure14 : Réactifs utilisés.

Les réactifs utilisés pour l'analyse (figure 15) et leurs caractéristiques sont résumés dans le tableau 11

Tableau XI : Caractéristiques du kit de réactifs de dosage ARCHITECT Tacrolimus.

<b>Microparticules</b>	<b>Conjugué</b>	<b>Diluant</b>
<p>-1 flacon (6,6 ml pour le flacon de 100 tests) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-tacrolimus (souris, monoclonal) dans du tampon EDTA contenant un stabilisant de protéines (bovines).</p> <p>-Concentration minimale : 0,09 % de particules solides.</p> <p>-Conservateurs : azide de sodium et ProClin 950</p>	<p>1 flacon (7,8 ml pour le flacon de 100 tests) de conjugué de tacrolimus marqué à l'acridinium dans du tampon citrate avec un stabilisant de protéines (bovines).</p> <p>-Concentration minimale : 5,0 ng/ml. -Conservateur : ProClin 300</p>	<p>1 flacon (8,9 ml pour le flacon de 100 tests) de diluant de dosage contenant du tampon MES et du chlorure de sodium.</p> <p>- Conservateurs : ProClin 950 et ProClin 300.</p>

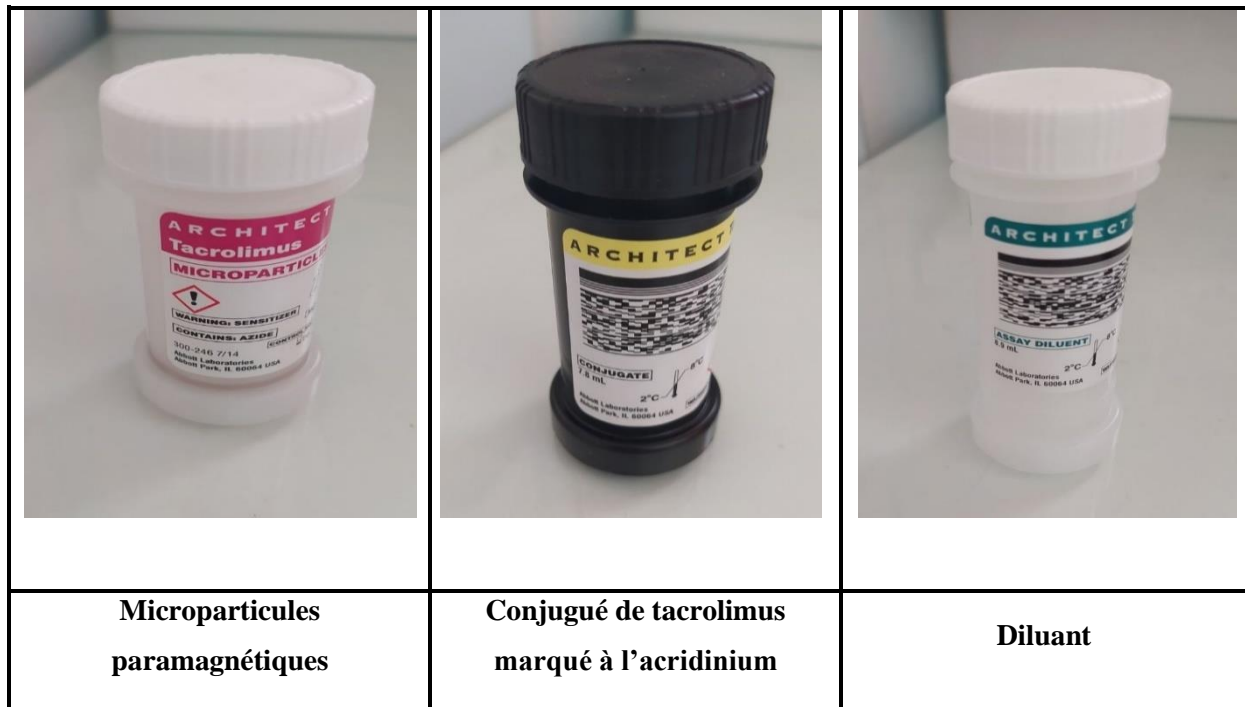


Figure15 : kits de réactifs du dosage ARCHITECT tacrolimus.

### 3.2.5. Protocole opératoire

#### ➤ Procédure de prétraitement

Afin d'obtenir des résultats optimaux avec le dosage ARCHITECT Tacrolimus, il convient de suivre avec précision les étapes de prétraitement suivantes :

- Amener tous les échantillons (calibrateurs, contrôles et échantillons de patients) à température ambiante (entre 15 et 30 °C), puis Homogénéiser en retournant délicatement 5 à 10 fois (figure 16).



Figure 16 : Homogénéisation des échantillons.

- En changeant d'embouts de micropipette pour chaque transfert d'échantillon, ajouter la quantité exacte de 200 µl de chaque échantillon dans un tube pour centrifugeuse (cupule ou eppendorf) (figure 17).

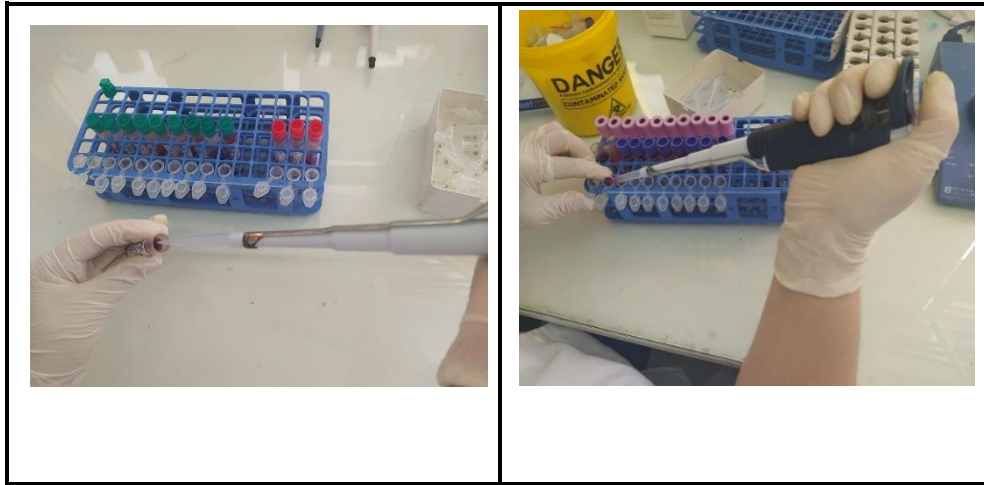


Figure17 : Prélèvement à partir des échantillons.

- Ajouter 200 µl de réactif de précipitation pour sang total ARCHITECT Tacrolimus au contenu du chaque tube pour centrifugeuse (figure 18).

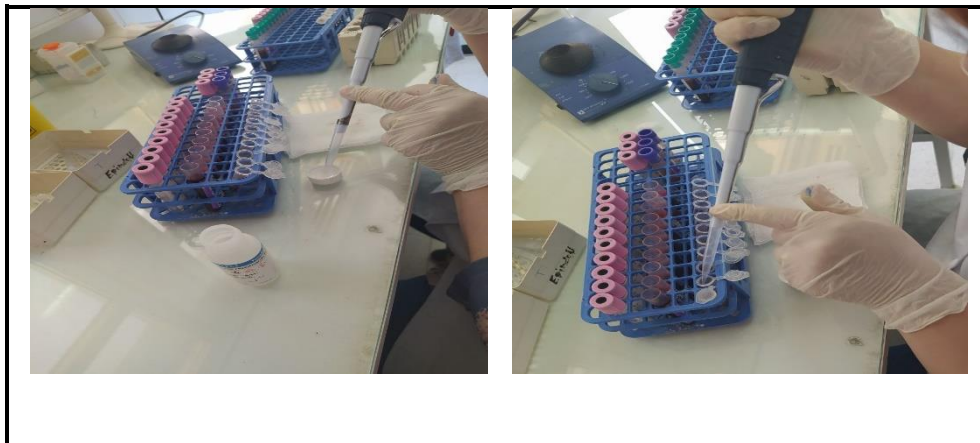


Figure 18 : Prétraitement des échantillons.

- Refermer les tubes immédiatement après l'ajout du réactif de précipitation et les faire passer au vortex pendant 10 secondes au minimum (figure19).

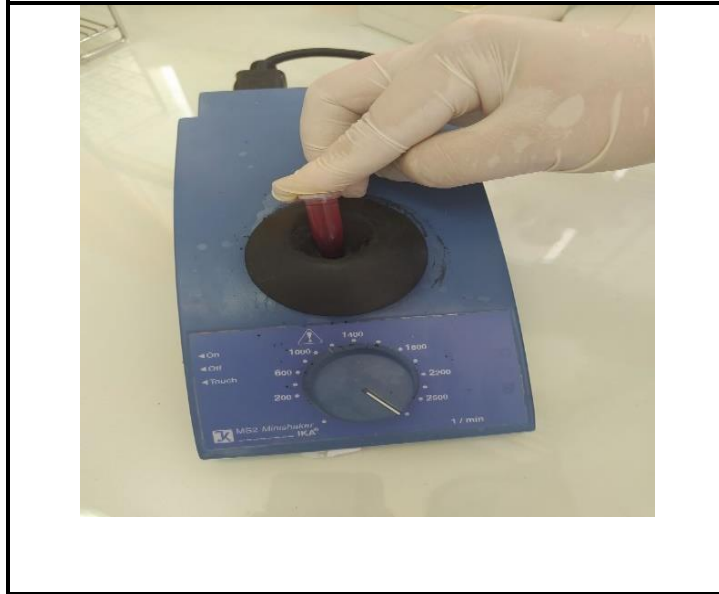


Figure 19 : Agitation au vortex.

- Après l'homogénéisation des mélanges, centrifuger pendant 4 minutes à 13000 t/min (figure 20).
- Retirer chaque cupule de la centrifugeuse et vérifier que le culot est bien formé et que le surnageant est clair.
- Déboucher chaque cupule et décanter (transvaser) le surnageant dans un tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs, lorsque l'ARCHITECT i System est prêt à analyser les échantillons (figure 21).



Figure 20 : Centrifugation.



Figure 21 : Décantage du surnageant dans les tubes de prétraitement.

- Passer au Vortex le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs pendant 5 à 10 secondes (figure 22).



Figure 22 : Agitation des tubes de prétraitement.

- Transférer le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs dans le portoir des échantillons ARCHITECT (figure 23).

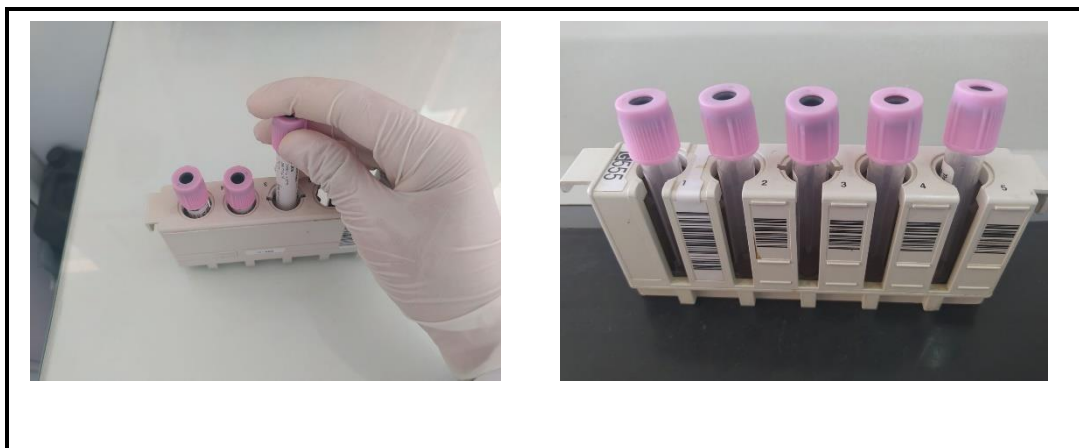


Figure 23 : Transfert des tubes de prétraitement dans le portoir de l'ARCHITECT.

**NB 1 :** Tous les échantillons prétraités (échantillons, calibrateurs ou les contrôles) doivent être testés dans les 30 minutes après avoir été décantée dans les tubes de prétraitement et placés sur le système ARCHITECT i1000SR.

**NB 2 :** Une étape de dilution doit précéder le prétraitement si la concentration en tacrolimus est > 30,0 ng/ml. Une dilution au ½ est suggérée pour le dosage ARCHITECT Tacrolimus (150 µl d'échantillon de patient + 150 µl de calibrateur A ARCHITECT Tacrolimus).

➤ **Procédure d'analyse**

- Avant de charger le kit de réactifs ARCHITECT Tacrolimus sur l'analyseur pour la première fois, le flacon de microparticules doit être homogénéisé : retourner le flacon de microparticules 30 fois ;
- Charger le kit de réactifs ARCHITECT Tacrolimus sur l'ARCHITECT i System ;
- Si nécessaire, programmer une calibration ;
- Programmer les analyses ;
- Préparer et lancer les calibreurs et les contrôles ;
- Charger les échantillons prétraités et appuyer sur la touche LANCER.

**3.2.6. Calibration**

Le dosage ARCHITECT tacrolimus doit être calibré à l'aide d'une méthode d'étalonnage complète (en 6 points). Pour effectuer une calibration ARCHITECT tacrolimus, analyser les calibrateurs A, B, C, D, E et F en double. Un seul échantillon prétraité de chaque calibrateur standard est nécessaire pour effectuer une calibration sur l'ARCHITECT. Il est important de vérifier la courbe d'étalonnage avec au moins un échantillon de chaque niveau de contrôle et s'assurer que les valeurs des contrôles se situent dans les limites spécifiées.

- ❖ Plage de calibration : 0,0 à 30,0 ng/ml.
- ❖ Il est recommandé de procéder à un nouvel étalonnage :
  - après un changement de lot (kit) d'étalons ou de réactifs ;
  - après avoir effectué l'entretien mensuel de l'appareil ;
  - selon les besoins après des opérations de contrôle qualité.

Les calibrateurs donnent les concentrations suivantes (tableau 12) :

Tableau XII :Concentrations en tacrolimus des calibrateurs.

<b>Calibrateur</b>	<b>Concentration du Tacrolimus (ng/ml)</b>
A	0
B	3
C	6
D	12
E	20
F	30

### **3.2.7. Contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité recommandé pour le dosage ARCHITECT Tacrolimus consiste à analyser un échantillon de chaque niveau de contrôle une fois toutes les 24 heures chaque jour d'utilisation. Chaque laboratoire doit établir ses propres limites de contrôles afin de surveiller la performance du dosage. Si le résultat d'un contrôle ne se situe pas dans ces limites, les résultats des échantillons analysés dans la même série ne sont pas valides et ces échantillons devront être analysés de nouveau. Une recalibration peut alors être nécessaire.

Intervalles de référence des contrôles ARCHITECT Tacrolimus:

N° de lot : 01606183

- Level1 :3.6 – 6.69ng/ml;
- Level 2 :7.7– 14.3ng/ml;
- Level 3 : 13.3 – 24.6ng/ml

## **4. Etude des facteurs impliqués dans la perturbation des concentrations sanguines de tacrolimus chez les patients transplantés rénaux**

- L'étude des facteurs pouvant être impliqués dans la perturbation des concentrations sanguines de tacrolimus a été réalisé à l'aide de :
- **Interrogatoire des patients** : réalisé au niveau du service de Néphrologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou avec les patients qui ont des fluctuations, en leurs posant des questions concernant : l'observance, l'automédication, des infections ou pathologies sous-jacentes, la grossesse, interaction médicament-alimentation.
- **Dossiers des patients** : on a consulté les dossiers des patients qui ont des fluctuations pour avoir plus d'informations concernant les données clinique et biologique de chaque patient : FNS, urée, créatinine, protéinurie de 24h, ASAT, ALAT, PAL...

- **Fiches de renseignement** : établies à notre niveau (annexe). Cette fiche regroupe les données du patient, les antécédents, les pathologies associées, les données biologiques, les données sur la transplantation (date de greffe, délai post greffe, nature de greffe et néphropathie initiale), les données sur le traitement immunosuppresseur (médicaments, posologies), les données sur les autres médicaments associés ainsi que d'autres informations complémentaires concernant les facteurs pouvant être impliqués dans les perturbations de la tacrolémie.
- **Outils et ressources en ligne**

Concernant les interactions médicamenteuses entre le tacrolimus et les autres médicaments associés, on a pu les détecter en utilisant les outils suivants :

- Wellealthy Drug Interactions Checker;
- DRUGBANK;
- Drugs.com;
- ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- Des articles scientifiques sur les interactions médicamenteuses du tacrolimus.

Concernant les autres facteurs impliqués dans les perturbations notamment les pathologies, les changements physiologiques, on a utilisé des articles scientifiques ainsi que des livres cités dans la partie bibliographie.

## **5. Estimation bayésienne de l'AUC et adaptation posologique**

Après étude des facteurs de variabilité chez les patients sélectionnés, nous avons proposé aux cliniciens une estimation des paramètres pharmacocinétiques en vue d'une adaptation de la posologie pour les patients présentant des perturbations des concentrations de tacrolimus.

L'estimation de l'AUC, représentant le meilleur paramètre pharmacocinétique qui reflète l'exposition au tacrolimus a nécessité l'utilisation d'un estimateur bayésien ABIS 3.0 mis en ligne par le service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du centre hospitalier de Limoges, pour obtenir la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (l'AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>0</sub>) des patients à partir d'un nombre limité de prélèvements.

La méthode d'estimation Bayésienne permet d'utiliser un modèle pharmacocinétique de population (information a priori) et quelques valeurs de concentrations obtenues chez le patient ainsi que, parfois, des informations relatives à l'individu (C<sub>0</sub> variables significatives dans le modèle de population). Elle a pour objectif de déterminer les valeurs de paramètres PK et ensuite prédire les concentrations plasmatiques. Cette méthode est capable d'évaluer les

paramètres pharmacocinétiques individuels du médicament et l'exposition à ce médicament (AUC) avec stratégie de prélèvements limités.

## **5.1. Etapes**

### **5.1.1. Prélèvement et collecte/ enregistrement renseignements**

L'estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus nécessite d'effectuer 3 prélèvements sanguins : le premier juste avant la prise matinale du médicament (qui se fait généralement à 9h), le deuxième 1 heure après la prise et le troisième 3heures après la prise.

Les prélèvements sont effectués sur des tubes EDTA au niveau de l'unité de transplantation rénale du service de néphrologie, chaque tube porte un étiquetage indiquant nom et prénom du patient ainsi que l'heure de prélèvement (T0, T1 ou T3).

Une fiche de renseignement contenant les informations nécessaires pour l'adaptation posologique est remplie pour chaque patient lors de chaque demande d'adaptation. (Exemplaire de fiche en annexe)

Les 3 échantillons recueillis (accompagné de la fiche de renseignement) sont ensuite acheminés à température ambiante au service de toxicologie où ils sont analysés le jour même.

### **5.1.2. Dosage**

Le dosage du tacrolimus sur sang total est effectué au niveau du Service de toxicologie du CHU Tizi Ouzou sur l'automate d'immunoanalyse ARCHITECT i1000SR par la méthode CMIA. Le principe ainsi que la méthode de dosages ont été décrit précédemment.

### **5.1.3. Demande d'adaptation posologique via ABIS 3.0**

Après dosage du tacrolimus dans les 3 prélèvements, les concentrations obtenues ainsi que les informations relatives au patient sont introduits dans l'interface réservée à cet effet de l'adaptateur bayésien ABIS 3.0.

Les résultats nous sont communiqués par la suite via le même logiciel par l'équipe du service de pharmaco-toxicologie du CHU Limoges.

**5.1.4. Adaptation posologique**

En fonctions de la valeur d'AUC<sub>0-12</sub> et de C<sub>0</sub> estimées par l'estimateur bayésien, et en fonction de l'AUC<sub>0-12</sub> et C<sub>0</sub> cibles qu'on veut atteindre, une adaptation posologique est proposée aux cliniciens du service de néphrologie.

**5.1.5. Vérifications des concentrations sanguines du tacrolimus après adaptation de la posologie**

Après modification de la posologie de tacrolimus et atteinte du temps d'équilibre (73h) les concentrations sanguines de tacrolimus sont déterminées soit par estimations bayésienne (réalisation de trois prélèvements et estimation via ABIS) ou bien -lorsque ceci n'est pas possible pour des raisons pratiques - par simple détermination des concentrations sanguines résiduelle du tacrolimus.

## **CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION**

### **1. Recrutement des patients**

Durant la période de notre étude, un total de 127 patients transplantés rénaux et traités par tacrolimus sont passés en consultation au niveau de l'unité de transplantation du service de néphrologie du CHU de TIZI OUZOU, dans le cadre du suivi systématique et habituel post greffe. On remarque une prédominance masculine avec un sex-ratio proche de 2 ce qui correspond à 82 hommes (65%) et 45 femmes (35%).

❖ A partir de l'analyse des dossiers médicaux on a pu constater que :

**Au cours des trois premiers mois qui suivent la sortie de l'hôpital, le suivi est étroit.** Les visites médicales et les examens sont très fréquents, en général deux fois par semaine durant le premier mois, puis une fois par semaine, puis deux fois par mois.

Le suivi habituel comporte un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus réalisé au niveau du service de toxicologie du CHU TIZI OUZOU, un examen clinique, évaluation de l'indice de masse corporelle, la prise de la pression artérielle et des bilans biologiques (hémogramme, glycémie à jeun, bilan hépatique, bilan lipidique, ionogramme, créatininémie, protéinurie des 24 h, calcémie et phosphatémie...).

**A partir du deuxième trimestre, la surveillance est assouplie :** si tout va bien, le délai entre les consultations s'espace progressivement. Après la première année les contrôles se font une fois par trimestre.

**Un bilan annuel plus approfondi est réalisé chez les transplantés rénaux** comportant des examens spécifiques : une recherche des anticorps anti-HLA classe I et classe II ; un suivi cardiologique : ECG et échographie cardiaque ; une fibroscopie ; une échographie des reins et un suivi osseux (ostéopénie et ostéoporose).

### **2. Description de la population d'étude**

Parmi ce total de 127 patients, 25 d'entre eux répondent aux critères d'inclusion avec au moins trois dosages de la tacrolémie réalisés durant les quatre mois d'étude.

#### **a. Caractéristiques générales**

Les informations concernant les patients sélectionnés sont indiquées dans le tableau 13 suivant :

Tableau XIII : Caractéristiques générales des patients de la population d'étude.

Numéro du patient	Initiales du patient	Sexe	Age (années)	Date de la greffe
1	B.R	Femme	29	17/10/2021
2	G.F	Femme	38	31/10/2021
3	B.S	Homme	34	15/06/2021
4	T.N	Femme	37	03/07/2018
5	M.N	Homme	37	21/11/2021
6	Z.B	Homme	48	02/03/2021
7	D.A	Homme	44	09/07/2019
8	B.M	Femme	29	06/03/2018
9	DJ.H	Homme	46	13/03/2018
10	S.T	Homme	37	10/03/2021
11	B.H	Homme	36	20/04/2022
12	D.M	Femme	32	04/07/2017
13	M.K	Homme	33	10/11/2015
14	I.MS	Homme	38	27/06/2021
15	B.M	Homme	37	27/04/2021
16	B.M	Femme	18	08/06/2021
17	B.S	Homme	36	09/06/2015
18	CH.A	Homme	30	26/12/2019
19	D.F	Femme	49	25/06/2014
20	DJ.K	Homme	27	29/06/2021
21	H.W	Homme	37	13/06/2021
22	M.H	Femme	20	18/06/2017
23	M.L	Homme	36	10/04/2012
24	M.A	Homme	38	12/05/2014
25	O.O	Femme	29	25/11/2008

### b. Répartition selon le sexe

La population est constituée de 16 hommes (64%) et 9 femmes (36%) avec un sexe ratio de 1.78 en faveur des hommes (figure 24).

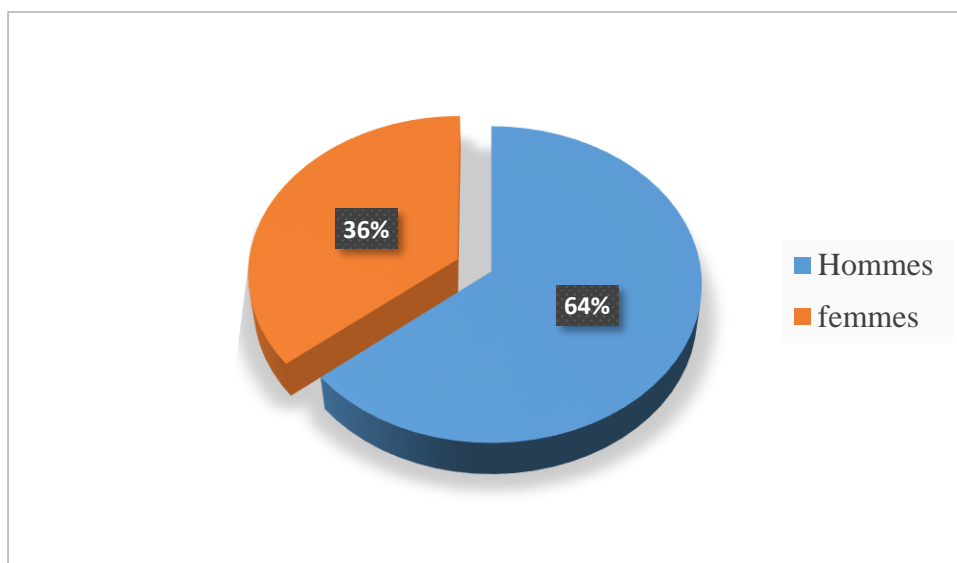


Figure 24 :Répartition de la population d'étude selon le sexe.

### c. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de la population d'étude est de  $35 \pm 7,32$  ans avec des extrêmes de 18 et 49 ans. 44% des patients sont des adultes dont l'âge est compris entre 36 et 38 ans.

### d. Répartition selon le délai post greffe

En fonction du délai post greffe, ces patients sont divisés en 3 groupes (tableau 14) :

- Greffés de novo : délai post greffe de 0 à 6 semaines ;
- Nouveaux greffés : délai post greffe de 6 semaines à une année ;
- Anciens greffés : délai post greffe d'au-delà d'une année.

Tableau XIV : Répartition de la population d'étude en fonction du délai post greffe.

Délai post-greffe	Effectifs (n)
De 0 à 6 semaines	1
De 6 semaines à une année	11
Au-delà d'une année	13
Total	25

- e. **Répartition selon l'année de transplantation** : La figure 25 montre la répartition des patients de la population d'étude selon l'année de transplantation.

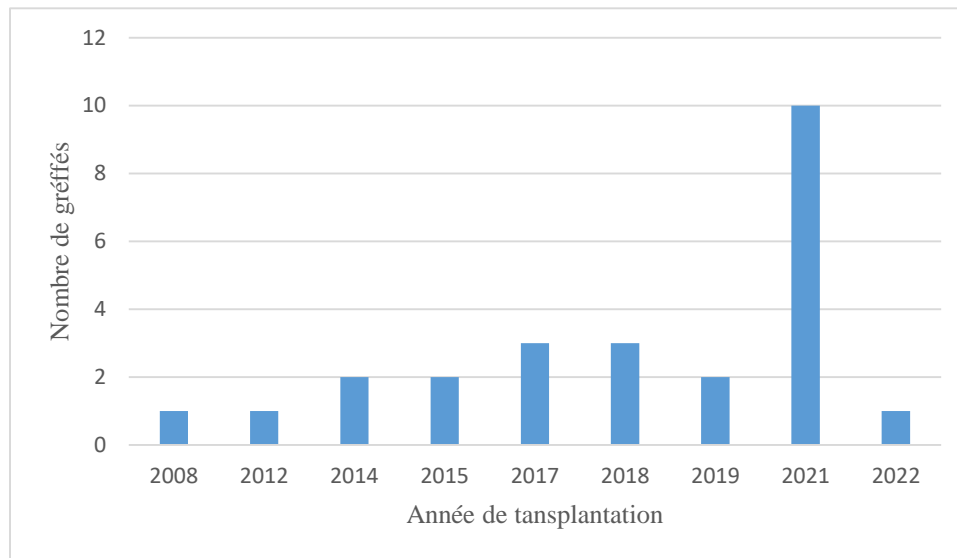


Figure 25 : Répartition de la population d'étude selon l'année de la transplantation.

On note que 40 % des patients inclus dans cette étude sont des patients nouvellement greffés en 2021. Ceci est lié à la fréquence élevée des contrôles au cours de la première année post-greffe.

### 3. Description de la population candidate à l'adaptation posologique

Notre étude concerne 14 patients ayant effectués 3 dosages avec au moins 2 dosages des concentrations résiduelles du tacrolimus C0 hors l'intervalle (10-15 ng/ml) pour un délai post greffe de moins de 6 semaines et en dehors de (05-10 ng/ml) pour un délai post greffe de plus de 6 semaines. Le tableau 15 représente les patients candidats à l'adaptation de posologie, le nombre total de dosages de tacrolimus effectués ainsi que le nombre de dosages perturbés.

Tableau XV : Les patient candidats à l'adaptation posologique.

Numéro du patient	Initiales du patient	Date de greffe	Nombre de dosages de tacrolimus effectués	Nombre de dosages de tacrolimus perturbés
01	B.R	17/10/2021	11	02
02	G.F	31/10/2021	11	07
03	B.S	15/06/2021	04	03
04	T.N	03/07/2018	08	05
05	M.N	21/11/2021	14	04

06	Z.B	02/03/2021	03	02
07	D.A	09/07/2019	07	03
08	B.M	06/03/2018	07	02
09	Dj..H	13/03/2018	05	02
10	S.T	10/03/2021	05	02
11	B.H	20/04/2022	07	02
12	D.M	04/07/2017	06	05
13	M.K	10/11/2015	03	02
14	I.MS	27/06/2021	05	04

### a. Caractéristiques de la population

#### • Répartition des patients selon le sexe

Dans notre étude, la population est constituée de 9 hommes (64%) et 5 femmes (36%), avec un sexe ratio de 1,8 en faveur des hommes (figure 26).

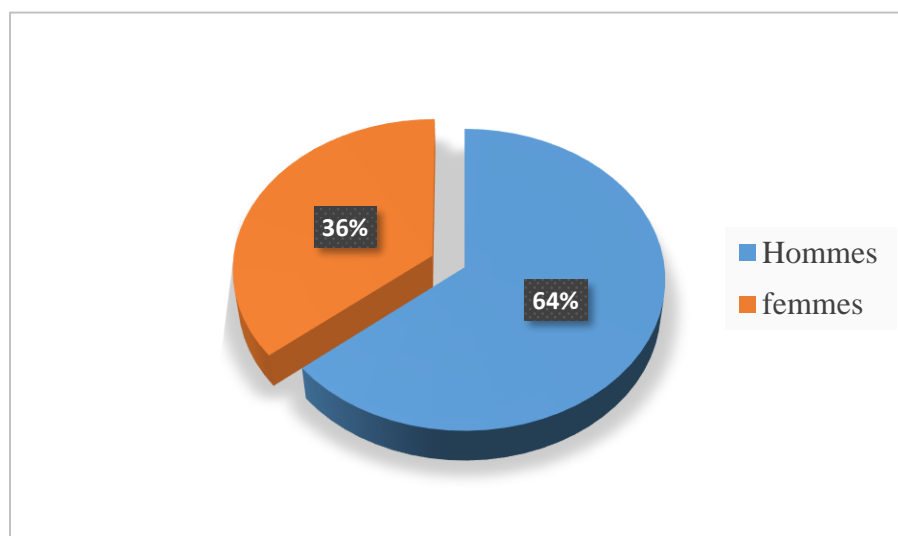


Figure 26 : Répartition de la population candidate à l'adaptation de la posologie selon le sexe.

#### • Répartition selon le délai post greffe

En fonction du délai post greffe, les patients sont divisés en 3 groupes (tableau 16) :

-Greffés de novo : délai post greffe de 0 à 6 semaines ;

-Nouveaux greffés : délai post greffe de 6 semaines à une année ;

- Anciens greffés : délai post greffe d'au-delà d'une année.

Tableau XVI : Répartition de la population candidate à l'adaptation de posologie en fonction du délai post greffe.

Délai post greffe	Effectifs(n)
De 0 à 6 semaines	1
de 6 semaines à une année	07
Au-delà d'une année	06
Total	14

- **Répartition selon l'âge**

L'âge des patients varie de 29 à 47 ans, avec une moyenne d'âge de 36,71 (figure 27).

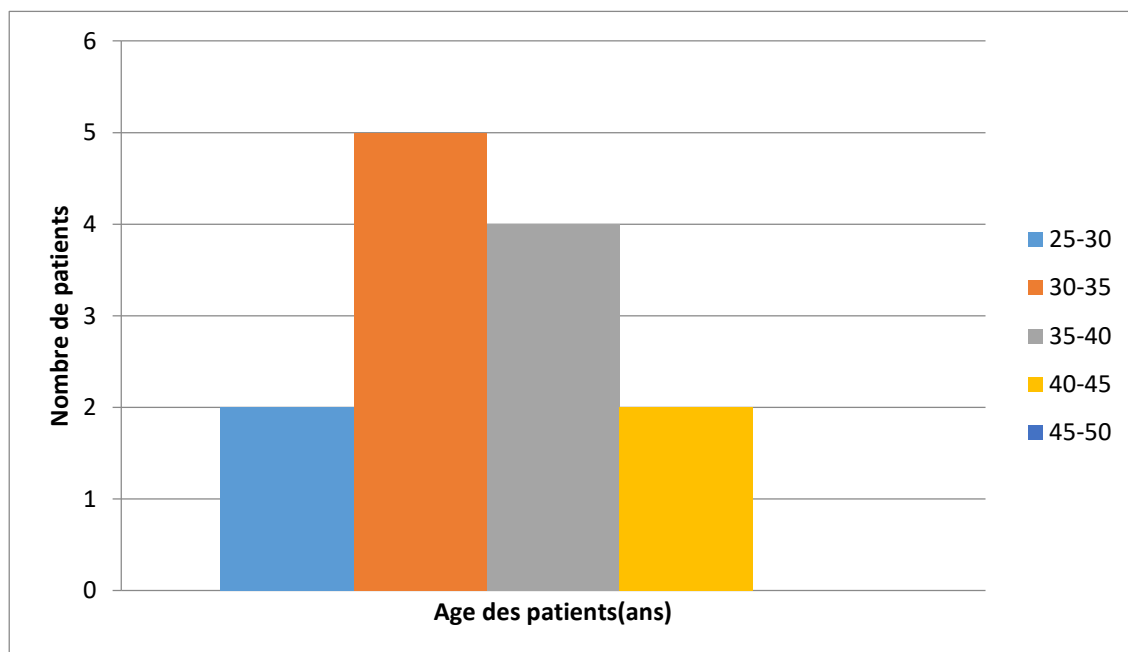


Figure 27: Répartition de la population candidate à l'adaptation posologique selon l'âge.

- **Répartition selon l'année de transplantation**

Sur la figure 28, on constate que 50% de la population candidate à la l'adaptation posologique sont des nouveaux greffés transplantés en 2021(1 année post greffe), ceci est dû la difficulté de stabiliser les concentrations plasmatiques du tacrolimus durant la première année post-greffe[135].

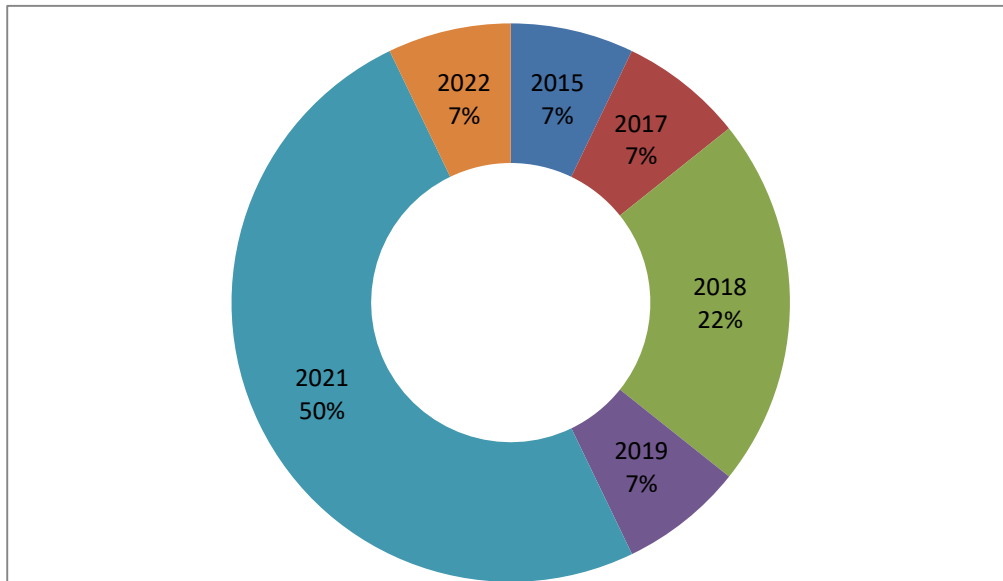


Figure 28 : Répartition de la population candidate à l'adaptation de posologie selon l'année de transplantation.

#### 4. Etude des facteurs impliqués dans la perturbation des concentrations sanguines de tacrolimus

Dans ce qui suit nous allons énumérer les différents facteurs pouvant être à l'origine des perturbations et nous allons discuter patient par patient leur impact probable sur la tacrolémie.

##### Patiente 01 : B.R

Âgée de 29 ans ;

Date de transplantation : 17/10/2021.

Tableau XVII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 01.

Date du dosage	Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
17/02/2022	5,4 ng/ml	12 mg/j	Hématocrite bas (HB=9.2 g/dl).	9 mg/ml
20/02/2022	4,3 ng/ml	12 mg/j	Hématocrite bas (HB=9.6 g/dl).	26 mg/l

03/03/2022	4,3 ng/ml	13 mg/j	-Interaction médicamenteuse avec la Ciprofloxacine. -Hématocrite bas (HB=9.9 g/dl).	25 mg/l
------------	-----------	---------	--	---------

**Discussion**

La patiente B.R avait des concentrations stables de (5,4 ng/ml) sous 12 mg/jour avec une fonction rénale normale (créatininémie : 9mg/l) le 17/02/2022. Cependant le dosage effectué le 20/02/2022 a révélé une concentration légèrement inférieure aux normes (4.3 ng/l) sous la même dose avec une créatininémie élevée de 26 mg/l. On constate que l'hématocrite est bas, sachant qu'il y a une corrélation avec l'hémoglobine[136-139], ce qui peut causer une élévation de la fraction non liée retrouvée dans le plasma et une augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus[90]. Le prochain dosage (03/03/2022) et avec une légère augmentation de la dose (13 mg/jour), la patiente a présenté la même concentration légèrement inférieure aux normes (4.3 ng/l) et une créatininémie toujours élevée de 25 mg/l. En plus de l'hématocrite bas, ça a coïncidé avec l'introduction d'un antibiotique la Ciprofloxacine (Ciprolon®) qui est un inhibiteur enzymatique du CYP 450 3A4/5 induisant une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du tacrolimus[140]. Ce qui n'est pas le cas de notre patiente avec une diminution de ses concentrations sanguines.

On peut expliquer ceci par la difficulté de stabiliser les concentrations plasmatiques du tacrolimus durant la première année post-greffe[135], et la variabilité intra et inter-individuelle de tacrolimus[76].

**Patiente 02 : G.F**

Agée de 38 ans.

Date de transplantation : 31/10/2021.

Tableau XVIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 02.

Date du dosage	Concentration sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
07/11/2021	13 ng/ml	11 mg/j	/	9mg/l
24/11/2021	<b>80</b> ng/ml	11 mg/j	-Administration d'une dose très élevée (11× 5 mg/j)	14 mg/l
08/12/2021	<b>14</b> ng/ml	7mg/j	- Interactions médicamenteuses (Métronidazole / Amlodipine / Oméprazole / Fluconazole). -Hématocrite bas (Hb= 7.5 g/dl)	15 mg/l
27/12/2021	<b>18.5</b> ng/ml	6mg/j		9 mg/l
04/01/2022	<b>11.6</b> ng/ml	4 mg/j		5.9 mg/l
13/01/2022	9.3 ng/ml	4 mg/j	/	7 mg/l
02/02/2022	<b>13.8</b> ng/ml	4 mg/j	- Interaction médicamenteuse (ciprofloxacine)	10 mg/l
17/02/2022	9 ng/ml	3 mg/j	/	9 mg/l
23/02/2022	<b>10.8</b> ng/ml	2.5 mg/j	- Interaction médicamenteuse (Oméprazole)	10 mg/l (DFG=65 ml/min)
02/03/2022	<b>10.3</b> ng/ml	2 mg/j	-Interaction médicamenteuse : Réduction de la dose de prednisone	9 mg/l
23/03/2022	5.9 ng/ml	1.5 mg/j	/	10 mg/l

**Discussion**

Le STP du tacrolimus chez cette patiente a révélé qu'une semaine après la transplantation rénale, la concentration était dans les normes (13ng/ml) sous une dose de 11mg/j avec une fonction rénale stable (créatininémie de 9 mg/l), avant qu'elle fasse une erreur de prise de traitement pendant plus d'une semaine (une dose  $\times$  5) par rapport à la dose recommandée (11mg/j) en prenant la gélule de 5mg au lieu de 1mg. Un dosage de tacrolimus a été fait révélant un surdosage (80ng/ml) avec élévation de la créatininémie (14mg/l), ce qui a impliqué des réductions des posologies accompagnées des diminutions de concentrations de tacrolimus avec rétablissement de la créatininémie.

Un surdosage a été signalé le 27/12/2022 sous une posologie de 6 mg/jr, cette élévation de la concentration sanguine du tacrolimus peut être attribuée à l'anémie (hb : 7.5dl/l) qui s'accompagne généralement d'une diminution du taux d'hématocrite[90, 136-139], ainsi qu'aux interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique liées à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du tacrolimus, substrat du CYP 450 3A4/5 et la Pgp, suite à la co-administration de l'Oméprazole[66], et de Métronidazole[141], suivie d'une prise de Fluconazole (fort inhibiteur enzymatique du CYP 450 3A4)[142], en plus de la prise concomitante de l'Amlodipine pouvant augmenter la tacrolémie par le même mécanisme d'inhibition enzymatique du CYP 3A4/5 et de la Pgp[143].

Le 28/12/2022 une infection à CMV a été confirmée chez la patiente ce qui impliquait l'introduction de Gancyclovir et l'arrêt du Fluconazole, cet arrêt occasionnait une normalisation de la concentration sanguine du tacrolimus.

Cette stabilisation a duré 25 jours environ avec une posologie de 4 mg/jr, avant que la concentration remonte de nouveau le 02/02/2022 à (13.8ng/ml) sous la même posologie (4mg/jr), ceci est probablement dû à la prise concomitante de la Ciprofloxacine (Ciprodon®) qui est inhibiteur enzymatique du CYP 450 3A4/5 induisant une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du tacrolimus[140, 142]. Une élévation de la concentration sanguine de tacrolimus a été constatée le 02/03/2022, qui peut être attribuée à la réduction de la dose de la prednisone et donc la diminution de l'induction enzymatique du CYP 450 3A et de la Pgp[65] avec une fonction rénale préservée (créatininémie de 9mg/l). La réduction de la posologie à 1.5mg/jr a permis de rétablir la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus (5.9 ng/ml).

**Patient 03 : B.S.**

Agé de 34 ans.

Date de transplantation : 15/06/2021.

Tableau XIX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 03.

<b>Date du dosage</b>	<b>Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus</b>	<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus</b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
01/09/2021	7.2 ng/ml	10mg/j	/	19 mg/l
09/09/2021	<b>18,6 ng/ml</b>	10mg /j	-Interactions médicamenteuses avec Aciclovir, Miconazole, Amlodipine et l'Oméprazole.	25.73mg /l
15/09/2021	8.9 ng/ml	6 mg/j	/	18 mg/l
27/10/2021	<b>4,1 ng/ml</b>	5,5mg/j	-Diminution de la dose de 6 à 5.5mg/j.	16mg/l
03/11/2021	6.7 ng/ml	6 mg/j	/	16 mg/l
27/01/2022	<b>4,5 ng/ml</b>	5mg/j	-Diminution de la dose de 6 à 5mg/j -Arrêt du traitement adjuvant (Aciclovir et Miconazole)	17mg/l

**Discussion**

- Le patient 3 avait une concentration sanguine dans les normes ( $C_0=7.2\text{ng/ml}$ ) sous une posologie de 10 mg/j vérifiée par le dosage du 01/09/2021, avec une créatininémie supérieure aux normes (19mg/l), Cependant le 09 /09/2021, sous la même posologie (10mg/j) on a noté un surdosage en tacrolimus ( $C_0=18.6\text{ng/ml}$ ) chez ce patient. Cette augmentation de la concentration sanguine est probablement due au traitement adjuvant (Aciclovir, Miconazole)

associé au traitement immunosuppresseur, comme elle peut être attribuée à la prise concomitante de l’Amlodipine et de l’Oméprazole (IPP). L’Aciclovir, le Miconazole, l’Amlodipine et l’Oméprazole, sont des inhibiteurs enzymatiques de CYP450 et la P-gp[143-145], ce qui entraîne à une augmentation de la tacrolémie. Ceci explique l’apparition des signes de l’altération de la fonction rénale (créatininémie=25.73 mg/l) expliquée également par la néphrotoxicité de l’Aciclovir [146], aggravée par l’augmentation de la tacrolémie. Une semaine après, les concentrations sanguines sont rentrées dans les normes ( $C_0=8.9\text{ng/ml}$ ) sous une posologie de (6 mg/jr), cette stabilisation de la concentration sanguine est du fait de la diminution de la posologie de 10mg/j à 6mg/j. Parallèlement à ça on a noté une nette diminution de la créatininémie à (18mg/l), mais qui demeurait toujours supérieure à la norme, ce qui explique la persistance de signes de néphrotoxicité (hypotonie des cavités pyélocalicielles et sténose veineuse). Cependant le dosage effectué le 27/10/2021 a révélé une diminution significative de la concentration sanguine ( $C_0=4.1\text{ng/ml}$ ) sous une dose de (5.5 mg/jr), cette diminution est due à la réduction de la dose de 6mg/jr à 5.5mg/jr, avec une baisse de la créatininémie (16mg/l) mais qui reste toujours élevée et hors normes. Une ré-augmentation de la posologie à 6 mg/jr a permis une normalisation de la tacrolémie d’après le dosage effectué le 03/11/2021 avec une concentration résiduelle de 6.7 ng/ml, tandis que la fonction rénale n’a pas subi d’amélioration avec une créatininémie de 16 mg/l. Le dosage réalisé le 27/01/2022 a signalé une tacrolémie inférieure aux normes ( $C_0=4.5\text{ng/ml}$ ) sous (5mg/j), cette diminution de la concentration posologie résulte de la diminution de la posologie de 6mg à 5mg, et peut être aggravée par l’arrêt du traitement adjuvant anti-infectieux (Aciclovir et Miconazole)[144].

**Patient 04 : T.N**

Âgée de 37 ans ;

Date de transplantation : 03/07/2018.

Tableau XX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez la patiente 04.

<b>Date du dosage</b>	<b>Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus</b>	<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus</b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
13/01/2022	5.4 ng/ml	10 mg/j	/	13 mg/l

10/02/2022	<b>11,7 ng/ml</b>	10mg/j	-Interaction médicamenteuse avec la Nicardipine ; -Accouchement.	18,9 mg/l
16/02/2022	<b>17,2 ng/ml</b>	10 mg/j	-Interaction médicamenteuse avec la Nicardipine. -Post partum	21 mg/l
23/02/2022	<b>11 ng/ml</b>	8 mg/j	-Interaction médicamenteuse avec la Nicardipine. -Post partum	20 mg/l
09/03/2022	8.5 mg/l	4 mg/j	/	18 mg/l
16/03/2022	<b>2.9 ng/ml</b>	3 mg/j	-Relai de Nicardipine avec Amplodipine avec diminution de la posologie	16 mg/l
14/04/2022	<b>4,1 ng/ml</b>	4,5 mg/j	/	15 mg/j

### Discussion

Pour cette patiente une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus a commencé avec son accouchement le 10/02/2022. Elle a coïncidé également avec l'introduction d'un traitement antihypertenseur, inhibiteur calcique « Nicardipine » capable d'inhiber le métabolisme par le CYP 3[144].

La  $C_0$  a continué d'augmenter en post partum pour atteindre 17.2 ng/ml une semaine après accouchement sous la même posologie que pendant la grossesse puis elle diminuait progressivement avec la diminution de la posologie. De tels résultats ont été rapportés par l'étude menée par *AKTÜRK et al* qui ont constaté que les doses de tacrolimus doivent être augmentées pendant la grossesse (une dose presque deux fois plus élevée pendant la grossesse) et diminuées pendant la période postnatale pour atteindre les concentrations sanguines cibles. Ceci s'explique par le changement de l'état physiologique pendant la période de grossesse avec une prise de poids majoritairement par une augmentation du volume du compartiment liquidien entraînant une élévation du volume de distribution. Aussi d'une accentuation de l'activité de plusieurs transporteurs intestinaux y compris la p-gp ainsi que celle du CYP 3A d'environ 25 à 100% pendant la grossesse[145].

Le 16/03/2022, la patiente s'est trouvée en sous exposition ( $C_0 = 2.9$  ng/ml) sous une dose de 4.5 mg/j ceci pourrait s'expliquer par le fait que la patiente n'ait pas encore retrouvée son équilibre physiologique après l'accouchement et aussi par la réduction de la posologie du tacrolimus de 6mg/j à 3mg/j ainsi qu'à la diminution de l'effet inhibiteur enzymatique par le relai de Nicardipine avec Amlodipine et la baisse de sa posologie[143].

### Patient 05 : M.N

Âgé de 35 ans ;

Date de transplantation : 21/11/2021.

Tableau XXI : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 05.

Date du dosage	Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
05/01/2022	15 ng/ml	11 mg/jr	/	10 mg/l
19/01/2022	14 ng/ml	9mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficulté d'adapter la posologie passant de la période 6 semaines post-transplantation à la période après 6 semaines.</li> <li>- Modalités de prise du médicament (alimentation)</li> <li>- Prise de l'amlodipine</li> <li>- Oméprazole.</li> </ul>	16 mg/l
24/01/2022	14,4 ng/ml	8 mg/jr		14 mg/l
24/02/2022	9,1 ng/ml	6 mg/jr		11 mg/ml
03/03/2022	11,5 ng/ml	6 mg/jr		11 mg/l
24/03/2022	7 ng/ml	5 mg/jr		/

**Discussion**

C'est un patient récemment transplanté, qui avait initialement des concentrations dans les normes (10-15 ng/ml) durant la première période post-greffe, où le dernier dosage effectué durant cette période a révélé une concentration résiduelle de 15 ng/ml qui est comprise dans les normes correspondant à moins de 6 semaines post- greffe (10-15 ng/ml).

Après 6 semaines, une diminution progressive des posologies du tacrolimus a été effectuée (11mg, 9mg, 8mg, 6mg, 5mg) pour rentrer dans l'intervalle (5-10 ng/l). Cependant, on remarque des fluctuations de la tacrolémie qui apparaissent parfois sous la même posologie, ce qui a été révélé par le dosage de 03/03/2022 avec une concentration résiduelle de 11,5 ng/ml sous une posologie de 6 mg/jr. On peut expliquer ceci par non seulement la difficulté de stabiliser les concentrations sanguines du tacrolimus durant la première année post-greffe, mais aussi, la contribution de la variabilité intra-individuelle pour cette molécule, pouvant engendrer des fluctuations de la tacrolémie. Comme, ça peut être du aux modalités de prise du traitement qui peuvent différer d'une prise à une autre, à savoir l'alimentation qui inhibe l'absorption du tacrolimus, notamment celle riche en graisses[135].

Il est a noté que le patient est sous Amlodipine et Oméprazole qui peuvent également contribuer dans l'élévation de la tacrolémie du fait de l'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique liée à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du tacrolimus, substrat de la CYP 450 3A4/5 et la Pgp[141,143].

**Patient 06 : Z.B**

Âgé de 47 ans ;

Date de transplantation : 02/03/2021

Tableau XXII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 06.

<b>Date du dosage</b>	<b>Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus</b>	<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus</b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
15/12/2022	9.7 ng/ml	03 mg/j	/	10 mg/l

20/01/2022	14 ng/ml	03 mg/j	-Interaction médicamenteuse (Oméprazole / mis récemment sous Amlodipine).	13 mg/l
17/02/2022	8.9 ng/ml	2 mg/j	/	11 mg/l
16/03/2022	4,1 ng/ml	1,5 mg/j	- Réduction de la posologie de tacrolimus de 2mg/jr à 1.5mg/jr	10 mg/l

### Discussion

Ce patient avait des concentrations sanguines de tacrolimus dans les normes sous une posologie de 3 mg/jour. Sa fonction rénale était stable avec une créatininémie de 10 mg/l. Cependant le dosage effectué le 20/01/2022 a révélé une tacrolémie supérieure aux normes (14 ng/ml) sous la même posologie (3mg/j), cette augmentation de la concentration sanguine est probablement liée à l'introduction récente de l'Amlodipine (le 19/01/2022) en plus de la prise de l'Oméprazole dès le début de l'instauration du traitement immunosuppresseur, du fait que ces deux médicaments sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 3A4 et de la Pgp[66, 142]. Une élévation de la créatininémie qui peut être un signe de néphrotoxicité, a accompagné ce surdosage atteignant la limite supérieure des normes (13 mg/l) [147].

Sur ce, une diminution de la posologie de tacrolimus de 3mg/jr à 2mg/jr a été effectuée chez ce patient, permettant de rétablir la tacrolémie (9,8 ng/ml) et la créatinémie (11 mg/l).

Une réduction ultérieure de la posologie dans le but de minimiser les effets indésirables du tacrolimus a été effectué le 20/02/2022, induisant un sous dosage (4.1 ng/ml) qui s'est révélé le 16/03/2022 avec une fonction rénale conservée.

### Patient 07 : D.A

Agé de 44 ans

Date de transplantation : 09/07/2019.

Tableau XXIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 07.

Date du dosage	Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations .....	Fonction rénale (créatininémie)
17/02/2022	<b>11,5 ng/ml</b>	2 mg/j	-Abscess du muscle PSOAS ; -Diarrhée et vomissement ; -Diminution du taux d'albumine -Diminution de l'hématocrite (28.5%) ; -Perte de poids ; -Déshydratation ; -Co administration de plusieurs antibiotiques : Ciprofloxacine, Gentamycine, Vancomycine, Métronidazole, Céfazoline, Amikacine.	56,6 mg/l
24/02/2022	5.7 ng/ml	1.5 mg/j	/	19.4 mg/l
10/03/2022	<b>3 ng/ml</b>	1,5 mg/j	-Diminution des diarrhées ; -Amélioration du bilan biologique (albuminémie) ; - Co administration de plusieurs antibiotiques Ciprofloxacine, Gentamycine, Vancomycine, Métronidazole, Céfazoline, Amikacine -Correction de la déshydratation	14 mg/l
17/03/2022	<b>3 ng/ml</b>	2,5 mg/j	Diminution des diarrhées ; -Amélioration du bilan biologique (albuminémie) ; -Co administration de plusieurs antibiotiques Ciprofloxacine,	15 mg/l

			Gentamycine, Vancomycine, Métronidazole, Céfazoline, Amikacine -Correction de la déshydratation	
--	--	--	---	--

### Discussion

Le patient était en surexposition (11.5ng/ml) pour le dosage fait le 17/02/2022, plusieurs facteurs sont probablement incriminés dans cette élévation de la concentration.

Une perturbation du bilan biologique à savoir une hypo albuminémie [92] une diminution de l'hématocrite est capable de modifier la tacrolémie par augmentation de la fraction libre de tacrolimus [148].

Un autre paramètre susceptible d'augmenter la concentration est la perte de 6 kg de poids, étant donné que les posologies standards sont calculées en mg/kg de masse corporelle [84].

Plusieurs études ont rapporté des concentrations élevées de tacrolimus au cours d'une diarrhée aiguë ou chronique chez les transplantés rénaux. C'est le cas de l'étude faite par *SATO et al* ainsi que celle de *ASANO et al* qui ont attribué cette augmentation des concentrations du tacrolimus à la réduction du taux du métabolisme intestinale par CYP3A, causée par le passage rapide du médicament du duodénum et du jéjunum vers l'iléon et le côlon où l'activité enzymatique du CYP3A est faible[96, 149].

Des interactions médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique pourraient également être impliquées dans l'élévation de la tacrolémie chez ce patient. En effet le patient a été mis sous une panoplie d'antibiotiques afin de traiter les diverses infections qui ont touché le patient (abcès intramusculaire, une colite pseudomembraneuse et une infection du KT fémoral). Parmi ces antibiotiques on trouve le Métronidazole [141] et Ciprofloxacine qui sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A entraînant ainsi une diminution du métabolisme du tacrolimus et ainsi une augmentation de sa concentration [140]. Aussi certains de ces médicaments anti infectieux utilisés ont conduit à l'aggravation de l'altération de la fonction rénale par addition des effets néphrotoxiques c'est le cas de la Gentamycine, l'Amikacine et de la vancomycine. Une déshydratation corporelle du patient qui a nécessité une réhydratation intraveineuse sur

plusieurs jours pourrait aussi être responsable de la diminution du compartiment liquidien et de ce fait une augmentation de la tacrolémie.

Aussi, ce patient a présenté un épaissement et un abcès du muscle psoas dont l'impact sur l'absorption intestinale n'est pas bien documenté dans la littérature mais il pourrait augmenter la pression abdominale et affecter la santé intestinale. Une théorie stipule que la douleur causée par l'atteinte du psoas pourrait augmenter le niveau de stress général. Or il est prouvé que le stress affecte diverses fonctions physiologiques du tractus gastro intestinal (sécrétion gastrique, motilité intestinale, circulation sanguine au niveau des muqueuses, la perméabilité et la fonction de la barrière de la muqueuse) [150].

Concernant la fluctuation observée le 10/03/2022, une diminution de la  $C_0$  à 3ng/ml peut être expliquée premièrement par la diminution de de la posologie du médicament de 2 à 1.5 mg/j. De plus une amélioration du bilan biologique du patient est observée avec une albuminémie qui passe de 17 g/l le 24/02/2022 à 33 g/l le 13/03/2022 grâce à une supplémentation par perfusion en albumine pendant plusieurs jours. Le tarissement des diarrhées et la correction de la déshydratation par une réhydratation IV a probablement contribué à cette baisse de la tacrolémie. La diminution de la concentration résiduelle du tacrolimus après une surexposition s'est accompagnée de la normalisation du taux de la créatininémie et de l'amélioration de la fonction rénale.

**Patient 08 : B.M**

Âgée de 29 ans ;

Date de transplantation : 06 /03/2018.

Tableau XXVI : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez la patiente 08.

<b>Date de dosage</b>	<b>Concentration sanguine résiduelle du tacrolimus</b>	<b>Posologie du tacrolimus</b>	<b>Facteurs probablement impliqués dans les perturbations des concentrations résiduelles du tacrolimus</b>	<b>Fonction rénale (créateatininémie)</b>
14 /04/2022	6.7ng/ml	7mg/j	/	29.8mg/l

18/04/2022	<b>4,5ng/ml</b>	7mg/j	-Insuffisance rénale aigue fonctionnelle.	24,8 mg/l
27 /04/2022	6.2ng /ml	8 mg/j	/	28 mg/l
08/05/2022	<b>12,5 ng/ml</b>	8 mg/j	-Interaction médicamenteuse avec l'Amlodipine. -Anémie et hémoglobine basse.	27 mg/l

### Discussion

Le 14/04 /2022 on a noté chez la patiente B.M une  $C_0 = 6.7$  ng/ml sous une dose journalière de 7 mg/j, cette concentration sanguine est dans l'intervalle thérapeutique, avec une créatininémie de 29.8 mg/l qui est élevée et hors intervalle. Ensuite le 18/04/2022 une  $C_0 = 4.5$ ng/ml est signalée sous 7mg/j avec une créatininémie de 24.8 mg/l, cette tacrolémie est inférieure à la norme, qui s'est révélée sous la même posologie de 7 mg/j. Cette fluctuation est probablement due à la survenue d'une insuffisance rénale aigue fonctionnelle à l'origine d'une diminution de l'absorption intestinale de tacrolimus par modification de l'activité de la P-gp ou par les changements morphologiques des jonctions serrées et des villosités intestinales [94].

L'élévation de la posologie à 8mg/jr, a permis à la tacrolémie de rentrer dans les normes (6.2ng /ml), au moment où une augmentation significative de la  $C_0$  a été constatée le 08/05/2022 sous la même posologie. Ceci peut être dû à une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique entre le tacrolimus et l'Amlodipine, ce dernier médicament entraîne une diminution de la clairance de tacrolimus, étant un puissant inhibiteur de CYP3A4 et la P-gp [142] L'anémie et le taux d'hémoglobine bas, peuvent aussi être à l'origine de cette augmentation de la concentration résiduelle du tacrolimus [90, 151].

### Patient 09 : Dj.H

Agé de 45 ans ;

Date de transplantation : 06 /03/2018

Tableau XXV : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 09.

Date de dosage	Concentration résiduelle du tacrolimus	Posologie du tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
19 /01/2022	10 ng/ml	2 mg/j	/	35 mg/l
21/04/2022	<b>4,3 ng/ml</b>	1.5mg/j	-Interaction médicamenteuse : Corticothérapie à forte dose : du Méthylprednisolone (Solumédrol <sup>®</sup> ) + Prednisone (Cortancyl <sup>®</sup> ) ; - Diminution de la posologie du tacrolimus à 1.5mg/j	54 mg /l
28/04 /2022	5.2 ng/ml	2 mg/j	/	59.5 mg/l
05/05/2022	<b>16,3 ng/ml</b>	2mg/j	-Interaction médicamenteuse avec une statine (Fluvastatine) ;	42 mg/l

### Discussion

Le patient 09 a eu une concentration sanguine de 10 ng/ml sous une dose de 2 mg/j le 19/01/2022, qui était dans l'intervalle des concentrations sanguines de tacrolimus, avec une créatininémie élevée (35 mg/l).

Le 21/04/2022 une légère diminution de la concentration sanguine résiduelle de tacrolimus a été constatée ( $C_0=4.3$  ng/ml) sous une posologie journalière de 1.5 mg/jr, avec une créatininémie très élevée (54 mg/l). Cette diminution peut être due à la réduction de la posologie

journalière de 2 mg/j à 1.5 mg/j, mais aussi aux glucocorticoïdes associés à forte dose qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et de la P-gp [59, 60, 65].

Une augmentation de la posologie à 2 mg/jr a permis à la tacrolémie de rentrer dans les normes, tandis qu'une augmentation importante de la concentration résiduelle de tacrolimus a été constatée le 05/05/2022 avec une C0 de 16.3ng/ml sous la même posologie de 2 mg/jr, avec une créatininémie élevée (42 mg/l). Cette augmentation est probablement due à une interaction médicamenteuse de tacrolimus avec la Fluvastatine (hypocholestérolémiant). Cette dernière diminue la clairance de tacrolimus par le CYP3A4 étant un substrat de la même enzyme [152], ce qui entraîne une augmentation de la tacrolémie.

### Patient 10 : S.T

Âgé de 38 ans ;

Date de transplantation rénale : 10/03/2021

Tableau XXVI : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 10.

Date de dosage	Concentration résiduelle du tacrolimus	Posologie du tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie et/ou DFG)
26/01/2022	6.2 ng/ml	1.5 mg/jr	/	Créa : 7 mg/l
23/02/2022	<b>4.9</b> ng/ml	1.5 mg/jr	-interaction avec l'alimentation	Créat : 14 mg/l DFG : 60ml/min
23/03/2022	8.6 ng/ml	2 mg/jr	/	Créat : 12 mg/l DFG : 72 ml/min
20/04/2022	<b>12.8</b> ng/ml	2 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole.	13 mg/l

### Discussion

Le patient 10 avait des concentrations stables sous 1.5 mg/jr avec une fonction rénale normale (créatininémie : 7mg/l). Néanmoins le dosage de 23/02/2022 a révélé une concentration légèrement inférieure aux normes (4.9 ng/l) avec une élévation de créatininémie (14 mg/l), cette

diminution peut être attribuée à la prise du tacrolimus avec les repas qui peut diminuer l'absorption de ce dernier notamment les repas riches en matières grasses [153].

Une augmentation de la posologie de 0.5 mg a permis aux concentrations de rentrer temporairement dans les normes (8,6 ng/ml) et une stabilisation de la créatininémie (12 mg/l), avant qu'un surdosage ait lieu le 20/04/2022 sous la même posologie (2mg/jr). Ceci est probablement dû à une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique expliquée par l'inhibition enzymatique du CYP 450 3A4, et de la Pgp par l'Oméprazole (Lomac®) co-administré, ainsi qu'à la contribution du polymorphisme génétique du CYP 2C19 avec une activité enzymatique des allèles mutants du CYP2C19 qui est nettement réduite ou absente, ce qui induit une augmentation de la concentration sanguine de l'Oméprazole, étant un substrat de cette enzyme, ce qui provoque une surcharge sur le CYP 3A4, donc plus d'inhibition enzymatique, augmentant ainsi la tacrolémie [66, 154-159].

#### Patient 11 : B.H

Âgé de 35 ans ;

Date de transplantation : 20/04/2022.

Tableau XXVII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 11.

Date du dosage	Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
24/04/2022	8.3 ng/ml	12 mg/jour	-Hématocrite bas (HB=7.7g/dl).	13 mg/l
27/04/2022	11.6 ng/ml	15 mg/jour	-Pise de l'Oméprazole ; -Hématocrite bas (HB= 8g/dl).	13 mg/l
04/05/2022	16.7 ng/ml	15 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole ; -Hématocrite bas (HB= 8.8g/dl).	17.1 mg/l

**Discussion**

Le patient B.H a fait son premier dosage le 24/04/2022 (4 jours après transplantation), qui a révélé une concentration inférieure aux normes (10-15 ng/ml) sous 12 mg/jour et avec une créatininémie à la limite supérieure (13 mg/l). Le médecin traitant a augmenté donc la posologie qui est passée à 15 mg/jour. Cette dernière posologie était suffisante pour donner une concentration résiduelle de tacrolimus de 11,6 ng/ml, qui était dans l'intervalle préconisé pour les patients nouveaux greffés (avant 6 semaines de la transplantation). La fonction rénale s'améliorait avec une créatininémie de 13mg/l.

Le 04/05/2022 sous la même posologie de 15 mg/jour, le dosage du tacrolimus a révélé une concentration résiduelle élevée et hors intervalle (16,7 ng/ml), avec une créatininémie élevée (17,1 mg/l), ce qui indique probablement une néphrotoxicité du tacrolimus. Cette augmentation des concentrations résiduelles du tacrolimus peut être expliquée d'une part par l'interaction médicamenteuse du tacrolimus avec l'oméprazole qui est un inhibiteur enzymatique du CYP 450 [154], prescrit au patient depuis J5 post-transplantation ; d'autre part on constate un taux d'hématocrite bas (et un faible taux d'hémoglobine) chez ce patient responsable de l'augmentation de la fraction libre et des concentrations résiduelles du tacrolimus [92].

La réduction de la posologie à 13 mg/jour ensuite à 11 mg/jour a permis par la suite la diminution concentrations résiduelles de tacrolimus (15,1 mg/ml puis 11,6 ng/ml) et une légère amélioration de la fonction rénale.

Il est à noter aussi que ce patient est un nouveau transplanté, et il est bien documenté dans la littérature que les fluctuations de la tacrolémie sont fréquentes notamment durant la première année post-transplantation [135].

**Patient 12 : D.M**

Âgée de 32 ans ;

Date de transplantation : 04/07/2017.

Tableau XXVIII : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez la patiente 12.

Date du dosage	Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus	Posologie de tacrolimus	Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus	Fonction rénale (créatininémie)
10/03/2022	7,8 ng/ml	3,5mg/j	/	17 mg/l
08/04/2022	<b>21,9</b> ng/ml	3,5mg/j	-Accouchement.	18,3 mg/l
10/04/2022	<b>15,3</b> ng/ml	3,5 mg/j	-Post partum.	27 mg/l
12/04/2022	<b>19,4</b> ng/ml	2 mg/j	-Post partum.	14,4 mg/l
17/04/2022	<b>2,5</b> ng/ml	1,5 mg/j	/	10 mg/l
26/04/2022	<b>4,2</b> ng/ml	2,5 mg/j	/	10 mg/l

**Discussion**

Pour cette patiente une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus a commencé avec son accouchement le 08/04/2022, pour atteindre 21.9 ng/ml sous une dose de 3.5 mg/jour avec une créatininémie trop élevée à 18.3 mg/l. La C<sub>0</sub> est diminuée à 15.3 ng/ml J2 post partum pour atteindre sous la même posologie que pendant la grossesse et créatininémie plus élevée à 27 mg/l, puis elle a ré augmenté à J4 post partum à 19.4 ng/ml avec la diminution de la posologie (2mg/jour) et une diminution de la créatininémie à 14.4 mg/l. De telle résultats ont été rapporté par l'étude menée par *AKTÜRK et al* qui ont constaté que les doses de tacrolimus doivent être augmentées pendant la grossesse (une dose presque deux fois plus élevée pendant la grossesse) et diminuées pendant la période postnatale pour atteindre les concentrations sanguines cibles. Ceci s'explique par le changement de l'état physiologique pendant la période de grossesse avec une prise de poids majoritairement par une augmentation du volume du compartiment liquidien

entraînant une élévation du volume de distribution. Aussi d'une accentuation de l'activité de plusieurs transporteurs intestinaux y compris la p-gp ainsi que celle du CYP 3A d'environ 25 à 100% pendant la grossesse[145].

Le 17/04/2022 (une semaine post partum), la patiente s'est trouvée en sous exposition ( $C_0 = 2.5$  ng/ml) sous une dose de 1.5 mg/j avec une normalisation de la créatininémie (10 mg/l). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la patiente n'ait pas encore retrouvé son équilibre physiologique après l'accouchement.

### **Patient 13 : M.K**

Âgé de 33 ans ;

Date de transplantation : 10/11/2015.

Tableau XXIX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le patient 13.

<b>Date du dosage</b>	<b>Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus</b>	<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus</b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
13/04/2022	<b>26,7</b> ng/ml	15 mg/j	Changement du traitement (de la ciclosporine au tacrolimus)	21 mg/l
19/04/2022	<b>14,5</b> ng/ml	6 mg/j		20 mg/l

### **Discussion**

Le premier dosage de tacrolimus pour le patient M.K a été effectué le 13/04/2022 après avoir subi un changement de traitement immunosuppresseur de la ciclosporine au tacrolimus le 10/04/2022 à cause de la survenue d'une hypertrophie gingivale importante constatée depuis 3 mois qui est un effet indésirable de la ciclosporine le dosage de tacrolimus sous la posologie initiale de 15 mg/jour a révélé une concentration sanguine résiduelle du tacrolimus de 26,7

ng/ml, très élevée par rapport aux normes (5 – 10 ng/ml) avec une créatininémie élevée et (21 mg/l) ce qui peut témoigner d'une néphrotoxicité liée au surdosage en tacrolimus.

En conséquence, la posologie a été réduite à 6 mg/jour, et le dosage de la tacrolémie le 19/04/2022 a révélé une concentration résiduelle diminuée mais reste supérieure aux normes (14,5 ng/ml) avec persistance de la perturbation de la fonction rénale (créatininémie = 20 mg/l). Le patient nécessite donc encore une diminution de la posologie de tacrolimus.

### **Patient 14 : I.M.S**

Agé de 38 ans.

Date de transplantation : 27/06/2021

Tableau XXX : Facteurs probables impliqués dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus chez le patient 14.

<b>Date du dosage</b>	<b>Concentration Sanguine résiduelle de tacrolimus</b>	<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Facteurs probables impliqués dans les perturbations</b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
17/02/2022	7.6 ng/ml	1,5 mg/jour	/	11 mg/l
03/03/2022	<b>10,7 ng/ml</b>	1,5 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole.	09 mg/l
24/03/2022	<b>10,7 ng/ml</b>	1 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole.	09 mg/l
28/03/2022	<b>11,9 ng/ml</b>	1 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole.	09 mg/l
25/04/2022	<b>11,6 ng/ml</b>	1 mg/jour	-Interaction médicamenteuse avec l'Oméprazole.	/

**Discussion**

Le patient décrit dans le présent cas est un diabétique sous insulinothérapie et a été déjà traité à l'Acénocoumarol pour une thrombophlébite du membre inférieur. Par ailleurs, il ne présentait aucune pathologie sous-jacente pouvant influencer les concentrations sanguines de tacrolimus. L'examen du dossier médical n'a pas permis d'identifier de facteurs cliniques et biologiques qui pourraient expliquer de telles augmentations du taux de tacrolimus et aucun des autres médicaments associés, excepté l'Oméprazole, n'est connu pour interagir avec le métabolisme et l'élimination du tacrolimus.

Ce patient métabolise probablement le tacrolimus plus lentement par l'intermédiaire des enzymes CYP3A dans le foie, car une très faible dose de tacrolimus (1mg/jour) était nécessaire pour atteindre les taux sanguins cibles. Le tacrolimus est presque entièrement métabolisé par les enzymes CYP3A du foie et de la paroi intestinale. L'expression de ces enzymes peut varier entre les patients, entraînant des différences significatives dans le métabolisme. On sait que les porteurs de certains allèles ont besoin de doses plus importantes de tacrolimus pour atteindre les concentrations sanguines cibles. Des études ont montré que les porteurs du génotype CYP3A5\* 3/\*3 nécessitent des doses de tacrolimus plus faibles pour atteindre les niveaux de concentration cibles par rapport aux patients exprimant les autres allèles [88]. Assez récemment, des recherches ont montré que le CYP3A4\*22 est associé à des besoins en dose de tacrolimus plus faibles, tandis que le CYP3A4\*26 est associé à des doses extrêmement faibles [157, 158].

D'autres facteurs pourraient également être responsables de cette surexposition au tacrolimus comme la prise d'autres produits à effet inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp comme le jus de pamplemousse, le curcuma, le jus de grenade, le jus de pomelo et le gingembre peuvent aussi augmenter la tacrolémie [97].

Une mutation et un polymorphisme génétique du CYP2A1 oriente le métabolisme de l'Oméprazole vers la dégradation par CYP3A4 en compétition avec le tacrolimus. Beaucoup d'études ont rapportés une augmentation du taux de tacrolimus au cours de la prise concomitante d'IPP [78, 79].

➤ **Représentation graphique des différents facteurs de variabilité probables selon leurs fréquences de répétition :**

Les facteurs probables incriminés dans les perturbations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont représentés dans la figure 29 et le tableau 31 ci-dessous :

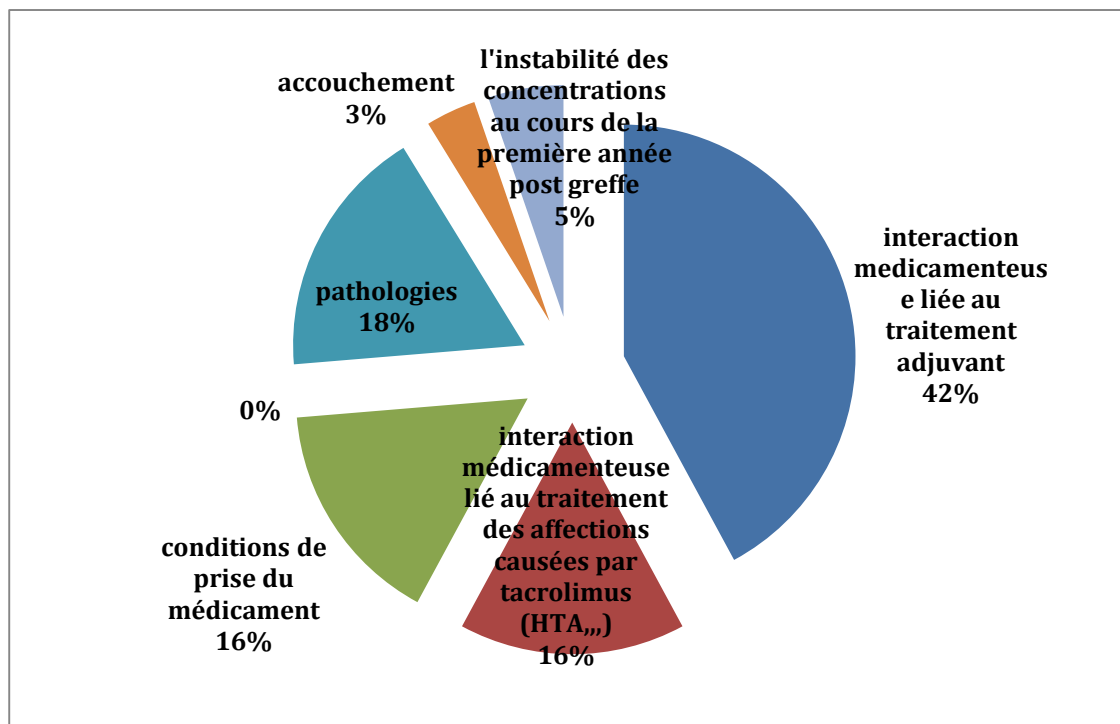


Figure 29 : Les facteurs de variabilités probables des fluctuations des concentrations sanguines du tacrolimus.

Tableau XXXI : Les facteurs de variabilité probables des fluctuations des concentrations sanguines de tacrolimus.

Les facteurs de variabilité	Effectif
Interaction médicamenteuse liée au traitement adjuvant	24
pathologies	10
Interaction médicamenteuse liée au traitement des affections causées par tacrolimus (HTA, ...)	09
Conditions de prise du tacrolimus	09
L'instabilité des concentrations de tacrolimus au cours de la première année post greffe	03
accouchement	02
Total	57

D'après la figure 29, on constate que la majorité des facteurs incriminés est représentée par les interactions médicamenteuses liées au traitement adjuvant marqué chez 42 % des patients, suivi des pathologies associées (18%), puis les interactions médicamenteuses liées au traitement des affections causées par tacrolimus (HTA, ...) et les conditions de prise de médicament (16%), ensuite l'instabilité des concentrations de tacrolimus au cours de la première année post greffe et l'accouchement avec respectivement 5% et 3%.

### 5. Estimation de l'AUC interdose du tacrolimus par méthode bayésienne et proposition d'une adaptation posologique :

Le tacrolimus est administré en deux prises par jours, matin et soir à une heure fixe de 12 heures d'intervalle, les prélèvements destinés à l'adaptation posologique sont effectués en trois temps : avant la prise matinale du médicament (T0), 1 heure et 3 heures après la prise (T1 et T3).

Les paramètres pharmacocinétiques utilisés dans le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus (C0/Cmax/AUC) des patients concernés par l'adaptation posologique sont représentés dans le tableau 32 :

Tableau XXXII : Paramètres pharmacocinétiques des patients candidats à l'adaptation posologique estimés par méthode Bayésienne.

N°	patient	Date de prélèvement	Taux résiduel (C0 mesurée)	Cmax	AUC <sub>(0-12h)</sub> estimée
01	B. R	28/03/2022	6.3 µg/L	13.7 µg/L	116.1 h.µg/L
02	G. F	30/03/2022	7.5 µg/L	10.3 µg/L	100.7 h.µg/L
03	B. S	30/03/2022	6.2 µg/L	24.1 µg/L	147.4 h.µg/L
04	T. N	04/04/2022	5.5 µg/l	17.2 µg/L	110.1 h.µg/L
05	M. N	06/04/2022	7.1 µg/L	20.8 µg/L	125.4 h.µg/L
06	Z. B	13/04/2022	7.5 µg/L	9.7 µg/L	91.8 h.µg/L
07	D. A	20/04/2022	6.3 µg/L	17.6 µg/L	117.4 h.µg/L

08	B. M	11/05/2022	18.5 µg/l	56.6 µg/l	338.1 h.µg/l
09	D. H	16/05/2022	6.9µg/L	8.3 µg/L	83.7 h.µg/L
10	S. T	18/05/2022	5.2µg/L	7.6 µg/L	72.7 h.µg/L
11	B. H	19/05/2022	11.9 µg/L	24 µg/L	202 h.µg/l

Dans ce qui suit nous allons présenter les résultats de l'adaptation posologique proposés par l'estimateur bayésien ABIS 3.0, les résultats de vérifications des concentrations après adaptation et nous allons discuter ces derniers patients par patient.

### Patient 01 : B.R

**Transplantée le 17/10/2021 (délai post greffe de 3 mois).**

Tableau XXXIII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 01.

Posologie de tacrolimus	Concentration sanguine résiduelle (mesurée) de tacrolimus( $C_0$ )	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale (créatininémie)
14 mg/j En 2 prises : 7 mg le matin et 7 mg le soir.	6,3 µg/L	116,1 h.µg/L	21mg/l

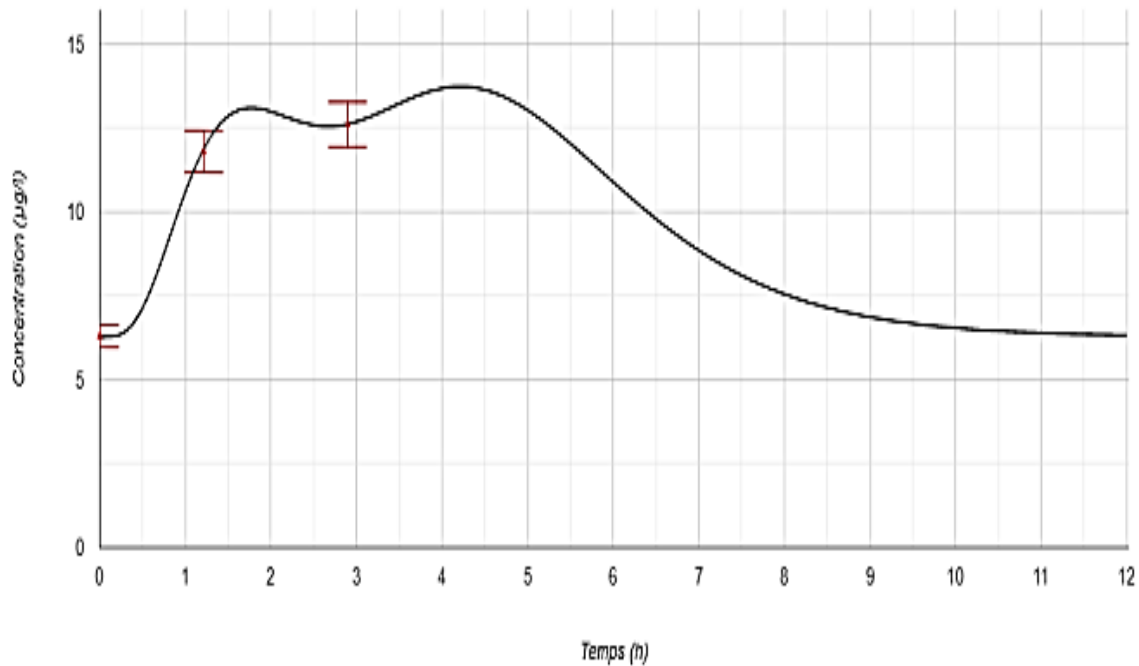


Figure30: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 01 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 28/03/2022 pour la patiente B.R, qui était sous une posologie de 14mg/jour répartie en deux prises (7mg le matin et 7 mg le soir). La patiente présentait une altération de la fonction rénale avec une créatininémie élevée de 21 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines de la patiente B.R en fonction du temps, obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus (figure 30) montre deux pics d'absorption : un premier rapide à 1h30min après l'administration du tacrolimus (14 mg/jr), et le deuxième pic à 4h après l'administration avec une Cmax de 13,7µg/L.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 33) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10 µg/L) [128].

Cependant, l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 33) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines [128]. Ce qui témoigne d'une sous-exposition au tacrolimus. Ce sous-dosage en tacrolimus aurait pu passer inaperçu si on dosait uniquement la C0. Par conséquent, l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> est privilégiée dans le STP du tacrolimus, étant un meilleur indicateur de l'exposition comparée à la concentration résiduelle [128,159, 160].

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC<sub>(0-12)</sub> et de C<sub>0</sub> à atteindre (tableau 34) :

Tableau XXXIV : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 01.

Cible de C <sub>0</sub> de tacrolimus (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	80 – 140	5 - 8.5 mg
5 - 10	110 – 180	6.5 - 11 mg
8 - 12	150 – 210	9 - 12.5 mg
10 - 15	180 – 250	11 - 15 mg

Etant donné que la patiente est à un délai de 3 mois post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.µg/L donc, une posologie de 9 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible (150 h.µg/L)[128].

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de C<sub>0</sub> (5-10 µg/L), la posologie a été augmentée seulement de 1 mg /jr, elle est passée donc à 7,5 mg/prise.

La vérification de l'adaptation posologique a été faite par la C<sub>0</sub> et a donné une concentration de 8.3 ng/ml. Alors qu'elle devrait être faite par estimation Bayésienne de l'AUC<sub>(0-12)</sub> étant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus comparée à la C<sub>0</sub>[160].

### Patiente 02 : G.F

**Date de transplantation : 31/10/2021 (délai post greffe de 5 mois).**

Tableau XXXV : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 02.

Posologie de tacrolimus	Concentration sanguine résiduelle (mesurée) de tacrolimus(C <sub>0</sub> )	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale (créatininémie)
1.5 mg/jour (1mg le matin 0.5mg le soir)	7,5 µg/L	100,7 h.µg/L	10 mg/l

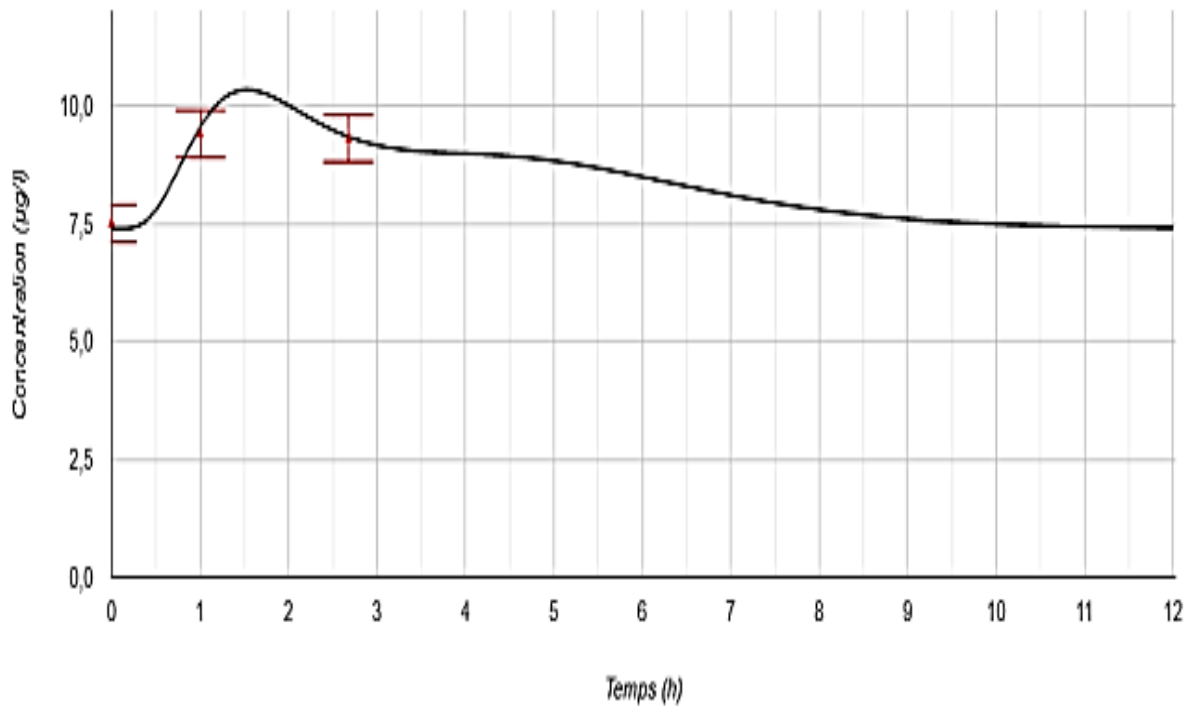


Figure 31 1: Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 02 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 30/03/2022 pour la patiente G.F, qui était sous une posologie de 1.5mg/jour répartie en deux prises (1mg le matin et 0.5 mg le soir). La patiente présentait une fonction rénale stable avec une créatininémie de 10 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (figure 31), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre un petit pic d'absorption rapide avec une Cmax de 10,3 µg/L à 1h30min après l'administration du tacrolimus (1.5 mg/jr).

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 35) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l' $AUC_{(0-12)}$  estimée par méthode Bayésienne (tableau 35) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l' $AUC_{(0-12)}$  (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui indique une sous-exposition au tacrolimus. La prise nocturne était de 0,5 mg (inéquivalente avec la prise diurne de 1mg) donc ça peut fausser l'estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  et de C0 (sous-estimation de C0),

Ce sous-dosage de tacrolimus aurait pu passer inaperçu si seule la C<sub>0</sub> avait été mesurée. Par conséquent, l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> est privilégiée dans le STP du tacrolimus, étant un meilleur indicateur de l'exposition comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160].

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC<sub>(0-12)</sub> et de C<sub>0</sub> à atteindre (tableau 36) :

Tableau XXXVI : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 02.

Cible de C <sub>0</sub> (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	80 – 140	1 - 1.5 mg
5 - 10	110 – 180	1 - 2 mg
8 - 12	150 – 210	1.5 - 2 mg
10 - 15	180 – 250	2 – 2.5 mg

Etant donné que la patiente est à un délai de 5 mois post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.µg/L[128] donc, une posologie de 1.5 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible (150 h.µg/L)[128].

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de C<sub>0</sub> (5-10 µg/L), la posologie a été augmentée seulement de 0,5 mg /jr, elle est passée donc à 1 mg/prise.

L'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> après changement de la posologie n'a pas pu être faite suite à l'indisponibilité du patient. La vérification a été faite par la mesure de la C<sub>0</sub> et a donné une valeur de 6.5 mg/l qui est incluse dans les normes des C<sub>0</sub> (5-10 µg/L)[128]. L'AUC<sub>(0-12)</sub> reste cependant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus comparé la C<sub>0</sub>[76, 102, 160].

**Patient 03 :B.S**

**Date de transplantation :15/06/2021 (délai post-greffe :1 an).**

Tableau XXXVII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 03.

Posologie de tacrolimus	Concentration sanguine résiduelle mesurée de tacrolimus (C0)	AUC (0-12)	Fonction rénale (créatininémie)
7mg/j (4mg le matin et 3mg le soir).	6.2ug/l	147.4 h.ug/l	14mg/l

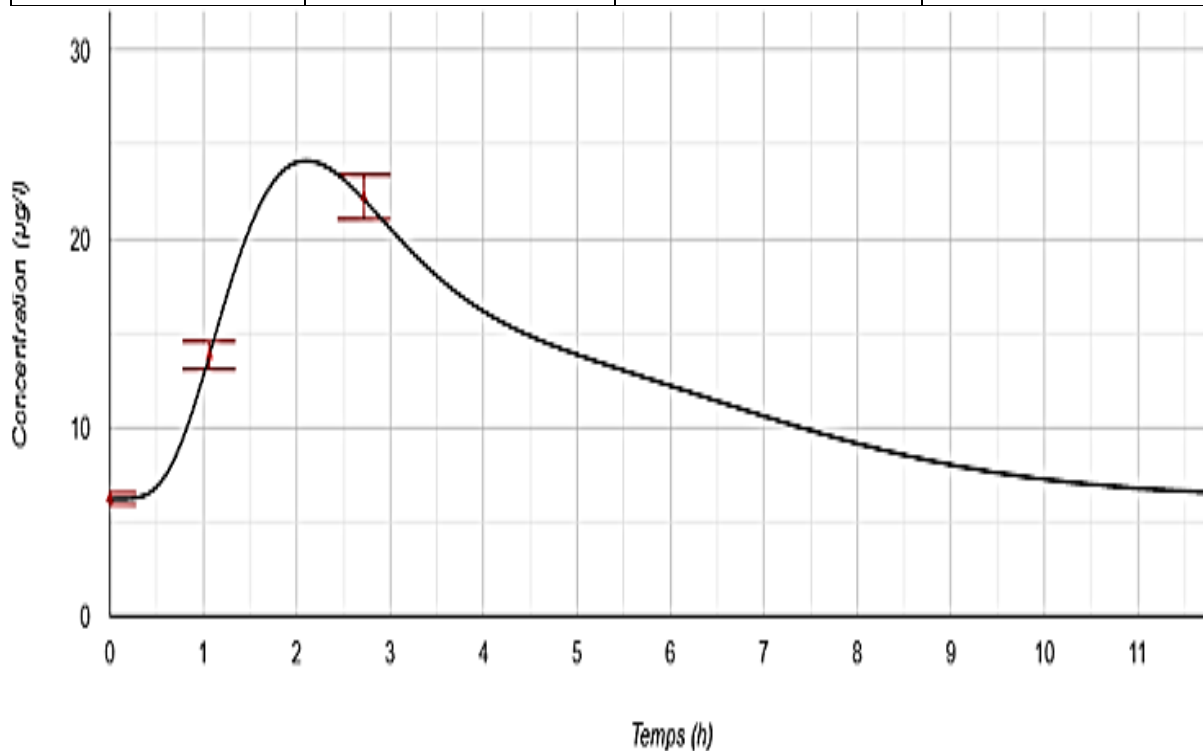


Figure 32 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 03 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 30/03/2022 pour le patient 03, qui était sous une posologie de 7mg/jour répartie en 2 prises

(4mg le matin et 3mg le soir). Le patient présentait une fonction rénale intacte avec une créatininémie de 14mg /l.

La courbe des concentrations sanguines du patient B.S en fonction du temps (figure 32), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre : un seul pic d'absorption normale à 2h après l'administration du tacrolimus (7mg/j), avec une Cmax de 23 ug/ml.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 37)était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L) [128].

Cependant, l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 37) s'est révélée proche de la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (150 h.ug/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui témoigne d'une exposition normale au tacrolimus, l'AUC<sub>(0-12)</sub> étant un meilleur indicateur de l'exposition comparée à la concentration résiduelle, doit être privilégiée dans le STP du tacrolimus [128, 159, 160]. La prise nocturne et diurne n'étaient pas équivalentes ce qui peut fausser l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub>, et de la C<sub>0</sub> (sous estimation de C<sub>0</sub>).

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC (0-12) et de C<sub>0</sub> à atteindre (tableau 38) :

Tableau XXXVIII : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 03.

Cible de C <sub>0</sub> (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	80 - 140	2 - 4 mg
5 - 10	110 - 180	3 - 5 mg
8 - 12	150 - 210	4 – 5.5 mg
10 - 15	180 - 250	5 – 7 mg

Etant donné que le patient est à un délai de 1 an Post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.ug/l [128]. Donc, une posologie de 4mg par prise (2 fois par jour) pourrait être recommandée pour se rapprocher encore de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 150 h.ug/l.

Cependant, vu le début d'altération de la fonction rénale (créatininémie = 14 ml/l) et étant donné que l'AUC<sub>(0-12)</sub> était proche de la cible, les cliniciens ont préféré réduire légèrement la

posologie. Le patient a été mis sous une posologie de 6 mg/jour répartis en 2 prises égales. L'AUC<sub>(0-12)</sub> a été vérifiée par la suite.

### Vérification

une nouvelle estimation des paramètres pharmacocinétiques par méthode Bayésienne a été effectuée le 11 /04/2022 et les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 39 :

Tableau XXXIX : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 03 après adaptation de la posologie.

Posologie de tacrolimus avant adaptation	Posologie de tacrolimus après adaptation	C <sub>0</sub> avant	C <sub>0</sub> après	AUC <sub>(0-12)</sub> avant	AUC <sub>(0-12)</sub> après	Créatininémie avant	Créatininémie après
7 mg/j (4mg matin et 3 mg le soir)	6mg/j (3 mg matin et 3mg le soir)	6.2 µg/l	6.4 µg/l	147.4 h.µg/L	131.4 h.µg/L	14 mg/l	19 mg/l

On a constaté une C<sub>0</sub> de (6.4 ug/l) après diminution de la posologie journalière à 6mg/jr du fait de l'altération de la fonction rénale du patient (créatininémie de 19 mg/l).

De même pour l'AUC<sub>(0-12)</sub>, il y avait une légère diminution de sa valeur par rapport à celle d'avant l'adaptation de posologie (131.4 h.µg/L).

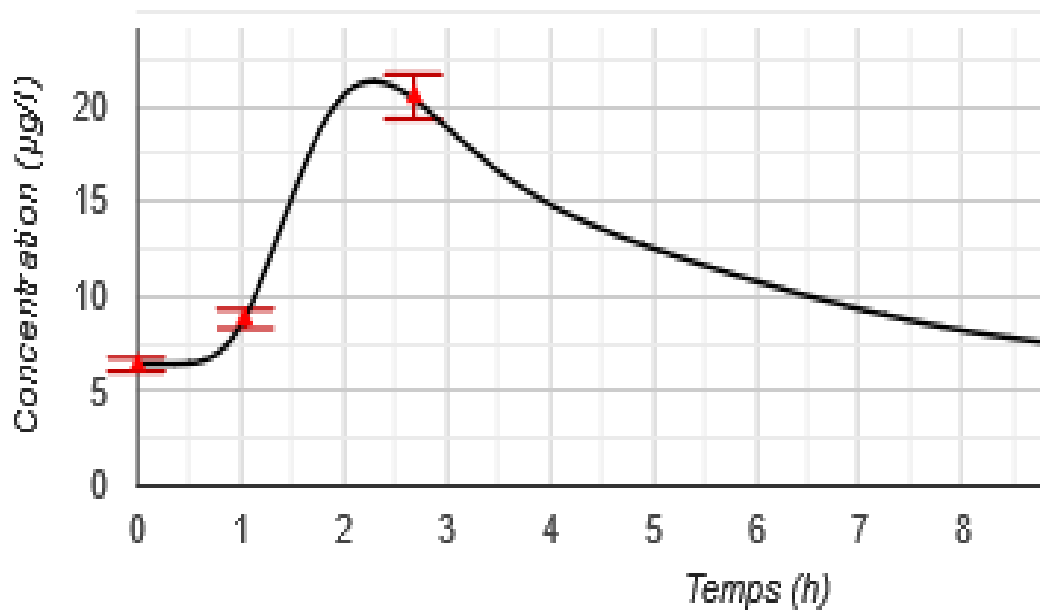


Figure 33 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 03 après adaptation de la posologie (estimée par méthode Bayésienne).

La courbe des concentrations sanguines en fonction de temps du patient 03 (figure 33), estimée par méthode Bayésienne représentée ci-dessus a exprimé une cinétique d'absorption normale avec un maximum d'absorption à environ de 2h:15min après l'administration du médicament et une concentration maximale de 23 ug/l qui est la meme avec la Cmax d'avant.

#### **Patiente n° 04 : T.N**

**Date de transplantation : 03/07/2018 (délai post greffe de 3 ans et demi).**

Tableau XL : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 04.

Posologie de tacrolimus	Concentration sanguine résiduelle de tacrolimus(C0)	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale (créatininémie)
4.5 mg/jour (2.5 mg le matin et 2 mg le soir)	5,5 µg/l	110,1 h.µg/L	16.4mg/l

- Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 04/04/2022 pour la patiente T.N, qui était sous une posologie de 4.5 mg/l répartie en 2 prises (2.5 mg le matin et 2 mg le soir). La patiente présentait une altération de la fonction rénale avec une créatininémie élevée de 16.4 mg/l.

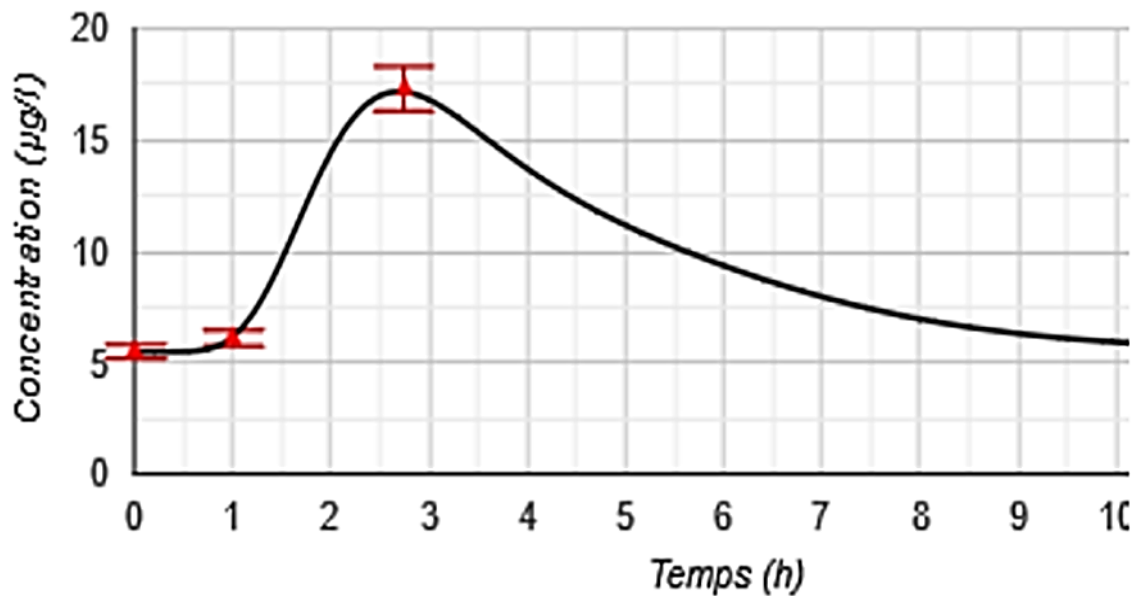


Figure 34 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 04 (estimée par méthode Bayésienne).

La courbe des concentrations sanguines de la patiente T.N en fonction du temps (figure 34), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre une absorption retardée qui débute 1 heure après la prise du médicament avec un pic après 2 heures et 45 minutes et une  $C_{max}$  de 17,2  $\mu\text{g/L}$ . Ceci peut être lié à la prise du tacrolimus après le repas, confirmé après un interrogatoire avec patiente qui a affirmé la non observance du traitement.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 40) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l'AUC (0-12) estimée par méthode Bayésienne (tableau 40) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l'AUC (0-12) (150 h. $\mu\text{g/L}$ ) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui témoigne d'une sous-exposition au tacrolimus, Cette sous-exposition en tacrolimus aurait pu être imperceptible si on se contentait du dosage de la  $C_0$ , ceci montre que l'AUC<sub>(0-12)</sub> est le meilleur indicateur de l'exposition réelle au

tacrolimus se rapportant au mieux aux effets cliniques et aussi son intérêt dans le STP du tacrolimus chez les patients transplantés[128, 159, 160].

Les posologies recommandées par l'estimateur Bayésien utilisé en fonction des valeurs cibles d'AUC et de C<sub>0</sub> à atteindre sont présentées dans le tableau 41 :

Tableau XLI : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 04.

Cible de C <sub>0</sub> de tacrolimus (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	75 - 130	1.5 - 3 mg
5 - 10	100 - 170	2.5 - 4 mg
8 - 12	140 - 200	3 – 4.5 mg

Etant donné que la patiente est à un délai de Post-greffe supérieur à 6 semaines (3 ans et demi), l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 µg/L[128]. Donc, une posologie de 3 ug/prise (2 fois par jour) pourrait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 150 µg/L.

Néanmoins, la fonction rénale se trouve déjà altérée avec une créatininémie de 16.4 mg/l et donc y a risque d'augmentation de cette altération par la néphrotoxicité induite par le tacrolimus. De ce fait la décision d'adapter la posologie de la patiente revient au clinicien en fonction des autres facteurs impliqués dans l'altération de la fonction rénale.

L'adaptation de posologie proposée suppose une dose constante prise à un intervalle constant (état stable) ce qui n'est pas le cas pour cette patiente qui a une répartition inéquitable de la posologie entre le matin (2.5mg) et le soir (2 mg). Pour cela, on suggère de corriger la différence d'exposition au tacrolimus entre le matin et le soir et de refaire une autre estimation des paramètres pharmacocinétiques par la méthode Bayésienne. Dans ce contexte, on a proposé une augmentation de la posologie de 0.5 mg/j afin de faire rapprocher l'AUC<sub>(0-12)</sub> de la valeur cible (150 µg/L) et de corriger la différence de dose prise entre le matin et le soir.

Après 72h (temps d'équilibre) de l'adaptation de posologie pour ce patient passant de 4.5 mg/j à 5mg/g réparti équitablement entre le matin et le soir, une nouvelle estimation des paramètres pharmacocinétique par méthode Bayésienne a été effectuée le 27/04/2022 et les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 42 :

Tableau XLII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 04 après adaptation de la posologie.

Posologie de tacrolimus avant adaptation	Posologie de tacrolimus après adaptation	C <sub>0</sub> avant	C <sub>0</sub> après	AUC <sub>(0-12)</sub> avant	AUC <sub>(0-12)</sub> après	Créatininémie avant	Créatininémie après
4.5 mg/j (2.5mg matin et 2 mg le soir)	5mg/j (2.5 mg matin et 2.5mg le soir)	5.5 µg/l	6.7 µg/l	110,1 h.µg/L	128.9 h.µg/L	16.4 mg/l	15mg/l

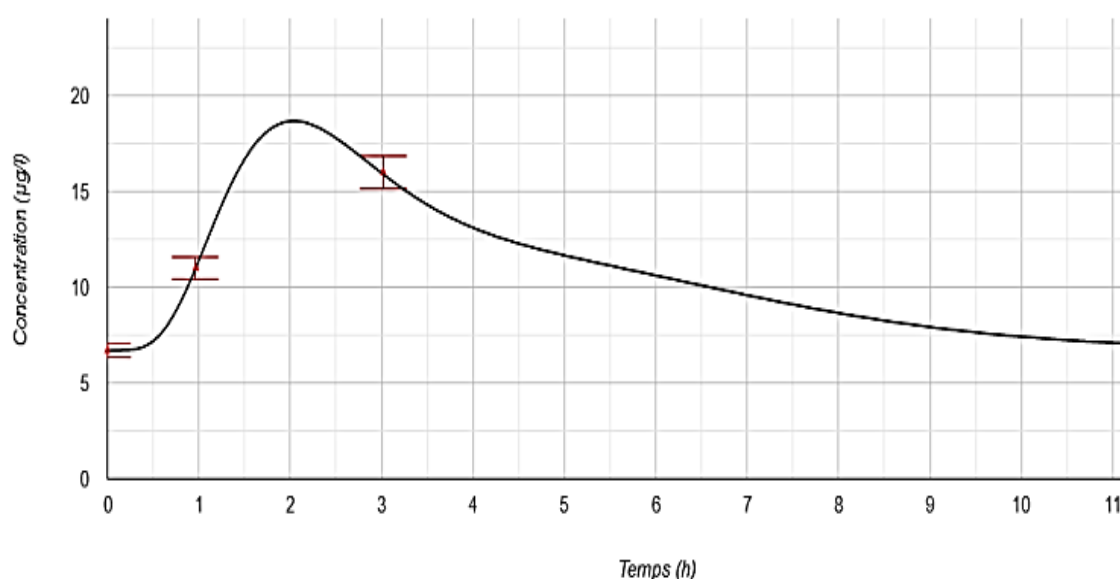


Figure 35 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus après adaptation de la posologie de la patiente 04 (estimée par méthode Bayésienne).

La courbe des concentrations sanguines de la patiente T.N en fonction du temps (figure 35), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus exprime une cinétique d'absorption normale avec un maximum d'absorption à environ 2 heures après la prise du médicament et une concentration maximale de 18.7 µg/l.

On a constaté une augmentation de la C<sub>0</sub> (6.7 µg/l) par rapport à la concentration d'avant suite à l'augmentation de la posologie et qui est toujours comprise dans l'intervalle (5-10 µg/L) des concentrations recommandées pour un délai post greffe excédant 6 semaines [128].

De même pour l'AUC<sub>(0-12)</sub>, il y a une nette augmentation de sa valeur la rapprochant plus de la cible recommandée de 150 µg/l mais qui demeure toujours inadaptée.

Parallèlement à l'augmentation de l' $AUC_{(0-12)}$  on a remarqué aussi une amélioration de la fonction rénale avec une créatininémie qui est passée de 16.4 mg/l à 15 mg/l, ce qui confirme encore une fois que l' $AUC_{(0-12)}$  est mieux corrélée aux effets clinique tant sur le plan efficacité que toxicité que la concentration résiduelle[76, 102, 160].

### Patient 05 : M.N

**Date de transplantation : 21/11/2021 (délai post greffe de 2 mois).**

Tableau XLIII : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 05.

Posologie	Concentration résiduelle (C0)	$AUC_{(0-12)}$	Fonction rénale (créatininémie)
3,5 mg/jour	7,1 µg/L	125,4h.µg/L	12 mg/l

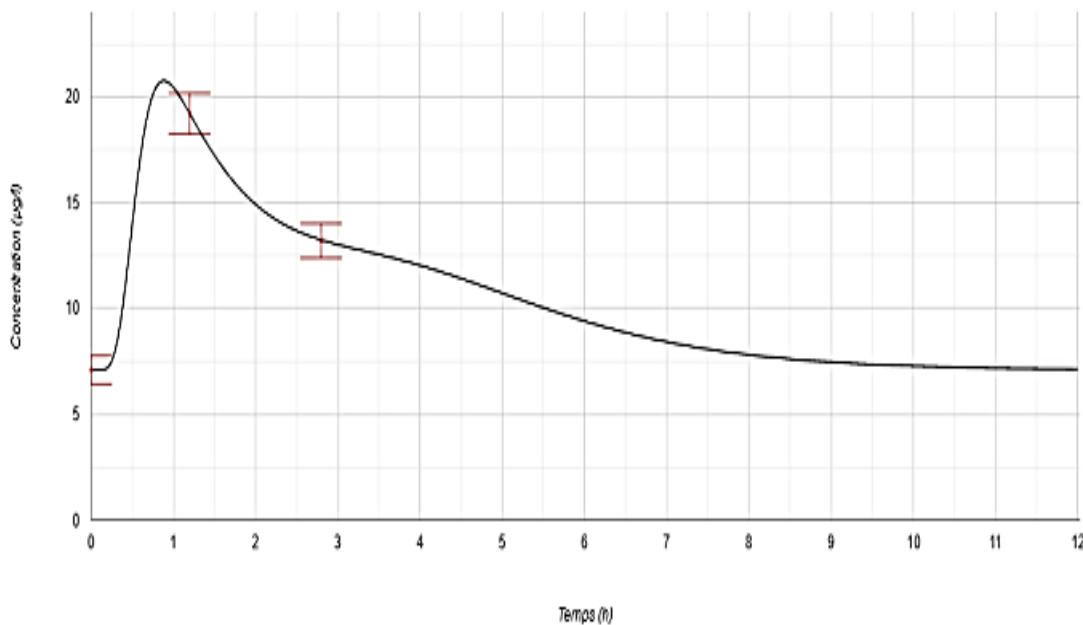


Figure 36 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 05 (estimée par méthode Bayésienne).

Le prélèvement destiné à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne a été fait le 06/04/2022 pour le patient M.N, qui était sous une posologie de 3.5mg/jour répartie en deux prises (2mg le matin et 1,5mg le soir). Le patient présentait une fonction rénale stable avec une créatininémie de 12 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (figure 36), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre un grand pic d'absorption rapide avec une Cmax de 20,8 µg/L à 1h après l'administration du tacrolimus (3.5 mg/jr).

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 43) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10 µg/L)[128].

Cependant, l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 43) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128] . Ce qui indique une sous-exposition au tacrolimus.

Ce sous-dosage en tacrolimus aurait pu passer inaperçu si seule la C0 avait été mesurée. Par conséquent, l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> est privilégiée dans le STP du tacrolimus, étant un meilleur indicateur de l'exposition comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160].

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC (0-12) et de C0 à atteindre (tableau 44) :

Tableau XLIV : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 05.

Cible de C0 (µg/L)	AUC cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	80 – 140	1.5 - 2 mg
5 - 10	110 – 180	2 - 3 mg
8 - 12	150 – 210	2.5 – 3.5 mg
10 - 15	180 – 250	3 – 4 mg

Etant donné que le patient est à un délai de 2 mois post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150h.µg/L[128] donc, une posologie de 2.5 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 150 h.µg/L.

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de C0 (5-10 µg/L), la posologie a été augmentée seulement de 0,5 mg /jr, elle est passée donc à 2 mg/prise.

On recommande cependant de refaire l'estimation bayésienne après avoir instauré une posologie répartie sur des doses équivalentes entre matin et soir pour avoir une estimation bayésienne fiable des paramètres PK.

L'estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  après changement de la posologie n'a pas pu être faite suite à l'indisponibilité du patient. Donc la vérification a été faite par la  $C_0$  et a donné une concentration de 6.1 ng/ml après avoir changé la posologie à 4 mg/jour.

### Patient 06 : Z.B

Date de transplantation rénale : 02/03/2021 (délai post greffe de 1 an et 1 moi).

Tableau XLV : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 06.

Posologie	Concentration résiduelle ( $C_0$ )	$AUC_{(0-12)}$	Fonction rénale (créatininémie)
2 mg/jour	7,5 $\mu\text{g/L}$	91,8 h. $\mu\text{g/L}$	10 mg/l

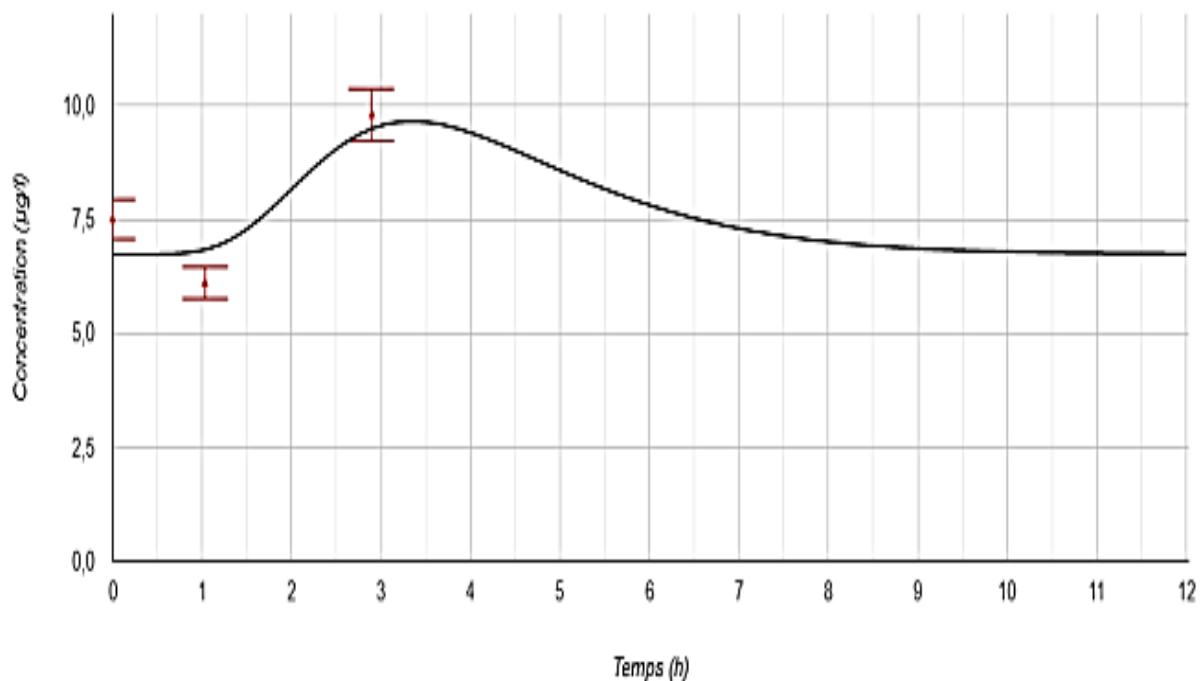


Figure 37 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 06 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 13/04/2022 pour le patient Z.B, qui était sous une posologie de 2 mg/jour répartie en deux prises équivalentes (1 mg par prise). Le patient présentait une fonction rénale stable avec une créatininémie de 10 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (figure 37), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre un petit pic avec une concentration maximale de 9,7 µg/L après 3h15min de la prise du médicament, ce qui exprime une absorption lente du Tacrolimus.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 45) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 45) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui indique une sous-exposition au tacrolimus, c'est pourquoi on privilégie l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> dans le STP du tacrolimus notamment durant la première année post-greffe, étant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160].

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC<sub>(0-12)</sub> et de C<sub>0</sub> à atteindre (tableau 46) :

Tableau XLVI : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 06.

Cible de C <sub>0</sub> (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	75 - 130	1 – 1.5 mg
5 - 10	100 - 170	1 - 2 mg
8 - 12	140 - 200	1.5 – 2 mg

Etant donné que le patient est à un délai de plus d'une année post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.µg/L[128], donc une posologie de 1.5 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible (150 h.µg/L)[128].

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de C<sub>0</sub> (5-10 µg/L), la posologie a été maintenue de 2 mg/prise.

La vérification a été faite par le dosage de la C<sub>0</sub> qui a révélé une concentration légèrement inférieure aux normes (4.9 ng/ml). Tandis qu'une vérification basée sur l'estimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub> devrait être faite, étant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus comparée à la C<sub>0</sub>.

### Patient 7 : D.A

Date de transplantation :09/07/2019 (délai post greffe de 2 ans et demi).

Tableau XLVII :Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 07.

Posologie de tacrolimus	Concentration résiduelle de tacrolimus (C <sub>0</sub> )	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale (créatininémie)
3.5 mg/j (2 mg le matin et 1.5 mg le soir)	6,3µg/L	117,4 h.µg/L	14 mg/l

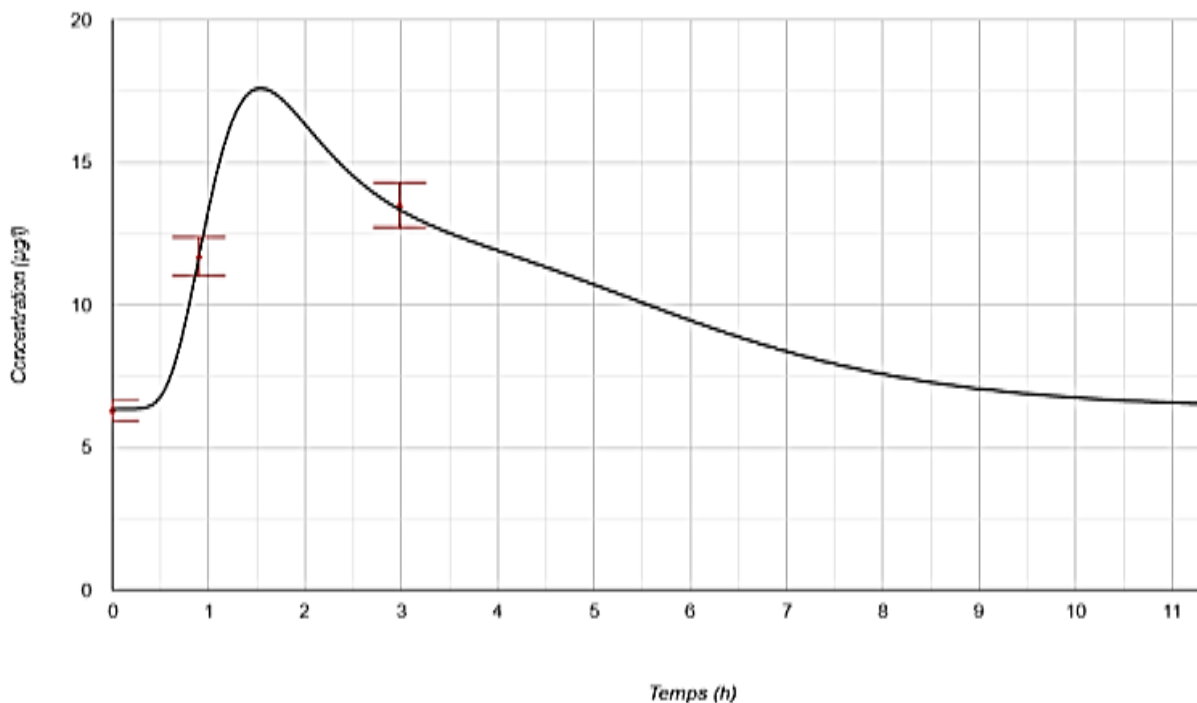


Figure 38 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 07 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 28/03/2022 pour le patient D.A, qui était sous une posologie de 3.5 mg/l répartie en 2 prises (2 mg le matin et 1.5 mg le soir). Le patient présentait une fonction rénale conservée avec une créatininémie de 14 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines du patient D.A en fonction du temps (figure 38), obtenue par l'estimateur Bayésien, représentée ci-dessus montre un pic d'absorption rapide avec une  $C_{max}$  de 17,6  $\mu\text{g/L}$  et un  $T_{max}$  d'environ 1 heure et demi après l'administration du tacrolimus (3.5 mg/jr).

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 47) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, pour ce patient l'estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  par méthode Bayésienne (tableau 47) a montré un taux bas par rapport à la cible minimale de l' $AUC_{(0-12)}$  (150 h. $\mu\text{g/L}$ ) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ceci exprime une exposition insuffisante au tacrolimus, l' $AUC_{(0-12)}$  étant un meilleur indicateur de l'exposition comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160].

La valeur optimale de  $C_0$  mesurée pour ce patient risque de faire passer discrètement cette sous exposition au tacrolimus si l'estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  n'a pas été réalisée en parallèle. Cela prouve l'intérêt du STP basé sur l' $AUC_{(0-12)}$  dans la prise en charge des patients transplantés et sa capacité à mieux prédire l'exposition réelle au médicament[76, 102, 128, 159, 160].

Ce patient est sous une posologie de 3.5 mg/j avec un partage inéquivalent entre la dose matinal (2 mg) et celle du soir (1.5 mg). L'adaptation de posologie suppose une dose constante prise à un intervalle constant (état d'équilibre), elle a été réalisée à partir d'une posologie de 2mg, 2 fois par jour on recommande donc de donner la même dose matin et soir.

Les posologies proposées après l'estimation bayésienne en fonction des cibles d' $AUC_{(0-12)}$  et de  $C_0$  à atteindre figurent dans le tableau 48 :

Tableau XLVIII : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 07.

Cible de $C_0$ de tacrolimus ( $\mu\text{g/L}$ )	$AUC_{(0-12)}$ cibles correspondantes ( $\mu\text{g/L}$ )	Dose recommandée <b><u>par prise</u></b>
3 - 7	75 - 130	1.5 – 2 mg

5 - 10	100 - 170	1.5 - 3 mg
8 - 12	140 - 200	2.5 – 3.5 mg

Etant donné que le patiente est à un délai Post-greffe qui dépasse 6 semaines, l' $AUC_{(0-12)}$  cible recommandée est de 150  $\mu\text{g/L}$ [128]. Donc, une posologie de 2.5 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l' $AUC_{(0-12)}$  cible de 150  $\mu\text{g/L}$ .

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de  $C_0$  (5-10  $\mu\text{g/L}$ ), la posologie a été maintenue de 3.5mg/jr.

La vérification a été faite par le dosage de la  $C_0$  qui a révélé une concentration dans les normes (6.1 ng/ml) Alors qu'elle devrait être faite par estimation Bayésienne de l' $AUC_{(0-12)}$  étant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus comparée à la  $C_0$ [160].

#### **Patiente 08 : B.M**

**Date de transplantation : 06/06/2018 (délai post-greffe 4ans et 10 mois).**

Tableau XLIX : Paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 08.

<b>Posologie de tacrolimus</b>	<b>Concentration sanguine résiduelle mesuré de tacrolimus (<math>C_0</math>)</b>	<b><math>AUC_{(0-12)}</math></b>	<b>Fonction rénale (créatininémie)</b>
8mg/j (4mg le matin et 4mg le soir)	18.5ug/l	338.1 h.ug/l	28 mg/l

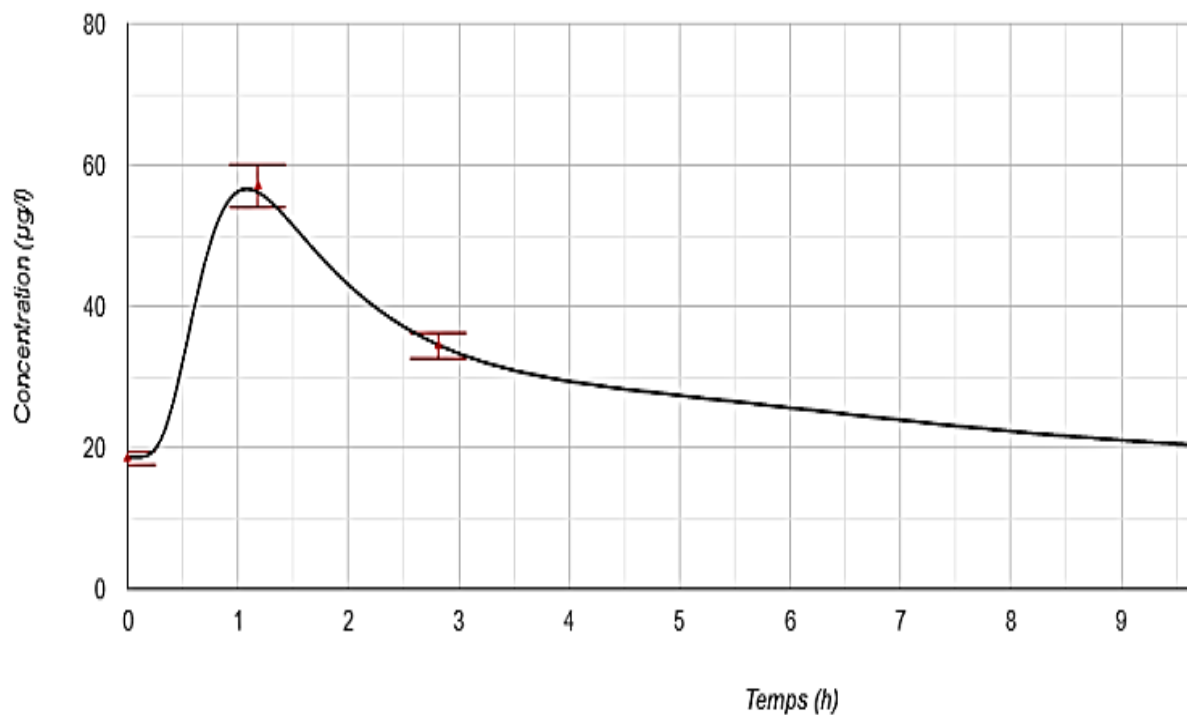


Figure 39 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 08 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 11/05/2022 pour la patiente 08, qui était sous une posologie de 8mg/jour répartie en 2 Prises (4mg le matin et 4mg le soir). la patiente présentait une altération de la fonction rénale avec une créatininémie élevée de 28 mg/l.

La courbe des concentrations sanguines de la patiente B.M en fonction du temps (figure 39), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre : un seul pic d'absorption rapide à 1h27min après l'administration du tacrolimus (8mg/j), avec une Cmax de 58ug/ml.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 49) s'est révélée élevée et hors fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l' $AUC_{(0-12)}$  estimée par méthode Bayésienne (tableau 49) s'est révélée supérieure à la cible minimale de l' $AUC_{(0-12)}$  (150 h.ug/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui témoigne d'une surexposition au tacrolimus.

L' $AUC_{(0-12)}$  étant un meilleur indicateur de l'exposition comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160]. La prise nocturne est la même que la prise diurne (4mg) donc pas d'influence sur l' $AUC_{(0-12)}$  et la  $C_0$ .

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC<sub>(0-12)</sub> et de C<sub>0</sub> à atteindre (tableau 50) :

Tableau L : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 08.

Cible de C <sub>0</sub> (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	75 – 130	1 – 1.5 mg
5 - 10	100 – 170	1 - 2 mg
8 - 12	140 – 200	1.5 – 2.5 mg

Etant donné que la patiente est à un délai de 4 ans et 10 mois Post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.ug/l[128]. Donc, une posologie de 1.5mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 150 h.ug/l.

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de C<sub>0</sub> (5-10 µg/L), et une diminution de la posologie à 4mg/ a été effectuée.

### **Vérification**

L'idéal aurait été de refaire l'estimation bayésienne de l'AUC<sub>(0-12)</sub> pour vérifier si l'AUC<sub>(0-12)</sub> s'est normalisée ou non. Mais de fait de manque de temps et des difficultés liées au prélèvement et à la disponibilité de la patiente on a fait une vérification des concentrations sanguines de tacrolimus basée sur la mesure de la concentration sanguine résiduelle de tacrolimus C<sub>0</sub> qui a été faite le 19/05 /2022, le résultat obtenu est de C<sub>0</sub>=6.1 sous 4mg/j. D'après ce dosage, la concentration sanguine résiduelle de tacrolimus est rentrée dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128]. Malgré cette normalisation de la C<sub>0</sub>, elle demeure toujours insuffisante pour dire que la nouvelle posologie (4mg/j) administrée est vraiment la cible adéquate pour cette patiente. C'est pour cela une re-estimation bayésienne de l'AUC<sub>(0-12)</sub> est nécessaire pour déduire la vraie exposition au tacrolimus[128,159, 160].

**Patient 09 :DJ.H**

**Date de transplantation : 13 /03/2018 (délai de transplantation : 4ans et 10mois).**

Tableau LI : Paramètres pharmacocinétique du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie de la patiente 09.

Posologie de tacrolimus	Concentration sanguine résiduelle mesurée de tacrolimus (C0)	AUC (0-12)	La fonction rénale (Créatininémie)
1mg/j (0.5 mg le matin et 0.5 mg le	6,9 $\mu$ g/L	83,7 h. $\mu$ g/L	43mg/l

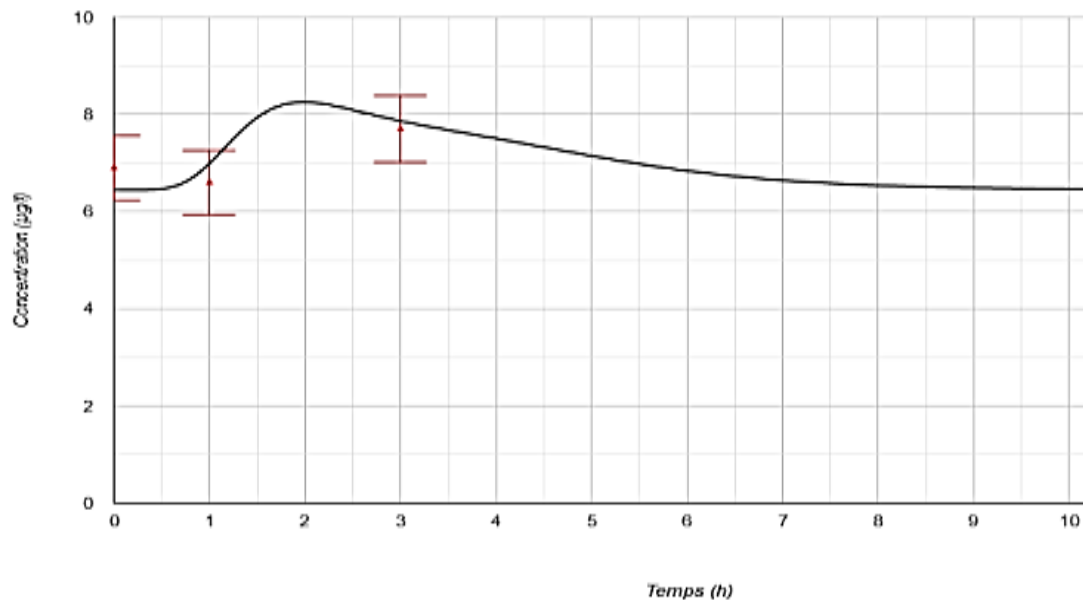


Figure 40 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus de la patiente 09 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 16/05/2022 pour le patient Dj.H, qui était sous une posologie de 1mg/l répartie en 2 prises (0.5mg le matin et 0.5 mg le soir). Le patient présentait une altération de la fonction rénale avec une créatininémie élevée de 43 mg/l, ce n'est certainement pas liée au tacrolimus puisque il y a nettement une sous exposition, peut être un signe de rejet.

La courbe des concentrations sanguines du patient Dj.H en fonction du temps (figure 40), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus un seul pic d'absorption normale à 2h après l'administration du tacrolimus (1 mg/jr), avec une Cmax de 8.2µg/l.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 51) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 51) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui témoigne d'une sous-exposition au tacrolimus.

L'AUC<sub>(0-12)</sub> représente un meilleur indicateur de l'exposition comparé à la concentration résiduelle[128, 159, 160]. La prise nocturne est la même que la prise diurne (0.5mg) donc pas d'influence sur l'AUC<sub>(0-12)</sub> et la C0.

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC et de C0 à atteindre (tableau 52) :

Tableau LII : Posologies de tacrolimus recommandées pour la patiente 09.

Cible de C0 (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	75 - 130	0.5 – 1 mg
5 - 10	100 - 170	0.5 - 1 mg
8 - 12	140 - 200	1 – 1 mg

Etant donné que le patient était à un délai de 4 ans et 10 mois Post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 150 h.ug/l[128]. Donc, une posologie de 1 mg/prise (2 fois par jour ) pourrait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 150 h.ug/l[128].

La forme galénique la moins dosée disponible étant les gélules de 0,5 mg, ceci n'offre pas beaucoup de possibilités pour l'adaptation posologique. En plus les posologies recommandées selon l'estimateur bayésien sont très proches pour des cibles d'AUC<sub>(0-12)</sub> différentes. Nous avons proposé une posologie journalière de 1 mg par prise mais la vérification de l'AUC<sub>(0-12)</sub> devait être faite pour s'assurer du résultat de l'adaptation posologique.

**Patient 10 : S.T****Date de transplantation : 10/03/2021 (1 an et 2 mois)**

Tableau LIII : Paramètres pharmacocinétique du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 10.

Posologie	Concentration résiduelle (C <sub>0</sub> )	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale
1.5 mg/jour	5,2 µg/L	72,7 h.µg/L	Créatininémie : 13 mg/l

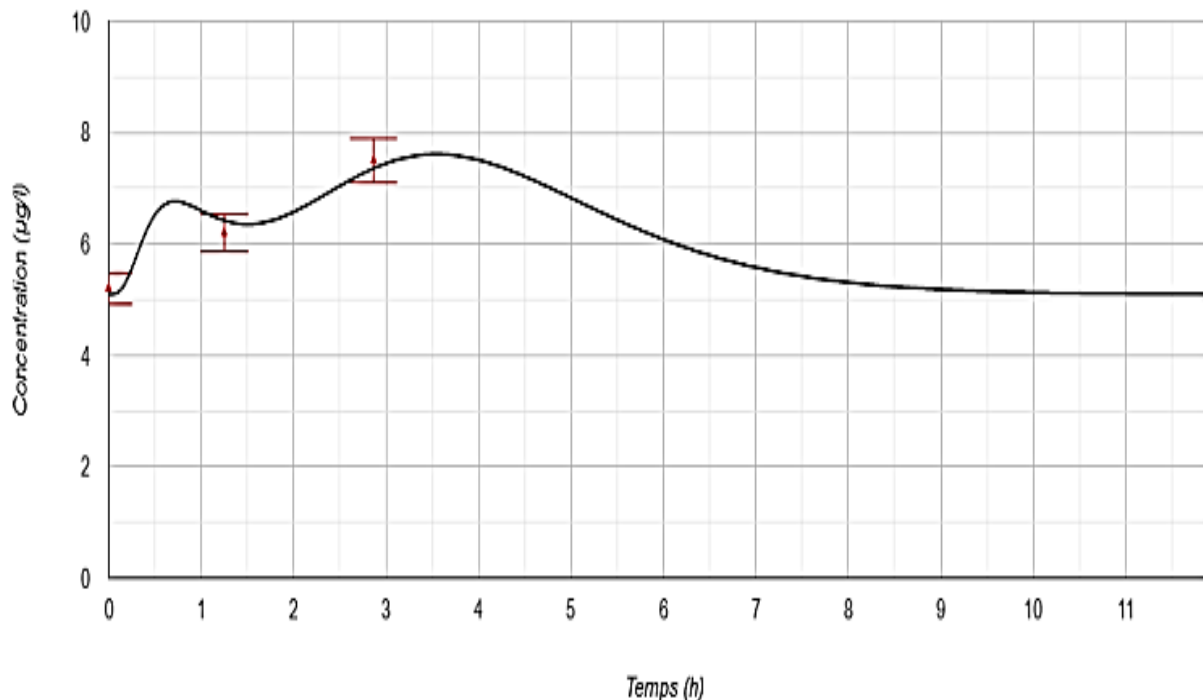


Figure 41 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 10 (estimée par méthode Bayésienne).

Les prélèvements destinés à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne ont été faits le 18/05/2022 pour le patient S.T, qui était sous une posologie de 1.5 mg/jour répartie en deux prises (1 mg le matin et 0.5 mg le soir). Le patient présentait une fonction rénale stable avec une créatininémie à la limite supérieure des normes (13 mg/l).

La courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (figure 41), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre deux petits pics à 40 min et 3h30min qui suivent la prise du médicament avec une concentration maximale de 7,6 µg/L.

La concentration sanguine résiduelle de tacrolimus (tableau 53) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation supérieur à 6 semaines (5-10/L)[128].

Cependant, l' $AUC_{(0-12)}$  estimée par méthode Bayésienne (tableau 53) s'est révélée inférieure à la cible minimale de l' $AUC_{(0-12)}$  (150 h.µg/L) recommandée pour les patients transplantés rénaux depuis plus de 6 semaines[128]. Ce qui indique une sous-exposition au tacrolimus. D'où l'intérêt de se baser sur l'estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  dans le STP de Tacrolimus, étant le meilleur paramètre pharmacocinétique pour le STP et le mieux corrélé aux effets cliniques[76, 102, 128, 159 160].

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d' $AUC_{(0-12)}$  et de  $C_0$  à atteindre (tableau 54) :

Tableau LIV : Posologies de tacrolimus recommandées pour le patient 10.

Cible de $C_0$ (µg/L)	$AUC_{(0-12)}$ cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b>par prise</b>
3 - 7	75 - 130	1 – 2 mg
5 - 10	100 - 170	1.5 – 2.5 mg
8 - 12	140 - 200	2 – 3 mg

Comme ce patient a dépassé un délai d'une année post-greffe, l' $AUC_{(0-12)}$  cible recommandée est de 150 h.µg/L[128], donc, une posologie de 2 mg/prise (2 fois par jour) devait être recommandée pour se rapprocher de l' $AUC_{(0-12)}$  cible (150 h.µg/L).

Cependant, la proposition d'adaptation posologique a été faite sur la base des cibles de  $C_0$  (5-10 µg/L), et donc la posologie de 1.5mg/jr a été maintenue.

La vérification de l'adaptation posologique devait être faite par estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  étant un meilleur indicateur de l'exposition au tacrolimus[76, 102, 160]. Alors qu'elle n'a pas pu être réalisée, du fait que le patient habite loin et donc ne pouvait pas attendre la durée nécessaire de 3 prélèvements. Une vérification de la  $C_0$  a été effectuée révélant une valeur dans les normes (5.7 ng/ml) sous une posologie de 1.5mg/jr

On recommande cependant de refaire l'estimation bayésienne après avoir instauré une posologie répartie sur des doses équivalentes entre matin et soir pour avoir une estimation bayésienne fiable des paramètres PK.

**Patient 11 : B.H****Date de transplantation : 20/04/2022.**

Tableau LV : paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus estimés par méthode Bayésienne et créatininémie du patient 11

Posologie	Concentration résiduelle (C <sub>0</sub> )	AUC <sub>(0-12)</sub>	Fonction rénale (créatininémie)
11 mg/jour 6mg le matin et 5mg le soir	11,9 µg/L	202 h.µg/L	15 mg/l

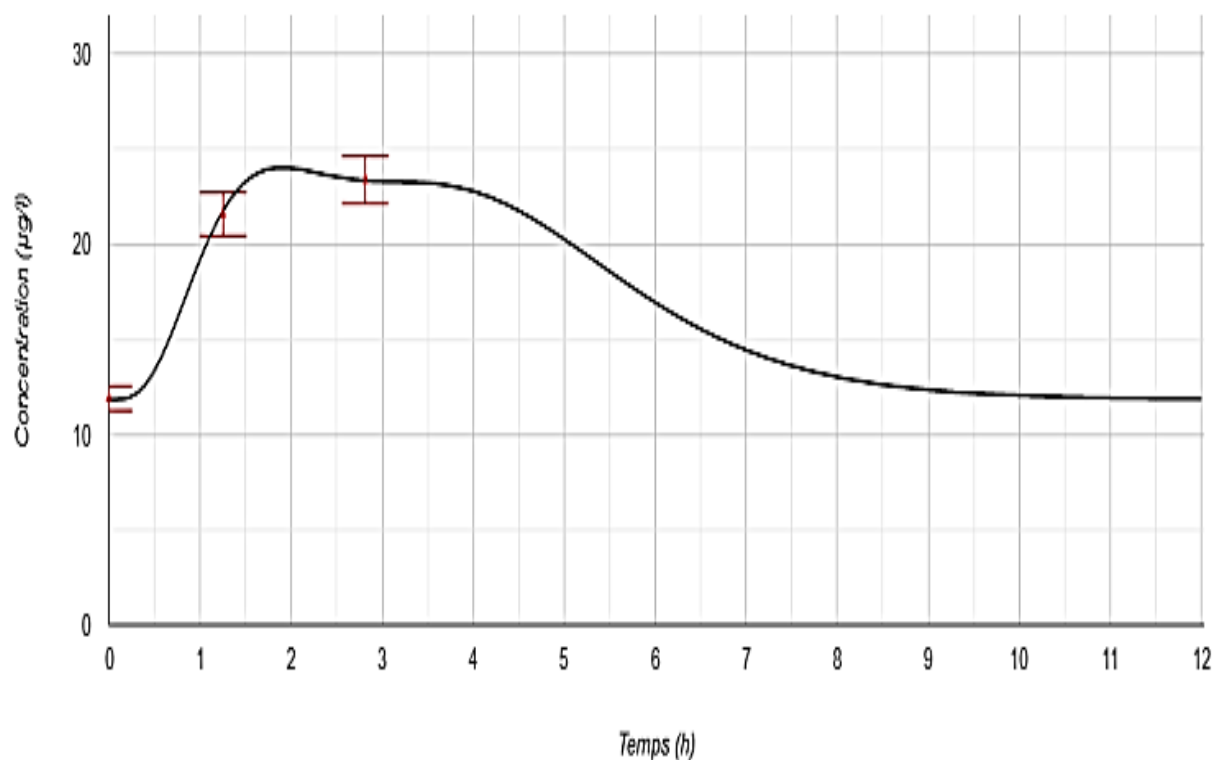


Figure 42 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 11 (estimée par méthode Bayésienne).

Le prélèvement destiné à l'adaptation posologique par méthode Bayésienne a été fait le 19/05/2022 pour le patient B.H, qui était sous une posologie de 11mg/jour répartie de façon en deux prises (6mg le matin et 5mg le soir). La fonction rénale n'est pas encore rétablie après la transplantation avec une créatininémie de 15mg/l.

La courbe des concentrations sanguines en fonction du temps (figure 42), obtenue par l'estimateur Bayésien représentée ci-dessus montre un pic d'absorption rapide avec une Cmax de 24 µg/L à 1h30min après l'administration du tacrolimus (11 mg/jr) et un deuxième pic après 3h30min d'administration.

La concentration sanguine résiduelle du tacrolimus (tableau 55) était dans la fourchette des valeurs recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation inférieure à 6 semaines (10-15 µg/L)[76].

l'AUC<sub>(0-12)</sub> estimée par méthode Bayésienne (tableau 55) s'est révélée proche de la cible minimale de l'AUC<sub>(0-12)</sub> (200 h.µg/L) recommandées pour les patients ayant un délai de transplantation inférieure à 6 semaines[76].

Malgré cette corrélation entre la C0 et l'AUC<sub>(0-12)</sub>, il est privilégié d'utiliser l'AUC<sub>(0-12)</sub> dans le STP du tacrolimus[76, 102, 128, 159, 160]. Surtout que la répartition des doses est inéquivalente : 6 mg le matin et 5 mg le soir.

L'estimateur bayésien utilisé propose les posologies suivantes en fonction des cibles d'AUC (0-12) et de C0 à atteindre (tableau 56) :

Tableau LVI : posologies recommandées pour le patient 11.

Cible de C0 (µg/L)	AUC <sub>(0-12)</sub> cibles correspondantes (µg/L)	Dose recommandée <b><u>par prise</u></b>
5 - 10	110 - 190	3.5 – 5.5 mg
10 - 15	190 - 270	5.5 - 8 mg

Etant donné que le patient est à un délai de 1 mois post-greffe, l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible recommandée est de 200 h.µg/L donc, une posologie de 5.5 mg/prise (2 fois par jour) pourrait être recommandée pour se rapprocher de l'AUC<sub>(0-12)</sub> cible de 200 h.µg/L[76].

On recommande cependant de refaire l'estimation bayésienne après avoir instauré une posologie répartie sur des doses équivalentes entre matin et soir pour avoir une estimation bayésienne fiable des paramètres PK.

Une diminution de la posologie de 11mg à 9 mg a été effectuée, du fait que le patient vient de dépasser les 6 semaines post-greffe, pour que les concentrations du tacrolimus puissent rentrer dans l'intervalle correspondant à cette période (05-10 ng/ml) et que l' $AUC_{(0-12)}$  puisse diminuer progressivement pour se rapprocher de la cible inférieure de l' $AUC_{(0-12)}$  qui est de 150 h.µg/L[76].

Après 72h (temps d'équilibre) de la diminution de la posologie passant de 11mg/jr à 9 mg/jr réparti équitablement entre le matin et le soir, une nouvelle estimation des paramètres pharmacocinétique par méthode Bayésienne a été effectuée le 09 /06 /2022 et les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

tableau LVII : paramètres pharmacocinétiques estimés par méthode bayésienne et créatininémie du patient 11 après adaptation posologique

Posologie avant adaptation	Posologie après adaptation	C0 avant	C0 après	$AUC_{(0-12)}$ avant	$AUC_{(0-12)}$ Après	Créatininémie avant	Créatininémie après
11 mg/j	9 mg/j	11.9 ug/l	11.6 ug/l	202 h.ug/l	196 h.ug/l	15 mg/j	18 mg/l

On a constaté une C0 de 11.6 ug/l après adaptation très proche d'avant suite à une diminution de la posologie journalière de 11 à 9 mg/j, qui est supérieure aux normes (5-10ug/l) des concentrations recommandées pour un délai poste greffe qui dépasse les 6 semaines[76].

De même pour l' $AUC_{(0-12)}$ , il y avait une diminution de sa valeur mais reste toujours très élevée par rapport à la cible recommandée (150 h.ug/l)[76].

Parallèlement à la diminution de l' $AUC_{(0-12)}$  on a remarqué une altération de la fonction rénale avec une créatininémie qui est passée de 15 mg/l à 18 mg /l, ce qui confirme encore une fois que l' $AUC$  est mieux corrélée aux effets clinique tant sur le plan efficacité que toxicité que la concentration résiduelle[76, 102, 128, 159, 160].

La courbe des concentrations sanguines en fonction de temps du patient 11 (figure 43), estimée par méthode bayésienne représentée ci-dessous a exprimé une cinétique d'absorption rapide avec un maximum d'absorption à environ de 1h après l'administration de médicament et une concentration maximale de 25 ug/l.

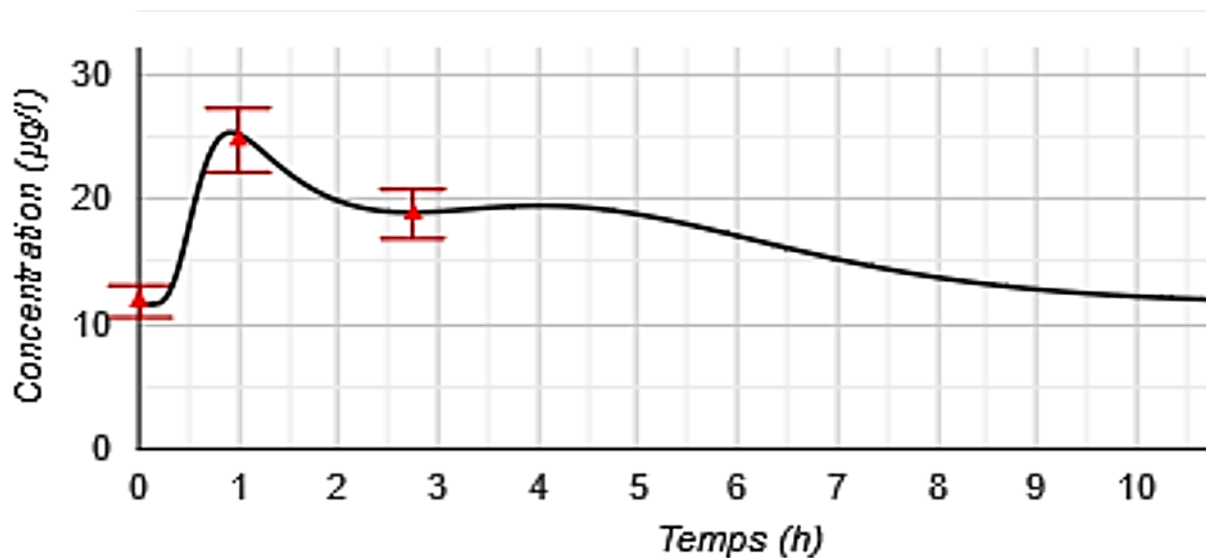


Figure 43 : Courbe des concentrations sanguines de tacrolimus du patient 11 après adaptation de la posologie (estimée par méthode Bayésienne).

#### Patient 14 : I. MS

Un essai d'adaptation posologique a été fait pour ce patient le 28/03/2022, toutefois la demande a été rejetée de la part du site d'estimation bayésienne à cause des concentrations incohérentes : les concentrations 1h et 3h après la prise ont été équivalentes à la concentration résiduelle (C0) (tableau 58).

Une nouvelle mesure des concentrations dans des conditions de prises contrôlées a été réalisée pour ce patient le 25/04/2022. Néanmoins, tout comme le premier essai elle a révélé des concentrations incohérentes. Par conséquent, l'estimation Bayésienne d'une  $AUC_{(0-12)}$  fiable pour ce patient, n'a pas pu être réalisée.

Tableau LVIII : Résultats de dosage des concentrations sanguine C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub> et C<sub>3</sub> destinés pour l'estimation de l'AUC 0-12 du patient 14.

Date de prélèvement	Posologie	Concentration résiduelle (C <sub>0</sub> ) de tacrolimus	Concentration 1 heure après la prise de tacrolimus	Concentration 3 heure après la prise de tacrolimus
28/03/2022	1mg/j (0.5 mg le matin et 0.5 mg le soir)	11.9 µg/L	10.4 µg/L	11.3 µg/L
25/04/2022	1mg/j (0.5 mg le matin et 0.5 mg le soir)	11.6 µg/L	10.4 µg/L	9.4 µg/L

### Interpretation

Plusieurs hypothèses peuvent être émises à propos de ce cas :

- le patient est un absorbeur lent du tacrolimus ou il présente peut-être un problème d'absorption lié à :

L'effet des aliments : La présence et la composition des aliments diminuent la vitesse et l'étendue de l'absorption du tacrolimus. Une étude a montré qu'avec un repas riche en graisses (848 kcal, 46 % de graisses) : l'AUC et la C<sub>max</sub> moyennes diminuent de 37 % et 77 %, respectivement ; le T<sub>max</sub> a été multiplié par 5. La même étude a conclu également que l'heure de la prise du repas affecte aussi la biodisponibilité du tacrolimus, lorsqu'il est administré immédiatement après le repas, la C<sub>max</sub> moyenne était réduite de 71 %, et l'AUC moyenne est réduite de 39 %, par rapport aux conditions de jeûne[163];

- L'ouverture de la gélule avant la prise.

### 6. Description de la corrélation entre C<sub>0</sub> et AUC 0-12

On a remarqué que pour la plupart des patients, la mesure de C<sub>0</sub> conduit à une surestimation de l'AUC<sub>(0-12)</sub>. En effet, chez de nombreux patients, des C<sub>0</sub> dans les normes cachaient des AUC<sub>(0-12)</sub> nettement en dessous des valeurs minimales requises.

Le tableau 59 et la figure 44 montrent la répartition des patients selon la concordance entre les C<sub>0</sub> et les AUC<sub>(0-12)</sub>.

Tableau LIX : Répartition des patients selon la concordance entre  $C_0$  mesurée et l'AUC 0-12 estimée par méthode Bayésienne.

Relation entre $C_0$ et $AUC_{(0-12)}$	Nombre de patients
$C_0$ conduit à une surestimation de l'exposition au tacrolimus par rapport à l'AUC(0-12)	8
$C_0$ donne une bonne estimation de l'exposition par rapport à l'AUC(0-12)	3
$C_0$ conduit à une sous-estimation au tacrolimus par rapport à l'AUC(0-12)	0
Nombre total des patients	11

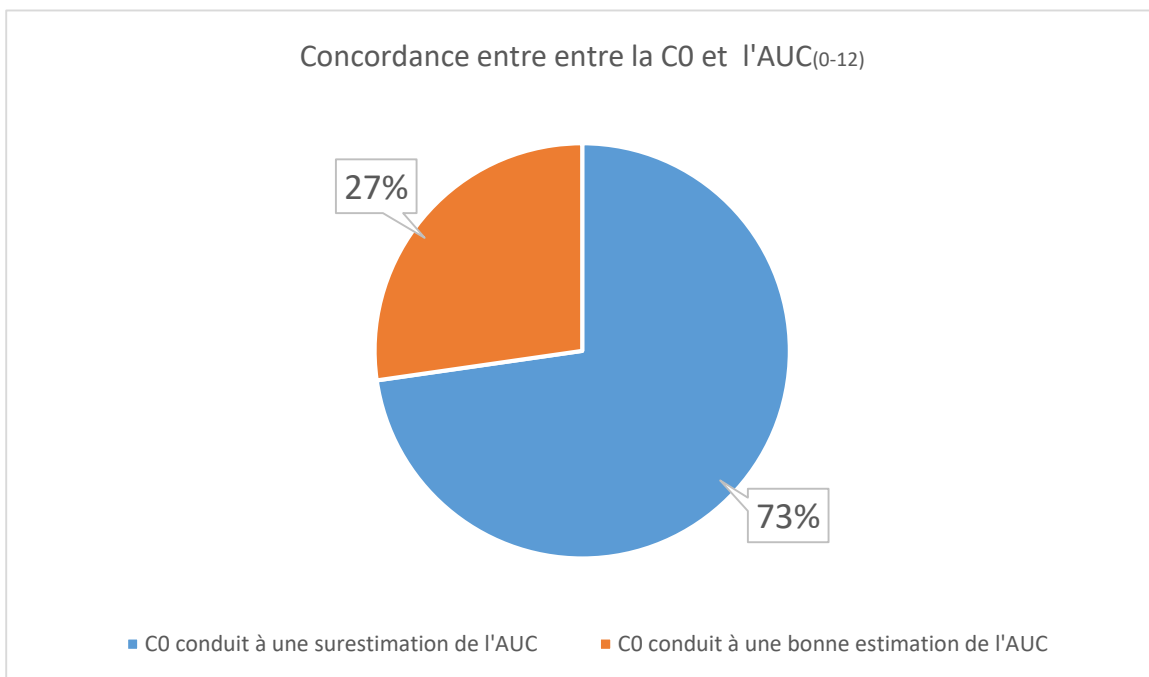


Figure 44 : Graphique montrant la répartition des patients selon la concordance entre la  $C_0$  mesurée et l'AUC(0-12) estimée par méthode Bayésienne.

Pour 73% des patients étudiés la  $C_0$  a conduit à une surestimation de l'exposition au tacrolimus par rapport à l'AUC(0-12) estimée par méthode bayésienne. Ceci peut conduire à tort à utiliser des posologies faibles de tacrolimus chez ces patients ce qui pourrait les exposer au risque de rejet.

### **Discussion générale**

Durant notre étude, on a effectué des dosages de la concentration résiduelle de tacrolimus ainsi qu'une estimation de l' $AUC_{(0-12)}$  par méthode Bayésienne pour 11 patients transplantés rénaux présentant des perturbations fréquentes des concentrations sanguines sélectionnés à partir d'une population de 25 patients transplanté rénaux.

L'estimation bayésienne de l' $AUC_{(0-12)}$  réalisée grâce à un adaptateur bayésien « ABIS 3.0 » nous a permis de comparer les concentrations résiduelles mesurée aux  $AUC_{(0-12)}$  estimées. On a constaté que dans 73 % des cas la mesure de la  $C_0$  conduit à une surestimation de l'exposition par rapport à l' $AUC_{(0-12)}$ , ceci expose les patients à un risque de sous-dosage et donc de rejet de greffe. De plus, 62.5% des patients en sous exposition sont en première année post-transplantation, période durant laquelle le risque de rejet est accru en cas d'immunosuppression insuffisante[135, 156, 160, 164].

L'étude ayant été réalisée sur un faible échantillon de patients, une évaluation statistique de la corrélation entre l' $AUC_{(0-12)}$  et la  $C_0$  du tacrolimus chez les transplanté rénaux n'a pas pu être faite. Il serait donc intéressant de conduire d'autres études dans ce sens.

En effet plusieurs études ont démontré que l' $AUC_{(0-12)}$  est le meilleur indice d'exposition pour le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus[76, 102, 159]. Le monitoring de l' $AUC_{(0-12)}$  peut être donc proposé à la place de celui des  $C_0$  surtout durant la période précoce post-transplantation de temps en temps pour vérifier l'exposition générale ou lorsqu'il y a une indication clinique[128].

L'estimation bayésienne par l'adaptateur bayésien des immunosuppresseur ABIS 3.0 nous a permis d'avoir des propositions d'adaptations posologiques individualisées basées sur les paramètres pharmacocinétiques estimés et sur les AUC cibles à atteindre.

L'étude des facteurs ayant un impact sur la pharmacocinétique du tacrolimus a été faite sur un échantillon de 14 patients présentant des perturbations fréquentes des concentrations sanguines résiduelles. Chez ces patients nous avons tenté d'identifier les causes probables à chaque fois que des concentrations hors intervalle thérapeutique aient été observées. Ceci nous a permis de constater que les perturbations des tacrolémies sont principalement liées aux interactions médicamenteuses (56% des cas), les médicaments incriminés sont souvent des traitements adjuvants à la stratégie d'immunosuppression (41% des perturbations) à savoir les antibiotiques, les corticostéroïdes et les IPP, ainsi que des médicaments destinés à traiter les

affections causées par les immunosuppresseurs (15% des perturbation). Ces associations médicamenteuses sont donc souvent inévitables ce qui souligne encore l'importance du monitoring pharmacocinétique du tacrolimus pour pouvoir garder les concentrations dans l'intervalle thérapeutique malgré les interactions[65, 156, 165, 166].

D'autres facteurs perturbant les concentrations du tacrolimus ont pu être observés au cours de cette étude comme les pathologies associées (17% des cas) principalement l'anémie avec la baisse du taux de l'hématocrite, la prise du médicament avec l'alimentation ainsi que la grossesse. De tels facteurs ont été à l'origine des perturbations de la concentration sanguine du tacrolimus, qui ont été apportés par de multiples études scientifiques[82, 89, 92, 153].

### **Les limites**

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus enrichi. Parmi ces contraintes est l'accès aux informations des patients. D'une part, la non informatisation et le manque de communication des données des patients entre le service de Toxicologie et Néphrologie, ce qui rend nécessaire le déplacement au service de Néphrologie, qui n'est pas toujours évident.

D'autre part, notre étude présente des biais d'informations. Le recueil des informations relatives aux patients a été réalisé à partir de leurs dossiers médicaux, en conséquent, les données concernant l'état physiopathologique des patients, les traitements associés, les maladies et les effets indésirables développés, peuvent être manquantes ou incomplètes ce qui rend difficile l'interprétation correcte des résultats et l'analyse individuelle des profils de chaque patient.

Concernant l'administration du tacrolimus, la mauvaise observance et la prise du tacrolimus avec l'alimentation surtout le matin (petit déjeuner) par les patients, influence et diminue l'absorption de ce dernier, et donc diminue sa concentration résiduelle (C0) ce qui empêche une bonne interprétation des résultats.

En ce qui concerne l'estimation bayésienne de l'AUC, celle-ci nécessite d'effectuer 3 prélèvements à T0, T1 et T3 (avant la prise matinale, après 1 heure et 3 heures de la prise de tacrolimus), plusieurs patients n'étaient pas disponibles et ne pouvaient pas attendre jusqu'à 3 heures après la prise, aussi les propositions d'adaptation posologique étaient faites au début en fonction des intervalles cibles de C0 par méconnaissance des valeurs cibles de l'AUC 0-12, alors que cette dernière reflète mieux l'exposition au tacrolimus.

La vérification des concentrations sanguines du tacrolimus après l'adaptation de la posologie n'a pas pu être faite pour beaucoup de patients, la plupart d'entre eux habitaient loin du CHU, parfois venant d'autres Wilayas, en plus les rendez-vous pour la consultation en service de néphrologie étaient parfois éloignés

Malgré cela, notre étude a tout de même fourni des informations très intéressantes notamment en ce qui concerne l'intérêt de l'estimation de l'AUC.

## **CONCLUSION**

## CONCLUSION

Le tacrolimus est un IS de la classe des inhibiteurs de la calcineurine qui fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des patients greffés. Il se caractérise par un index thérapeutique étroit, une forte variabilité inter et intra individuelle et par la diversité et la complexité de ses effets indésirables. Une sous-exposition et une surexposition au tacrolimus sont associées respectivement à un risque accru de rejet et de toxicité liée au médicament et dans les deux cas à une altération de la fonction rénale. Aussi l'importance de maintenir une exposition adéquate au tacrolimus durant la première année post greffe sur la survie du greffon rend le STP indispensable afin de maîtriser l'efficacité et la sécurité.

Classiquement, le suivi repose sur le dosage des concentrations résiduelles du tacrolimus. Cependant l'ajustement de posologie sur la base de  $AUC_{0-12}$  reste le gold standard du STP, mais la multiplicité des prélèvements nécessaires à son estimation rend son usage incohérent dans la pratique clinique de routine.

Les résultats de notre étude et la revue de la littérature valorisent l'intérêt du STP du tacrolimus. Un STP basé sur l'estimation de  $AUC_{0-12}$  montre une meilleure corrélation avec l'exposition réelle au médicament comparé à la mesure des concentrations résiduelles  $C_0$ . Son importance s'accroît depuis le développement de méthodes utilisant des estimateurs Bayésiens permettant son estimation avec une stratégie d'échantillonnage limitée.

L'intérêt démontré de l' $AUC_{0-12}$  dans le suivi laisse suggérer de pratiquer son estimation au moins pour les cas critiques et les patients présentant des difficultés à atteindre les valeurs cibles de la tacrolémie.

Aussi on a conclu qu'une bonne connaissance des facteurs pouvant influencer les concentrations sanguines de tacrolimus permet au mieux la prise en charge et la prédiction des variabilités probables de ces taux sanguins du tacrolimus.

Comme on l'a bien constaté au cours de cette étude, l'approche pharmacocinétique présente ses limites et demeure parfois incapable d'expliquer certains résultats, d'où la nécessité d'optimiser le STP par l'exploration des autres marqueurs d'exposition et des autres facteurs de variabilité. On peut ainsi proposer la mesure des concentrations plasmatiques, de la fraction intracellulaire ainsi qu'un suivi pharmacodynamique et pharmacogénétique.

Enfin on peut dire que les objectifs de notre travail sont atteints. Un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus basé sur une estimation bayésienne de l' $AUC_{(0-12)}$  a été

effectué ainsi que l'étude des facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus pour l'interprétation des fluctuations des concentrations sanguines. Ceci a apporté une aide non négligeable aux médecins dans la prise en charge des transplantés rénaux.

## Références bibliographiques

- [1] Y. Rekhif, « Le don d'organes en Algérie : limites et perspectives » [En ligne] 2021 Consulté le 10/03/2022 Disponible sur : <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/221938>.
- [2] T. Cheurfa et NK. Tlilane, « L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie : Aspects épidémiologiques et économiques » [En ligne]. 2015 [Consulté le 12/03/2022]. Disponible sur <https://www.ajol.info/index.php/cread/article/view/133102>.
- [3] SA. Faraoun, « Etat des Lieux du Prélèvement, de la Greffe d'Organes, de Tissus et de Cellules Souches ALGERIE » [En ligne]. 2019 [Consulté le 12/03/2022]. Disponible sur [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/etat\\_des\\_lieux\\_2019\\_du\\_prl\\_et\\_de\\_la\\_greffe\\_-\\_algerie.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/etat_des_lieux_2019_du_prl_et_de_la_greffe_-_algerie.pdf).
- [4] MC. Ray, « Histoire de la greffe », *Futura*, [En ligne]. 2015 [Consulté le le 3 juin 2022] Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-greffe-greffes-organes-tissus-1486/page/2/>.
- [5] MF. Mamzer-Bruneel, C. Fournier, et C. Legendre, « La transplantation rénale à partir de donneurs vivants - Enjeux éthiques et juridiques », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 5, Art. n° 5, mai 2010, doi : 10.1051/medsci/2010265522.
- [6] A. Deroover, « Infos générales - Transplantation.be » CHU de Liège France, [En ligne]. 2022 [Consulté le 03/06/2022]. Disponible sur : <http://www.transplantation.be/infos-generales>.
- [7] P. Pillot et F. Kleinclauss, « Transplantation rénale », *Prog. En Urol.*, vol. 19, n° 4, p. 254-259, avr. 2009, doi: 10.1016/j.purol.2008.10.026.
- [8] VIDAL, « Insuffisance rénale chronique - symptômes, causes, traitements et prévention », [consulté le 03/06/2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique.html>.
- [9] Futura, « Définition | Insuffisance rénale | Futura Santé », [En ligne] consulté le 3 juin 2022. Disponible sur <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-insuffisance-renale-11994/>.
- [10] A. Ragon, P. Brunet, et H. Vacher-Coponat, « Traitement de l'insuffisance rénale », [En ligne]. 2012 [Consulté le 3 juin 2022]. Disponible sur <https://www.em-consulte.com/article/294084/traitement-de-linsuffisance-renale>.
- [11] C. Fournie, T. Fournier, M. Panaye, S. Linca, A. Karamé et F. Combarous, « Les causes de l'insuffisance rénale | Néphrologie Lyon - Néphropôle Centre Léon Blum », [En ligne].

- 2015 [Consulté le 3 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.nephrologie-lyon.com/les-causes-de-linsuffisance-renale.html>.
- [12] La fondation canadienne du rein, « Qu'est-ce que l'insuffisance rénale? »,.
- [13] A. Kanfer, O. Kourilsky, MN. Peraldi et C. Combe *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*, 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2014.
- [14] R. Thuret, F. Kleinclauss, N. Terrier, G. Karam, et M. O. Timsit, « La transplantation rénale et ses défis », *Prog. En Urol.*, vol. 26, n° 15, p. 1001-1044, nov. 2016, doi: 10.1016/j.purol.2016.09.056.
- [15] B. Moulin et M. Peraldi « Néphrologie » chap 26. 8 Édition.2018.
- [16] M. Matignon, K. Dahan, G. Fruchaud, V. Audard, P. Grimbert, et P. Lang, « Transplantation rénale : indications, résultats, limites et perspectives » EM-Consulte, [En ligne]. 2007 [Consulté le 3 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/134261/transplantation-renale-indications-resultats-limit>.
- [17] H. Chapel, M. Haeney, S. Misbah, et N. Snowden, « Immunologie clinique », édition de Boeck université, rue de minimes 39 B- 1000, Bruxelles, 2004.
- [18] C. Brick, O. Atouf, N. Benseffaj, et M. Essakalli, « Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 7, n° 1, p. 18-26, févr. 2011, doi: 10.1016/j.nephro.2010.10.002.
- [19] MN. Kolopp-Sarda, C. Malcus, et C. Kohler, « Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2008, n° 403, p. 23-30, juin 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)73332-X.
- [20] C. Legendre, *La transplantation rénale*. Lavoisier, 2011.
- [21] L. Ghisdal, G. Touchard, J. Goujon, D. Buob D. Durand et al. « Premier épisode de rejet aigu après transplantation rénale : étude des caractéristiques histopathologiques en fonction du risque immunologique du patient », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 4, n° 3, p. 173-180, juin 2008, doi: 10.1016/j.nephro.2008.02.001.
- [22] A. Bonneau, S. Belaiche, et C. Monchaud, « Rôle des immunosuppresseurs dans le succès d'une greffe d'organe », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 605, p. 21-25, avr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.006.
- [23] A. Hertig « Greffe de rein (complications) | Deuxième Avis » [En ligne]. 2021 [Consulté le 27/05/2022] Disponible sur : <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/greffe-de-rein-complications>.

- [24] B. HURAUULT, « Prévenir le dysfonctionnement chronique du greffon rénal : un enjeu pour le troisième millénaire », [En ligne]. 2000 [Consulté le 26/04/2022]. Disponible sur : <https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=214163>
- [25] Université Médicale Virtuelle Francophone « Transplantation d'organes » [En ligne]. 2011.[Consulté le 27/05/2022].Disponible, sur :[http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_127/site/html/2.html](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_127/site/html/2.html).
- [26] B J. Nankivell et JR. Chapman, « Chronic Allograft Nephropathy: Current Concepts and Future Directions », *Transplantation*, vol. 81, n° 5, p. 643-654, mars 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000190423.82154.01.
- [27] LS. Goodman, L. Brunton, B. Chabner, et BC. Knollmann, Éd., *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
- [28] E. Thervet, J. Zuber, R. Sberro, G. Canaud, D. Anlicheau, R. Snanoudj et al. « Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique », *EMC - Néphrologie*, vol. 1, n° 1, p. 1-16, janv. 2006, doi: 10.1016/S1762-0945(09)50344-0.
- [29] F. Lagrange, « Prescription en néphrologie : suivi de greffe rénale », *Pharm. Hosp.*, vol. 45, n° 4, p. 200-210, déc. 2010, doi: 10.1016/j.phhp.2010.10.012.
- [30] L. Balssa, H. Bittard, et F. Kleinclauss, « Immunosuppression en transplantation rénale », *Prog. En Urol.*, vol. 21, n° 4, p. 250-253, avr. 2011, doi: 10.1016/j.purol.2010.08.048.
- [31] NICE « Overview | Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults | Guidance | NICE » [En ligne]. 2017 [Consulté le 27/05/2022]. Disponible sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>.
- [32] N. Clere, « Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale », *Actual. Pharm.*, vol. 58, n° 584, p. 26-30, mars 2019, doi: 10.1016/j.actpha.2019.01.015.
- [33] K. Ismaili , D. Abramowicz, B. Adams, N. Godefroid, K. Lolin, T. Schurmans et al., « [Immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation] », *Rev. Med. Brux.*, vol. 26, n° 6, p. 505-512, déc. 2005.
- [34] VIDAL, « METHYLPREDNISOLONE MYLAN », [En ligne], consulté le 27/05/2022 .Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/methylprednisolone-mylan-42171.html>.
- [35] Drugbank, « Muromonab ». [En ligne] consulté le 27/05/2022 Disponible sur : <https://go.drugbank.com/drugs/DB00075>.
- [36] Sanofi-aventis U.S. LLC « Dosing for Thymoglobulin [Anti-thymocyte Globulin (Rabbit)] ». [En ligne]. 2020 [consulté le 27/05/2022]. Disponible sur <https://www.thymoglobulin.com/dosing>.

- [37] H. A. Bock, « Steroid-Resistant Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, n° suppl 1, p. S48-S52, févr. 2001, doi: 10.1681/ASN.V12suppl\_1s48.
- [38] C. Hiesse, « Le rejet humoral en transplantation rénale », vol. 1, p. 6, 2021.
- [39] C. Legendre, « TRANSPLANTATION D'ORGANES » [En ligne] 2011 [Consulté le: 27 /05/2022]. Disponible sur:[http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/26-nephrologie\\_8e-edition\\_chap26.pdf](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/26-nephrologie_8e-edition_chap26.pdf).
- [40] T. Dolley-hitze, « Du nouveau dans le traitement des rejets chroniques ? », [En ligne]. 2017 [Consulté le 27 mai 2022] Disponible sur <https://www.cjnephro.com/bibliographie/bibliographie-des-jeunes-nephrologues/bjn-54-du-nouveau-dans-le-traitement-des-rejets-chroniques-3403/>.
- [41] F. Berge, P. Merville, F., C. Deminière, D. Morel, G. Chong, D. Durand et al., « Lower Incidence of Chronic Allograft Nephropathy at 1 Year Post-Transplantation in Patients Treated with Mycophenolate Mofetil », *Am. J. Transplant.*, vol. 4, n° 11, p. 1769-1775, nov. 2004, doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00533.x.
- [42] M. Yu, M. Liu, W. Zhang, et Y. Ming, « Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation », *Curr. Drug Metab.*, vol. 19, n° 6, p. 513-522, 2018, doi: 10.2174/1389200219666180129151948.
- [43] JD. Pirsch, J. Miller, M. H. Deierhoi, F. Vincenti, et R. S. Filo, « A COMPARISON OF TACROLIMUS (FK506) AND CYCLOSPORINE FOR IMMUNOSUPPRESSION AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION1 », *Transplantation*, vol. 63, n° 7, p. 977-983, avr. 1997.
- [44] M. H. Kapturczak, H. U. Meier-Kriesche, et B. Kaplan, « Pharmacology of calcineurin antagonists », *Transplant. Proc.*, vol. 36, n° 2 Suppl, p. 25S-32S, mars 2004, doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.018.
- [45] R. Venkataramanan., A. Swaminathan, T. Prasad, A. Jain, S. Zuckerman, V. Warty et al. « Clinical pharmacokinetics of tacrolimus », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 29, n° 6, p. 404-430, déc. 1995, doi: 10.2165/00003088-199529060-00003.
- [46] S. FAURE et N. CLERE, « Immunosuppresseurs (1/2) », *Actual.Pharm*, vol. 54, p. 53-56, sept. 2015.
- [47] R. Garraffo, « Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs: données actuelles », *Rev. Francaise Lab.*, vol. 304, n° 1998, p. 75-82, 1998, doi: 10.1016/S0338-9898(98)80160-1.
- [48] N. Yahiaoui, « Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe : étude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble »,

- undefined*, 2011, Consulté le: 13 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Suivi-th%C3%A9rapeutique-du-tacrolimus-durant-les-trois-Yahiaoui/f8c275efbf14bc14e6a1c7b1c09589bbd6ec7c18>
- [49] DrugBank, « Tacrolimus ». [En ligne] Consulté le 13/06/2022. Disponible sur : <https://go.drugbank.com/drugs/DB00864>.
- [50] J. Calop, S. Limat, C. Fernandez, G. Aulagner, « Pharmacie clinique et thérapeutique ». 4<sup>e</sup> ed. Elsevier Masson, 2012.
- [51] DH. Peters, A. Fitton, GL. Plosker, et D. Faulds, « Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation », *Drugs*, vol. 46, n° 4, p. 746-794, oct. 1993, doi: 10.2165/00003495-199346040-00009.
- [52] LJ. Scott, K. McKeage, S. Keam, et G. Plosker, « Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation », *Drugs*, vol. 63, n° 12, p. 1247-1297, 2003, doi: 10.2165/00003495-200363120-00006.
- [53] JB. Woillard, F. Saint-Marcoux, J. Debord, et A. Åsberg, « Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose », *Pharmacol. Res.*, vol. 130, p. 316-321, avr. 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.016.
- [54] A. Lampen et U. Christians, FP. Guengerich, PB. Watkins, JC. Kolars, A. Bader et al., « Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability », *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, vol. 23, n° 12, p. 1315-1324, déc. 1995.
- [55] N. Ansermot, « Suivi thérapeutique de la ciclosporine : approche analytique et pharmacogénétique » [thèse], University of Geneva, 2007.
- [56] AL. Degraeve, S. Moudio, V. Haufroid, D. Eddour, M. Mourad, L. Bindels et al. « Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 16, n° 9, p. 769-782, sept. 2020, doi: 10.1080/17425255.2020.1803277.
- [57] Biomins « TACROLIMUS ». [En ligne] 2013 [Consulté le 13/06/2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TACROLIMUS.pdf>
- [58] VIDAL « PROGRAF 1 mg gél » [En ligne]. Consulté le 13/06/2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/prograf-1-mg-gel-13814.html>.
- [59] S. Lam, N. Partovi, L. S. L. Ting, et M. H. H. Ensom, « Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate, and sirolimus: fact or fiction? », *Ann. Pharmacother.*, vol. 42, n° 7, p. 1037-1047, juill. 2008, doi: 10.1345/aph.1k628.

- [60] P. Stratta, M. Quaglia, T. Cena, R. Antoniotti, R. Fenoglio, A. Menegotto, et al. « The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 68, n° 5, p. 671-680, mai 2012, doi: 10.1007/s00228-011-1150-0.
- [61] T. Saeki, K. Ueda, Y. Tanigawara, R. Hori, et T. Komano, « Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506 », *J. Biol. Chem.*, vol. 268, n° 9, p. 6077-6080, mars 1993.
- [62] M. Miura, K. Inoue, H. Kagaya, S. Satoh, H. Tada, Y. Sagae et al. « Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients », *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 28, n° 4, p. 167-175, mai 2007, doi: 10.1002/bdd.544.
- [63] C. Yuen, « Pharmacogenetics and Renal Transplantation », in *Kidney Transplantation - New Perspectives*, M. Trzcinska, Éd. InTech, 2011. doi: 10.5772/18882.
- [64] S. Belaiche, N. Yafour, S. Balcen, Y. Beguin, C. Brocel, B. Bruno et al. « Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC », *Pathol. Biol.*, vol. 62, n° 4, p. 197-203, août 2014, doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.010.
- [65] D. Anglicheau, M. Flamant, MH Schlageter, F. Martinez, B. Cassinat, P. Beaune et al. « Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, n° 11, p. 2409-2414, nov. 2003, doi: 10.1093/ndt/gfg381.
- [66] ANSM, « Thesaurus des interactions médicamenteuses » [En ligne]. 2020 [mis à jour le 25/05/2021 consulté le 05/04/2022]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/> Haut Conseil de la Santé Publique.
- [67] E. Barros, M. Boim, H. Ajzen, OL. Ramos, et N. Schor, « Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity », *Kidney Int.*, vol. 32, n° 1, p. 19-25, juill. 1987, doi: 10.1038/ki.1987.166.
- [68] CRAT, Tacrolimus - Grossesse et allaitement, [En ligne]. 2020 [Consulté le 13 juin 2022] disponible sur : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=675](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=675).
- [69] J. English, A. Evan, D. C. Houghton, et W. M. Bennett, « Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function », *Transplantation*, vol. 44, n° 1, p. 135-141, juill. 1987, doi: 10.1097/00007890-198707000-00027.

- [70] M. J. Mihatsch, G. Thiel, et B. Ryffel, « Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity », *Transplant. Proc.*, vol. 20, n° 3 Suppl 3, p. 759-771, juin 1988.
- [71] Astellas Pharma US « PROGRAF » [En ligne]. 2012 [Consulté le 13/06/2022]. Disponible sur : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/050709s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050709s031lbl.pdf)
- [72] R. Snanoudj, M. Rabant, V. Royal, N. Pallet, L.-H. Noël, et C. Legendre, « Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine : présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 5, p. S365-S370, déc. 2009, doi: 10.1016/S1769-7255(09)73427-3.
- [73] N. Kamar et L. Rostaing, « Surveillance de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 4, p. S13-S17, juin 2008, doi: 10.1016/S1769-7255(08)73646-0.
- [74] N. Pallet, D. Anglicheau « Physiopathologie de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine – Pathophysiology of calcineurin inhibitors nephrotoxicity », Vol 8, p. 5, 2008.
- [75] M. Naesens, D. R. J. Kuypers, et M. Sarwal, « Calcineurin inhibitor nephrotoxicity », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 4, n° 2, p. 481-508, févr. 2009, doi: 10.2215/CJN.04800908.
- [76] L. M. Andrews Y. Li, C. Brenda, C. Carla, A. Hesselink, T. Gelder et al. « Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 13, n° 12, p. 1225-1236, déc. 2017, doi: 10.1080/17425255.2017.1395413.
- [77] P. Wallemacq, V. Armstrong, M. Brunet, V. Haufroid, D. Holt, A. Johnston et al « Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference », *Ther. Drug Monit.*, vol. 31, n° 2, p. 139-152, avr. 2009, doi: 10.1097/FTD.0b013e318198d092.
- [78] K. Takahashi, H. Motohashi, A. Yonezawa, M. Okuda, N. Ito, S. Yamamoto et al « Lansoprazole-tacrolimus interaction in Japanese transplant recipient with CYP2C19 polymorphism », *Ann. Pharmacother.*, vol. 38, n° 5, p. 791-794, mai 2004, doi: 10.1345/aph.1D366.
- [79] Y. Dai, M. Hebert, N. Isoherranen, C. Davis, C. Marsh, D. Shen et al. « Effect of Cyp3a5 Polymorphism on Tacrolimus Metabolic Clearance in Vitro », *Drug Metab. Dispos.*, vol. 34, n° 5, p. 836-847, mai 2006, doi: 10.1124/dmd.105.008680.
- [80] K. Hosohata, S. Masuda, Y. Ogura, F. Oike, Y. Takada, T. Katsura et al. « Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant

- patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5 », *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 23, n° 2, p. 134-138, 2008, doi: 10.2133/dmpk.23.134.
- [81] A. R. Cossart, W. N. Cottrell, S. B. Campbell, N. M. Isbel, et C. E. Staatz, « Characterizing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients », *Transl. Androl. Urol.*, vol. 8, n° Suppl 2, p. S198-S213, mai 2019, doi: 10.21037/tau.2018.10.16.
- [82] J. Perche, F. Glowacki, C. Samaille, P. Deruelle, F. Provot, M. Hazzan et al. « Grossesses menées sous anticalcineurines en transplantation rénale », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 13, n° 5, p. 310, sept. 2017, doi : 10.1016/j.nephro.2017.08.033.
- [83] National Kidney Foundation « Pregnancy and Transplant » [En ligne]. 2016 [Consulté le 13/06/2022]. Disponible, sur:  
[https://www.kidney.org/atoz/content/pregnancy\\_and\\_transplant](https://www.kidney.org/atoz/content/pregnancy_and_transplant).
- [84] MB. Seegars, J. Tooze, S. Isom, B. Anders, L. Kennedy, et C. Rodriguez, « Tacrolimus Levels and Correlation to Age and Weight Calculation », *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, n° 3, p. S337, mars 2018, doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.400.
- [85] R. Velicković-Radovanović *et al.*, « Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients », *Gen. Med.*, vol. 8, n° 1, p. 23-31, févr. 2011, doi: 10.1016/j.genm.2011.01.003.
- [86] N. Rančić M. Mikov, G. Paunović, V. Djordjević, M. Stojanović, T. Cvetković *et al.* « Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication », *Vojnosanit. Pregl.*, vol. 72, n° 9, p. 813-822, sept. 2015.
- [87] W. Peng, Y. Lin, H. Zhang, et K. Meng, « Effect of ABCB1 3435C>T Genetic Polymorphism on Pharmacokinetic Variables of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis », *Clin. Ther.*, vol. 42, n° 10, p. 2049-2065, oct. 2020, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.016.
- [88] P. Marquet, N. Djebli, et N. Picard, « Pharmacogénétique des médicaments immunosuppresseurs: Impact et intérêt clinique en transplantation », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 65, n° 6, p. 382-389, nov. 2007, doi: 10.1016/S0003-4509(07)74197-4.
- [89] AM. Schijvens F. Hesteren, E. Cornelissen, C. Bootsma-Robroeks, R. Brüggemann, D. Burgeret *et al.* « The potential impact of hematocrit correction on evaluation of tacrolimus target exposure in pediatric kidney transplant patients », *Pediatr. Nephrol.*, vol. 34, n° 3, p. 507-515, mars 2019, doi: 10.1007/s00467-018-4117-x.

- [90] A. Piletta-Zanin, A. De Mul, N. Rock, P. Lescuyer, C. F. Samer, et F. Rodieux, « Case Report: Low Hematocrit Leading to Tacrolimus Toxicity », *Front. Pharmacol.*, vol. 12, 2021, Consulté le: 15 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.717148>.
- [91] P. Zheng, Z. Yu, L. Li, S. Liu, Y. Lou, X. Hao et al. « Predicting Blood Concentration of Tacrolimus in Patients With Autoimmune Diseases Using Machine Learning Techniques Based on Real-World Evidence », *Front. Pharmacol.*, vol. 12, 2021, Consulté le: 15 juin 2022.[Enligne].Disponible,sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.727245>.
- [92] NW. Brown, C. Gonde, J. Adams, et JM. Tredger, « Low hematocrit and serum albumin concentrations underlie the overestimation of tacrolimus concentrations by microparticle enzyme immunoassay versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry », *Clin. Chem.*, vol. 51, n° 3, p. 586-592, mars 2005, doi: 10.1373/clinchem.2004.043950.
- [93] AL. Robles-Piedras, S. Romano-Moreno, I. Fuentes-Noriega, E. Mancilla-Urrea, EH. González-López, et A. Domínguez-Ramírez, « Relationship among changes in hematocrit, albumin and corticosteroid dose on the disposition of tacrolimus during the first six months following renal transplantation », *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, vol. 54, p. 30-32, 2011.
- [94] S. Tamura, A. Ohike, Y. Tokunaga, R. Ibuki, GL. Amidon, H. Sezaki et al. « Effect of Experimental Acute Renal and Hepatic Failure on Absorption of Tacrolimus in Rat Small Intestine », *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 19, n° 3, p. 190-197, janv. 2004, doi: 10.2133/dmpk.19.190.
- [95] Sandoz Canada Inc « Tacrolimus Cap Product Monograph.pdf ». [En ligne]2022 [Consulté,le15/06/2022].  
Disponible,sur:<https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Tacrolimus%20Cap%20Product%20Monograph.pdf>.
- [96] T. Asano, K. Nishimoto, et M. Hayakawa, « Increased tacrolimus trough levels in association with severe diarrhea, a case report », *Transplant. Proc.*, vol. 36, n° 7, p. 2096-2097, sept. 2004, doi: 10.1016/j.transproceed.2004.06.026.
- [97] I. Abushammala, « Tacrolimus and herbs interactions: a review », *Pharm.*, vol. 76, n° 10, p. 468-472, oct. 2021, doi: 10.1691/ph.2021.1684.
- [98] A. Huppertz, J. Bollmann, R. Behnisch, T. Bruckner, M. Zorn, J. Burhenneet al « Differential Effect of a Continental Breakfast on Tacrolimus Formulations With

- Different Release Characteristics », *Clin. Pharmacol. Drug Dev.*, vol. 10, n° 8, p. 899-907, août 2021, doi: 10.1002/cpdd.924.
- [99] S. Couderc, N. Picard « Le suivi thérapeutique pharmacologique » [En ligne]. 2017 [Consulté le 27/06/2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1173951/le-suivi-therapeutique>.
- [100] S. Labarde « Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique », [En ligne] 2015. Consulté le 28/06/2022 Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1009329/enjeux-du-suivi-therapeutique-pharmacologique>.
- [101] HAS « Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation ». [En ligne]. 2007 [Consulté le 27/06/2022]. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf)
- [102] EM. Scholten, S. Cremers, R. Schoemaker, A. Rawshani, E.Kan, J. Hartigh et al « AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients », *Kidney Int.*, vol. 67, n° 6, p. 2440-2447, juin 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00352.x.
- [103] H. Boxenbaum et M. Battle, « Effective half-life in clinical pharmacology », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 35, n° 8, p. 763-766, août 1995, doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04117.x.
- [104] EUPATI « Key Principles of Pharmacology: Introduction » [En ligne]. 2022 [Consulté le 14/07/2022] Disponible sur : <https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?id=357>.
- [105] D. Duchassaing, « Phase préanalytique en biochimie : processus de maîtrise de la qualité » [En ligne]. 2007 [Consulté le 14/07/2022] Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/61486/phase-preanalytique-en-biochimie-processus-de-mait>.
- [106] H. AOUIDATE « Le dosage des médicaments pour suivi thérapeutique : l'expérience du service de Pharmaco-Toxicologie du CHU Mohammed VI Marrakech ». [thèse] Marrakech, Université de Cadi Ayad, 2018.
- [107] G. M. Shenfield, « Therapeutic drug monitoring beyond 2000 », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 52 Suppl 1, p. 3S-4S, 2001, doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1003.x.
- [108] P. Marquet, A. Destère C. Monchaud, J. Rérolle M. Buchler, H.Mazouz « Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 60, n° 5, p. 611-622, mai 2021, doi: 10.1007/s40262-020-00959-y.

- [109] CNPM, « Principes des méthodes de dosage - notion de sensibilité et précision... » [En ligne]. 2022 [Consulté le 13/07/2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/41-principes-des-methodes-de-dosage-notion-de-sensibilite-et-precision>.
- [110] V. Upadhyay, V. Trivedi, G. Shah, M. Yadav, et PS. Shrivastav « Determination of mycophenolic acid in human plasma by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry - ScienceDirect » [En ligne]. 2013 [Consulté le 13/07/2022] Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177913000580>.
- [111] A. Yamoun, MA. Kerdoun, S. Benboudiaf, F. Bouchala, R. Belilita, E. Radjah « Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments antiépileptiques ». [En ligne]. 2022 [Consulté le 05/05/2022]. Disponible sur : <https://el-hakim.net/images/pdf-articles-mg/7%20Int%C3%A9r%C3%AAt%20du%20suivi%20th%C3%A9rapeutique%20pharmacologique.pdf>.
- [112] M. Kaltenbach et R. Vistelle « Principes généraux de l'adaptation de la posologie des médicaments ». [En ligne]. 1998 [Consulté le 28/06/2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/191860/principes-generaux-de-l-adaptation-de-la-posologie>.
- [113] P. Marquet et A. Rousseau, « [Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of anticancer agents] », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 95, n° 10, p. 903-909, oct. 2008, doi: 10.1684/bdc.2008.0725.
- [114] A. Rousseau et P. Marquet, « Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs », *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 16, n° 4, p. 253-262, août 2002, doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00086.x.
- [115] AH. Calvert *et al.*, « Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 7, n° 11, p. 1748-1756, nov. 1989, doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1748.
- [116] S. Bénézet, R. Guimbaud, E. Chatelut, C. Chevreau, R. Bugat, et P. Canal, « How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 8, n° 6, p. 607-609, juin 1997, doi: 10.1023/a:1008259009500.

- [117] W. Plunkett, S. Iacoboni, E. Estey, L. Danhauser, J. O. Liliemark, et M. J. Keating, « Pharmacologically directed ara-C therapy for refractory leukemia », *Semin. Oncol.*, vol. 12, n° 2 Suppl 3, p. 20-30, juin 1985.
- [118] R.-Z. Liu, Z.-R. Zhao, et C. S. H. Ng, « Statistical modelling for thoracic surgery using a nomogram based on logistic regression », *J. Thorac. Dis.*, vol. 8, n° 8, p. E731-736, août 2016, doi: 10.21037/jtd.2016.07.91.
- [119] Guillaume Bonnefois « Approche probabiliste d'adaptation posologique. Concrétisation en outil de santé mobile pour l'aide à la décision clinique du trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité ». [thèse], Université de Montréal, 2016.
- [120] H. Marouani, A. Zografidis, et A. Iliadis, « Kinetic nomograms assist individualization of drug regimens », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 50, n° 12, p. 773-779, déc. 2011, doi: 10.2165/11594000-000000000-00000.
- [121] F. Saint-Marcoux, « Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides = Pharmacokinetic and therapeutic drug monitoring of cyclosporine in organ transplantation », [En ligne]. 2004 Limoges, [Consulté le 28/06/2022]. Disponible sur : <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-14669>.
- [122] CNPM « Dosage des médicaments (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) » [En ligne]. 2022 [Consulté le 13/07/2022]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique>.
- [123] P. Marquet, « Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments » [En ligne]. 2008 [Consulté le 01/07/2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/177276/suivi-therapeutique-pharmacologique-pour-ladaptati>.
- [124] N. Ansermot, « DOSAGE SANGUIN D'IMMUNOSUPPRESSEURS : MISE AU POINT D'UNE METHODE D'ANALYSE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE ». [thèse] Genève, Université de Lausanne et Université de Genève, 2004.
- [125] M. Fakhoury, W. Zhao, et E. Jacqz-Aigrain, « Variabilité pharmacocinétique et monitoring du tacrolimus et du mycophénolate mofétil chez l'enfant transplanté rénal », p. 5.
- [126] M. Brunet, T. Gelder , A. Åsberg , V. Haufroid, D. Hesselink , L. Langman et al« Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therap » Therapeutic Drug

- Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report» [En ligne]. 2019 [Consulté le 14/05/2022] Disponible sur : <https://www.coindesk.com/tag/consensus-2019>.
- [127] J. Schiff, E. Cole, et M. Cantarovich, « Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, n° 2, p. 374-384, mars 2007, doi: 10.2215/CJN.03791106.
- [128] M. Brunet, T. Gelder , A. Åsberg , V. Haufroid, D. Hesselink , L. Langman et al« Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report », *Ther. Drug Monit.*, vol. 41, n° 3, p. 261-307, juin 2019, doi: 10.1097/FTD.0000000000000640.
- [129] B. Amira, « La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique Renal transplantation and immunosuppressive drugs: part of the clinical pharmacist in the therapeutic management », [En ligne]. 2022 [Consulté le 13/07/2022]. Disponible sur : [https://www.academia.edu/36261329/La\\_transplantation\\_r%C3%A9nale\\_et\\_les\\_immunosuppresseurs\\_place\\_du\\_pharmacien\\_clinicien\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_th%C3%A9rapeutique\\_Renal\\_transplantation\\_and\\_immunosuppressive\\_drugs\\_part\\_of\\_the\\_clinical\\_pharmacian\\_in\\_the\\_therapeutic\\_management](https://www.academia.edu/36261329/La_transplantation_r%C3%A9nale_et_les_immunosuppresseurs_place_du_pharmacien_clinicien_dans_la_prise_en_charge_th%C3%A9rapeutique_Renal_transplantation_and_immunosuppressive_drugs_part_of_the_clinical_pharmacian_in_the_therapeutic_management).
- [130] P. Corteel, « Caractéristiques immuno-analytiques du dosage sanguin du tacrolimus », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, n° 2, p. 144-147, avr. 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2012.10.007.
- [131] IS. Westley, PJ. Taylor, P. Salm, et RG. Morris, « Cloned enzyme donor immunoassay tacrolimus assay compared with high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and microparticle enzyme immunoassay in liver and renal transplant recipients », *Ther. Drug Monit.*, vol. 29, n° 5, p. 584-591, oct. 2007, doi: 10.1097/FTD.0b013e31811f25df.
- [132] B. G. Keevil, S. J. McCann, D. P. Cooper, et M. R. Morris, « Evaluation of a rapid micro-scale assay for tacrolimus by liquid chromatography-tandem mass spectrometry », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 39, n° Pt 5, p. 487-492, sept. 2002, doi: 10.1258/000456302320314502.
- [133] KH. BENKALI, « Etudes pharmacocinétique et pharmacogénétique du tacrolimus et mise au point d'une technique de recherche de biomarqueurs urinaires pour le diagnostic précoce du dysfonctionnement du greffon rénal » [thèse], ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé FACULTE de Médecine, Limoge, 2008.

- [134] CHUV, « Suivi thérapeutique (TDM) ». [En ligne]. 2019 [Consulté le 13/07/2022]. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/pcl/pcl-home/prestations/suivi-therapeutique-tdm>.
- [135] S. Alghanem, M. Soliman, A. Alibrahim, O. Gheith, A. Kenawy, et A. Awad, « Monitoring Tacrolimus Trough Concentrations During the First Year After Kidney Transplantation: A National Retrospective Cohort Study », *Front. Pharmacol.*, vol. 11, p. 566638, nov. 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.566638.
- [136] A. TOPANOU, J. R. KLOTUE, F. ADOUNKPE, et K. DRAMANE, « Identification du coefficient de proportionnalité entre le taux d'hémoglobine et la mesure de l'hématocrite dans les départements de sud de la république du Bénin », *Actes Colloq. Sci. Cult. Technol. UAC-Bénin*, vol. Colloque 3 Vol. 5, p. 95-101, déc. 2012.
- [137] GT. Kiya et FM. Zewudie, « Comparison of three-fold converted hematocrit and micro-hematocrit in pregnant women », *PLOS ONE*, vol. 14, n° 8, p. e0220740, août 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0220740.
- [138] VITIN. J et DJOSSOU. J, « Détermination d'un coefficient de proportionnalité entre le taux de l'hémoglobine et la mesure de l'hématocrite dans les départements de l'Atlantique, du Mono et du Zou », abomey-calavi : Ecole polytechnique d'abomey-calavi ;, 2000.
- [139] K. Gélase ATIIOGBE et A. C. Mirabelle GBEDEVI, « Identification du coefficient de proportionnalité entre le taux de l'hémoglobine et la mesure de l'hématocrite dans les pathologies les plus dominantes en République du Bénin chez les personnes âgées de 0 à 18 ans », Ecole polytechnique d'abomey-calavi, 2007.
- [140] M. Tuğcu, « Increased Tacrolimus Levels After Administration of Ciprofloxacin to a Patient with Renal Transplant », *Turk. Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 25, mars 2016, doi: 10.5262/tndt.2016.42.
- [141] RL. Page, PM. Klem, et C. Rogers, « Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy », *Ann. Pharmacother.*, vol. 39, n° 6, p. 1109-1113, juin 2005, doi: 10.1345/aph.1E399.
- [142] HUG « Interactions médicamenteuses possibles PROGRAF ». [En ligne]. 2019 [Consulté le 21/06/2022]. Disponible sur: [https://csfe.hug.ch/sites/csfe/files/annexes/interaction\\_tac\\_parent\\_1\\_crs\\_final\\_fr\\_0.pdf](https://csfe.hug.ch/sites/csfe/files/annexes/interaction_tac_parent_1_crs_final_fr_0.pdf).
- [143] W. Zhao, V. Baudouin, M. Fakhoury, T. Storme, G. Deschênes, et E. Jacqz-Aigrain, « Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and amlodipine in a renal transplant child », *Transplantation*, vol. 93, n° 7, p. e29-30, avr. 2012, doi: 10.1097/TP.0b013e318249b180.

- [144] MB. Sassi, E. Gaies, I. Salouage, S. Trabelsi, M. Lakhali, et A. Klouz, « Involvement of CYP 3A5 In the Interaction Between Tacrolimus and Nicardipine: A Case Report », *Curr. Drug Saf.*, vol. 10, n° 3, p. 254-256, 2015, doi: 10.2174/1574886310666150512105459.
- [145] S. Aktürk, ZK. Çelebi, Ş. Erdoğan, AG. Kanmaz, T. Yüce Ş. Şengül et al. « Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels ». *Transplant Proc.*, vol. 47, no 5, p. 1442-1444, juin 2015, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.041.
- [146] D. Liu, V. Lee, P. Lam, et D. Lam, « Acyclovir-induced nephrotoxicity in a patient with acute retinal necrosis », *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi*, vol. 13, n° 2, p. 155-156, avr. 2007.
- [147] SR. Katari, M. Magnone, R. Shapiro, M. Jordan, V. Scantlebury, C. Vivas et al « Tacrolimus Nephrotoxicity After Renal Transplantation », *Transplant. Proc.*, vol. 29, n° 1-2, p. 311, 1997.
- [148] E. Størset, N. Holford, K. Midtvedt, S. Bremer, S. Bergan, et A. Åsberg, « Importance of hematocrit for a tacrolimus target concentration strategy », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 70, n° 1, p. 65-77, janv. 2014, doi: 10.1007/s00228-013-1584-7.
- [149] K. Sato, N. Amada, T. Sato, S. Miura, Y. Ohashi, S. Sekiguchi et al. « Severe elevations of FK506 blood concentration due to diarrhea in renal transplant recipients », *Clin. Transplant.*, vol. 18, n° 5, p. 585-590, oct. 2004, doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00232.x.
- [150] AF. Waring, « Psoas Syndrome and Gut Health », *Nutritional Therapist, Tavistock, Devon and the South West - Fiona Waring*, [En ligne]. 2019 [consulté le 24/06/2022]. Disponible sur : <https://www.fionawaring.com/recent-articles/psoas-syndrome-and-gut-health>.
- [151] HÉLÈNE LORD-DUBÉ « Hématologie » Montréal : Décarie éditeur, 1993.
- [152] HD. Langtry, A Markham, « Fluvastatin: a review of its use in lipid disorders », *Drugs*, vol. 57, n° 4, avr. 1999, doi: 10.2165/00003495-199957040-00009.
- [153] I. Bekersky, D. Dressler, et Q. A. Mekki, « Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 41, n° 2, p. 176-182, févr. 2001, doi: 10.1177/00912700122009999.
- [154] C. Moreau, D. Debray, M.-A. Lorient, A. M. Taburet, et V. Furlan, « Interaction between tacrolimus and omeprazole in a pediatric liver transplant recipient », *Transplantation*, vol. 81, n° 3, p. 487-488, févr. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000194861.59543.b9.
- [155] CK. Imamura, K. Furuhata, S. Okamoto, et Y. Tanigawara, « Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered

- with voriconazole », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 56, n° 4, p. 408-413, avr. 2016, doi: 10.1002/jcph.605.
- [156] K. Takahashi, I. Yano, Y. Fukuhara, T. Katsura, T. Takahashi, N. Ito et al. « Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient », *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 22, n° 6, p. 441-444, déc. 2007, doi: 10.2133/dmpk.22.441.
- [157] L. Elens, R. Schaik, N. Panin, M. Meyer, P. Wallemacq, D. Lisonet al. « Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients », *Pharmacogenomics*, vol. 12, n° 10, p. 1383-1396, oct. 2011, doi: 10.2217/pgs.11.90.
- [158] EL Elens, R. Bouamar, DA. Hesselink, V. Haufroid, I. Heide, T. Gelder et al. « A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients », *Clin. Chem.*, vol. 57, n° 11, nov. 2011, doi: 10.1373/clinchem.2011.165613.
- [159] A. Radzevičienė, P. Marquet, R. Maslauskienė, R. Vaičiūnienė, E. Kaduševičius, et E. Stankevičius, « Analyses of AUC(0–12) and C0 Compliances within Therapeutic Ranges in Kidney Recipients Receiving Cyclosporine or Tacrolimus », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 12, p. 3903, déc. 2020, doi: 10.3390/jcm9123903.
- [160] M. Prabhu, A. Karopadi, S. Subhramanyam, BHS. Pai, et KS. Nayak, « Tacrolimus therapeutic drug monitoring and correlation with clinical events – A single-center prospective study », *Indian J. Transplant.*, vol. 15, n° 3, p. 227, janv. 2021, doi: 10.4103/ijot.ijot\_100\_20.
- [161] C. Monchaud, A. Bonneau, et F. Lemaître, « Le suivi des patients greffés », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 605, p. 26-30, avr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.007.
- [162] P. Marquet, « Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments » [En ligne]. 2008 [Consulté le 13/05/2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/177276/suivi-therapeutique-pharmacologique-pour-ladaptati>.
- [163] Fujisawa Healthcare, « PROGRAF » [En ligne]. 2004 [Consulté le 12/072022]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/50708slr021,50709slr013\\_prograf\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/50708slr021,50709slr013_prograf_lbl.pdf).
- [164] C. Riff, J. Debord, C. Monchaud, P. Marquet, et J. Woillard, « Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for 2 tacrolimus formulations in adult liver

transplant patients », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 85, n° 8, p. 1740-1750, août 2019, doi: 10.1111/bcp.13960.

[165] DL. Paterson et N. Singh, « Interactions Between Tacrolimus and Antimicrobial Agents », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 25, n° 6, p. 1430-1440, déc. 1997, doi: 10.1086/516138.

[166] J. He, Y. Yu, C. Yin, H. Liu, H. Zou, J. Ma et al. « Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review », *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 45, no 2, p. 264-269, 2020, doi: 10.1111/jcpt.13075.

# **ANNEXES**

<b>Recommandé</b>	Vancomycine, téicoplanine	Toxicité rénale, impact important de la fonction rénale sur la concentration.
	-Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine) -Antipsychotique (clozapine, olanzapine). Antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque,).	Phénytoïne : métabolisme saturable, pas de lien entre dose et concentration, marge thérapeutique étroite. Autres psychotropes : l'intérêt du STP a été démontré par des essais cliniques randomisés.
	Théophylline	Index thérapeutique faible, forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique, beaucoup d'interactions médicamenteuses.
	Ribavirine, saquinavir, efavirenz, indinavir, lopinavir, atazanavir.	Forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et beaucoup d'IM.
	- Isoniazide, voriconazole, posaconazol.	Marge thérapeutique étroite, impact possible du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique, forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique.
	- Certains anticancéreux : Méthotrexate, carboplatine, inhibiteurs de tyrosine	Contrôle de la toxicité par des mesures correctives dépendantes de la concentration ou par une

	kinase.	adaptation personnalisée de la posologie.
<b>Sans intérêt</b>	Antidiabétiques oraux	Mesure de la glycémie généralement suffisante.
	Anticoagulants oraux : Les anti-vitamine K	Mesure de l'International Normalized Ratio (INR) généralement suffisante.
	La plupart des antihypertenseurs	Mesure de la pression artérielle suffisante.
	Antalgiques	Adaptation de la posologie à l'aide d'échelles visuelles analogiques (EVA).
	Diurétiques	Ionogramme / pression artérielle suffisants.
	- Certains psychotropes : Vigabatrine, agomélatine, la plupart des benzodiazépines.	Intervalle thérapeutique mal défini ou absence de lien entre concentration et efficacité / toxicité.

**Annexe 1 : suite du tableau V (médicaments soumis au suivi thérapeutique pharmacologique)**

**Annexe 2 :****Valeurs biologiques usuelles**

<b>Analyse</b>	<b>Valeurs de référence</b>	<b>Unité</b>
Glycémie	0.7 – 1.1	g/l
Urémie	0.1 – 0.5	g/l
Créatininémie	6.0 – 13.0	mg/l
Albuminémie	35.0 - 52	g/l
ASAT (TGO)	0.0 – 40.0	UI/l
ALAT (TGP)	0.0 – 41.0	UI/l
PAL	40.0 – 129.0	UI/l
Protéinurie des 24h	0.0 - 0.15	g/24h

**Annexe 3 :**

**Numération Formule Sanguine**

<b>Analyse</b>	<b>Valeurs de référence</b>	<b>Unité</b>
Globules rouges	4.00 – 5.80	[10 <sup>6</sup> /uL]
Globules blanc	4.00 – 10.00	[10 <sup>3</sup> /uL]
Lymphocytes	1.40 – 4.0	[10 <sup>3</sup> /uL]
Hémoglobine	12.0 – 17.0	g/dL
Hématocrite	35.0 – 54.0	%

## Annexe 4 :

### Performances du dosage

**Sensibilité :** Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir un seuil de détection  $\leq 1,5$  ng/ml, soit un seuil inférieur au domaine de mesure du dosage ARCHITECT Tacrolimus. Le seuil de détection du dosage ARCHITECT Tacrolimus, défini comme étant égal à la concentration à 2 écarts-types au-dessus de la calibration A ARCHITECT Tacrolimus (0 ng/ml) a été calculé comme étant égal à 0,3 ng/ml avec un intervalle de confiance à 95 % (sur la base d'une étude avec  $n = 24$  séries, 10 répliques du calibrateur A et 4 répliques du calibrateur B par série).

**Sensibilité fonctionnelle :** Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir une sensibilité fonctionnelle  $\leq 2$  ng/ml.

**Reproductibilité :** Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir une reproductibilité  $\leq 10$  % (CV total).

### Spécificité :

Une étude a été effectuée avec le dosage ARCHITECT Tacrolimus sur la base du document EP7-A2 du CLSI. Des aliquotes d'échantillons de sang total ont été surchargés avec du tacrolimus, avec des valeurs cibles comprises entre 5 et 22 ng/ml. Ces échantillons ont été surchargés avec des solutions de substances susceptibles de provoquer une réactivité croisée (les principaux métabolites du tacrolimus ainsi que d'autres médicaments généralement administrés avec le tacrolimus).

Pourcentages des réactivités croisées en fonction des métabolites.

	Réactivités croisées (%)
M-I (13-Odemethyltacrolimus)	8
M-II (31-Odemethyltacrolimus)	94
M-III (15-Odemethyltacrolimus)	4
M-IV (12 hydroxytacrolimus)	8

**Annexe 5 :**

**Centre Hospitalo-universitaire NEDIR MOHAMED – TIZI OUZOU**

**Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale**

**Fiche de suivi thérapeutique :**

**N° de fiche : ....**

**Identification du patient :**

Nom : .....

Prénom : .....

Genre : Homme  Femme

Age : .....

Adresse : .....

Antécédents : .....

**Renseignements médicaux :**

-Transplantation :

Date de greffe : .....	Nature de greffe : .....
Délai post greffe : .....	Néphropathie initiale : .....
Risque immunologique : élevé <input type="checkbox"/>	faible <input type="checkbox"/>

-Pathologies associées : Diabète : oui  Non

Autres pathologies : .....

-Traitements immunosuppresseurs :

Date de début du traitement : .....

Médicament	posologie
-	-
-	-
-	-

-Traitements associés : - .....

- .....

-Motif de la demande : .....

-Facteurs de variabilités : .....

-Informations complémentaires : .....

**Bilan biologique :**

**-Bilan rénal :** urée : .....

**-NFS :** GB : .....

créatinine : .....

HB : .....

Date : / /

**Annexe 6 :**

**Centre Hospitalo-universitaire Nedir Mohamed – Tizi ousou  
Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale**

**Fiche de l'adaptation posologique :**

**N° de**

**fiche :**

**Identification du patient :**

Nom : .....

Prénom : .....

Genre : Homme

Femme

Age : .....

Adresse : .....

**Renseignements médicaux :**

Diabétique : Oui

Non

Médicament :

Spécialité :

Forme :

dosage :

Date de début de traitement :

Voie d'administration :

Nombre de prise par jour :

Traitement immunosuppresseur associe :

Médicament	posologie
-	-
-	-
-	-

**Contexte général de la demande :**

Motif de la demande :

Informations complémentaires :

**Information sur les prélèvements :**

Heure de prise de médicament :

Date de prélèvement :

Méthode de dosage :

Heures de prélèvements : T0=

concentrations sanguines : C0=

T1=

C1=

T3=

C3=

## Information sur la demande

### Informations concernant l'indication

Indication **Transplantation rénale**  
Date 10/03/2021

### Informations sur les traitements

Médicament **Tacrolimus**  
Spécialité **Générique Prograf**  
Nombre de prises par jour **Dose 1 : 1 mg**  
**Dose 2 : 0.5 mg**  
Voie d'administration/forme **comprimé/gélule**  
Autre(s) traitement(s) **MMF, Corticoïdes**

### Contexte général de la demande

Motif de la demande **Suivi systématique**  
Informations complémentaires

### Information sur les prélèvements

Heure de prise du médicament 09:00  
Date de prélèvement 18/05/2022  
Méthode de dosage **CMIA**

Temps depuis la dose (temps optimal)	Heure de prélèvement réelle	Concentration
0 min (0 min)	08:35	5.2 µg/l
75 min (60 min)	10:15	6.2 µg/l
172 min (180 min)	11:52	7.5 µg/l

## Résultats

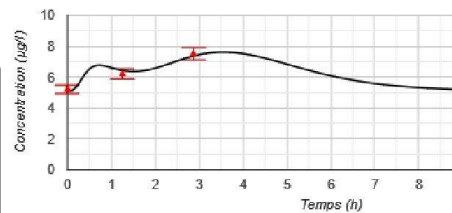
Délai post greffe/1ere administration d'IS 434 Jour(s)  
Taux résiduel estimé par méthode Bayésienne 5,1 µg/l  
C max estimée par méthode Bayésienne 7,6 µg/l

AUC (0-12h) estimée par méthode Bayésienne 72,7 h.µg/l

1- Cible de C0 µg/l	2- AUCs cibles correspondantes h.µg/l	3- Doses recommandées pour ces cibles
3 - 7	75 - 130	1 - 2 mg
5 - 10	100 - 170	1,5 - 2,5 mg
8 - 12	140 - 200	2 - 3 mg

Nombre de prises par jour 2

Posologie actuelle (par prise) 1 mg



Résultats validés par : M CHASTAGNER Dorian

19/05/2022

Attention: nous ne pouvons pas prendre en compte la différence de posologie entre matin et soir. En effet, l'adaptation de posologie suppose une dose constante prise à un intervalle constant (état stable). L'adaptation a donc été réalisée à partir d'une posologie de 1mg, 2 fois par jour. L'AUC calculée et la dose proposée vous sont donc rendues sous réserve.

## Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est indispensable en transplantation rénale en raison de sa marge thérapeutique étroite, d'une variabilité inter et intra individuelle importante, la pluralité de ses effets indésirables notamment la néphrotoxicité et la difficulté d'adapter la posologie du médicament durant la première année post greffe. Le STP se basant classiquement sur la mesure des concentrations résiduelles a montré une incohérence avec l'exposition réelle au tacrolimus comparé aux résultats obtenus par l'estimation de l'AUC<sub>0-12</sub> qui reflète mieux cette dernière.

Notre étude a pour objectif la réalisation du STP et l'adaptation posologique du tacrolimus chez les transplantés rénaux par méthode Bayésienne permettant une meilleure estimation des paramètres pharmacocinétiques (AUC<sub>0-12</sub>) à l'aide d'un nombre limité de prélèvements sanguins. Ceci afin de contribuer à une meilleure prise en charge des patients.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée durant une période de 4 mois, sur un échantillon de 25 patients greffés rénaux et suivis au niveau du service de NEPHROLOGIE et du service de TOXICOLOGIE du CHU de TIZI OUZOU.

Les résultats de ce suivi basé sur l'estimation de l'AUC<sub>0-12</sub> par la méthode Bayésienne ont montré la non corrélation entre la C<sub>0</sub> et l'AUC<sub>0-12</sub> et que cette dernière est le meilleur reflet de l'exposition réelle au tacrolimus que la C<sub>0</sub>. En outre, la connaissance et la bonne maîtrise des paramètres susceptibles d'influencer la pharmacocinétique permettrait d'individualiser l'adaptation de sa posologie et d'atteindre plus précocement les concentrations cibles.

**Mots clés :** transplantation rénale, tacrolimus, suivi thérapeutique pharmacologique (STP), estimation Bayésienne, C<sub>0</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, facteurs modifiants.

## Abstract

Therapeutic pharmacological monitoring of tacrolimus is essential in renal transplantation because of its narrow therapeutic range, significant inter- and intra-individual variability, the plurality of its adverse effects, particularly nephrotoxicity, and the difficulty of adapting the dosage of the drug during the first year after transplantation. The STP classically based on the measurement of residual concentrations showed an inconsistency with the real exposure to tacrolimus compared to the results obtained by the estimation of the AUC<sub>0-12</sub> which better reflects the latter.

The objective of our study is to perform PTS and dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients by Bayesian method allowing a better estimation of pharmacokinetic parameters (AUC<sub>0-12</sub>) with a limited number of blood samples. This is to contribute to a better management of the patients.

It is a prospective study carried out during a period of 4 months, on a sample of 25 renal transplant patients followed at the level of the service of NEPHROLOGY and the service of TOXICOLOGY of the CHU of TIZI OUZOU.

The results of this follow-up based on the estimation of the AUC<sub>0-12</sub> by the Bayesian method showed the non correlation between the C<sub>0</sub> and the AUC<sub>0-12</sub> and that the latter is the better reflection of the real exposure to tacrolimus than the C<sub>0</sub>. In addition, the knowledge and the good control of the parameters likely to influence the pharmacokinetics would make it possible to individualize the adaptation of its dosage and to reach the target concentrations earlier.

**Key words:** renal transplantation, tacrolimus, therapeutic pharmacological follow-up (STP), Bayesian estimation, C<sub>0</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, modifying factors.