

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو



٢٠١٨

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE:

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 01 JUILLET 2018

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

Thème:

**Suivi thérapeutique et pharmacologique du
tacrolimus chez les greffés rénaux au C.H.U
Tizi Ouzou**

Réalisé par:

NEKKAR Tinhinan

KENDEL Ahlem

BOUDJELLIL Chahinez

Promotrice : Dr Kaci L

Co-promotrice : Dr Badaoui L

Membres du jury :

Dr. MEKACHER L.R	MCB	Faculté de Médecine	UMMTO	Président de jury
Dr. BELAZOUGUI O	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr. KACI L	ASSISTANTE	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr. BADAOUIL	MCB	Faculté de Médecine	UMMTO	Co-promotrice

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2017/2018

Dédicaces

A ma chère mère,

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. 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. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime très fort ma maman chérie.

*A ma sœur, **NUMIDA***

*A mon frère, **MEZIANE***

Je vous remercie d'être toujours présents pour moi, et de n'avoir cessé d'être pour moi l'exemple de persévérance, de courage et de générosité.

Merci de m'avoir toujours soutenu, entouré et motivé sans cesse à devenir meilleure. Je vous aime beaucoup.

*A mes petites princesses, **INES** et **DACINE**, les plus adorables des nièces.*

*A mon trinôme et meilleures amies, **AHEM** et **CHAHINEZ**. Je vous remercie pour votre sérieux, votre patience et votre enthousiasme dans la réalisation de ce travail. Je vous aime.*

*A **ABDOU, MIMI, SOUMIA, LINDA, HAYET, MERIEM, MAMINE**. En souvenir des agréables moments partagés ensemble et pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent. Je vous dédie ce travail et vous remercie profondément pour tout le soutien et l'aide que vous m'avez apporté.*

A toute ma famille, mes proches et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

TINA

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents :

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon père **BOUDJELLIL Mahmoud (Hamid)**, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*Ma très chère mère **TOUMI Djamila**, j'aimerais toujours te remercier pour tous ce que tu as fais jusqu'à notre jours là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfant. 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.*

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

*Mes sœurs **Cylia** et **Samah**, En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral.*

*Mes frères **Abderrahmane** et **Abdallah** qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*Mon trinome **KENDEL Ahlem** et **NEKKAR Tinhinan** et leur familles Vous etes les meilleures camarades au monde.*

My Soulmate, tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur

*Mes amies **Mimi**, **Soumia**, **Linda**, **Hayat**, **Meriem M**, **Mina**, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A toute ma famille et mes proches qui j'ai omis de les citer.

CHAHINEZ

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A mes chers parents :

*A ma chère mère **GHARBI HAYAT***

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

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

*Au premier homme de ma vie, mon père **KENDEL RABAH***

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. Aussi fière d'y appartenir, aussi déterminée à en être digne.

*A ma chère petite sœur **NESRINE***

Merci énormément pour ton amour et ton soutien moral plus que précieux, merci pour ton grand cœur, toutes tes qualités qui seraient trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi magique sans ton présence et ton amour. Je t'aime de tout mon cœur.

*A mon trinôme, **BOUDJELLIL Chahinez** et **NEKKAR Tinhinan***

Vous êtes les meilleurs des amis, je vous adore mes deux bouts de sucre.

A mes proches chacun par son nom,

***Mon âme**, Assia, Soumia, Meriem, Linda, Leïla, Meriem.M et Hayat. En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé. Vous êtes pour moi mes meilleurs sur qui je peux compter.*

A toute ma famille.

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

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

AHEM

Remerciements

*Nous remercions vivement **Dr.KACI.L** assistante en Toxicologie, pour son accueil cordial, son encadrement, sa grande disponibilité ainsi que pour ses nombreux conseils aussi bien pratiques que scientifiques tout au long de ce projet et surtout pour son talent de responsable qui nous a beaucoup influencé et impressionné pour la vie. Merci infiniment pour tout le temps que vous nous avez consacré, vous étiez un exemple pour nous, grâce à vous après dieu, notre travail a vu le jour.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Dr.BADAOUI.L**, notre co-promotrice, maître de conférences B en néphrologie pour son excellente aide scientifique dans la réalisation de ce travail, ses conseils et son chaleureux accueil.*

*A **Dr.MEKACHER.L.R**, maître de conférences B en Toxicologie, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire. Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.*

*A **Dr.BELAZOUGUI.O**, maître assistante en Toxicologie, nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail. Nous vous remercions également pour votre aide et vos conseils toujours pertinents.*

*A **Dr.DAHMANI D**, chef de service du laboratoire de biochimie, nous vous remercions pour votre aide, votre disponibilité et votre chaleureux accueil.*

*A **Dr.MOUSSI**, assistante en Néphrologie, nous vous remercions de nous avoir honorées par votre présence en tant qu'invité d'honneur ainsi que pour votre sympathie et votre aide.*

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

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	ii
Liste des tableaux.....	iii
Liste des figures.....	iv
Liste des graphes.....	v
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : Généralité sur la transplantation rénale	
1. Généralité.....	4
2. Exigences de la transplantation rénale.....	5
3. Les critères immunologiques pour la sélection d'un receveur.....	6
4. Transplantation et rejets.....	6
4.1. Le rejet de greffe hyper aigu.....	7
4.2. Le rejet de greffe aigu.....	7
4.3. Le rejet de greffe chronique.....	8
5. Mécanisme de la réaction allogénique.....	8
6. Les risques et les complications encourus après la transplantation rénale.....	9
CHAPITRE II : Prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal	
1. Surveillance médicale du patient transplanté rénal.....	12
1.1. Durant les trois premiers mois.....	12
1.2. Au-delà du troisième mois.....	13
2. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale.....	13
2.1. Généralité.....	13
2.2. Classification.....	14
2.2.1. Traitements de la phase d'induction.....	14
2.2.2. Traitements d'entretien.....	18
2.3. Effets indésirables.....	19
2.4. Toxicité des immunosuppresseurs.....	20
2.5. Interactions médicamenteuses.....	22
2.6. Disponibilité des immunosuppresseurs au niveau du CHU TIZI OUZOU.....	23

CHAPITRE III: Le tacrolimus

1. Généralités et définition	24
2. Propriétés physico-chimiques	24
3. Renseignements généraux et présentations galéniques	25
4. Pharmacocinétique	26
5. Pharmacodynamique	29
6. Posologies et mode d'administration	30
7. Précautions d'emploi et mise en garde	31
8. Contre indications	32
9. Fertilité et grossesse	32
10. Néphrotoxicité du tacrolimus	33
11. Effets indésirables	36
12. Interactions médicamenteuses	37

CHAPITRE IV: Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus

1. Définition du suivi thérapeutique pharmacologique	43
2. Intérêt du STP	43
3. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus	44
3.1.Justification du suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus.....	44
3.2.Adaptation de la posologie	45
3.3.Marge thérapeutique.....	45
3.4.Dosage du tacrolimus	46
4. Protocole du suivi thérapeutique du tacrolimus	46
4.1.Phase préanalytique.....	46
4.2.Phase analytique.....	47
4.2.1. Phase de prétraitement.....	47
4.2.2. Techniques immunologiques	48
4.2.3. Techniques chromatographiques	49

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I: Matériel et méthode

1. Type d'étude et population étudiée	52
2. Recueil des informations	52
3. Analyse statistique	52

4. Paramètres étudiés	53
5. Modalités d'échantillonnage	56
6. Techniques de dosage	56

CHAPITRE II: Résultats

1. Description de la population étudiée	67
1.1.Caractéristiques générales de la population.....	67
1.2.Caractéristiques cliniques et biologiques.....	69
2. Suivi thérapeutique et biologique	71
2.1.Suivi thérapeutique du tacrolimus	72
2.1.1. Etude des profils des patients.....	72
2.1.2. Etude des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales.....	73
2.1.3. Etude de toutes les concentrations sanguines résiduelles observées du tacrolimus	74
2.1.4. Etude de la variation des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus en fonction de la variabilité individuelle.....	75
2.1.5. Etude de la corrélation entre la posologie et la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus.....	83
2.2. Suivi biologique de la fonction rénale des patients greffés traités par le tacrolimus	84
2.3. Etude de la corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus et le DFG.....	92
2.4.Suivi biologique de la fonction hépatique des patients greffés traités par le tacrolimus	93
2.5.Etude des cas particuliers.....	96
2.5.1. Cas de rejet.....	96
2.5.2. Cas de toxicité.....	98
2.5.3. Cas de grossesse.....	99

CHAPITRE III : Discussion	102
--	-----

CONCLUSION	112
-------------------------	-----

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

- Ac** : Anticorps.
- ACMIA** : Antibody Conjugated Magnetic Immunoassay.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- AINS** : Anti inflammatoires non stéroïdiens.
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AP-1** : Activating Protein 1.
- ASAT** : Aspartate aminotransférase.
- AT** : Atrophie tubulaire.
- ATG** : Anti-thymocyte globulin.
- AUC** : Area under curve.
- BCG** : Bacille de Calmette et Guérin.
- BK** : Bacilles de Kokh.
- C0** : Concentration résiduelle.
- C3** : Composant du complément.
- CD25** : Cluster de différenciation 25.
- CD3** : Cluster de différenciation 3.
- CD4** : Cluster de différenciation 4.
- CD80** : Cluster de différenciation 80.
- CD86** : Cluster de différenciation 86.
- CEDIA** : Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay.
- CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité.
- CMIA** : Chemiluminescence Microparticle ImmunoAssay.
- CPA** : Cellule présentatrice d'antigène.
- CPR** : Rouge de chlorophénol.
- CPRG** : Rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside.
- CsA** : Cyclosporine A.
- CTLA4** : Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4.
- CYP3A4** : Cytochrome P3A4.
- DFG** : Débit de filtration glomérulaire.
- DTP** : diphtérie, tétanos et la poliomyélite.

ECG : Electrocardiographie.

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique.

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

EMIT : Enzyme multiplied immunoassay Technique.

FI/AT : Fibrose Interstitielle/Atrophie Tubulaire.

FIA : Fluorescent Immunoassay.

FKBP : FK binding protein.

FPIA : fluorescence polarisation immunoassay.

G6PDH : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

GBPM : Héparine bas poids moléculaire.

GVHD : Graft versus host disease.

HbA1c : Hémoglobine glyquée.

HLA : Human leukocyte antigen.

HLA DR : Human Leukocyte Antigen – antigen D Related.

HNF : Héparines non fractionnées.

HPLC/UV : Chromatographie liquide haute performance couplée à la détection ultraviolet.

HTA : Hypertension artérielle.

IC50 : Concentration inhibitrice médiane.

ICN : inhibiteurs de la calcineurine.

IgM : Immunoglobulines M.

IL2 : Interleukine 2.

IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase.

INF- γ : Interféron- γ .

IR : Insuffisance rénale.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IS : Immunosuppresseurs.

JAK3 : Janus kinase 3.

LC/MS : Chromatographie liquide à haute pression couplée à la spectrométrie de masse.

LC-MS/MS : Chromatographie liquide à haute pression couplée à la spectrométrie de masse tandem.

LC-UV : Chromatographie liquide couplée à la détection ultraviolet.

LLE : Extraction liquide liquide.

MAP-kinase : Mitogen-activated protein kinase.

MAT : Microangiopathies thrombotiques.

MDRD : Modification of diet in renal disease.

MEIA : Microparticle Enzyme-linked ImmunoAssay.

MES : Acide 2-(N-morpholino)éthanosulfonique

MPA : Acide mycophenolique.

MUP : Protéines urinaires majeures.

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

NFAT : Nuclear factor of T-cell.

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B.

OATP : Organics Anions Transporting Polypeptide.

OKT3 : Muromonab-CD3.

PAL : Phosphatase alcaline.

P-gp : Glycoprotéine P.

PI3 kinase : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase.

PRES : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome.

PXR : Pregnane X receptor.

RIA : Radio immunoassay.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

SPE : Extraction en phase solide.

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique.

TAC : Tacrolimus.

TCR : T cell receptor.

TGF β : Transforming growth factor β .

TNF α : Tumor necrosis factor α .

URL : Unités relatives de lumière.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets indésirables des principaux immunosuppresseurs.....	19
Tableau 2 : Disponibilité des immunosuppresseurs au niveau du CHU Tizi Ouzou.....	23
Tableau 3 : Propriétés galéniques du tacrolimus.....	25
Tableau 4 : Formes galéniques, posologiques et la disponibilité du tacrolimus.....	25
Tableau 5 : Métabolites du tacrolimus.....	27
Tableau 6 : Posologies recommandées du tacrolimus oral chez les transplantés rénaux.....	31
Tableau 7 : Médicaments augmentant la concentration sanguine du tacrolimus.	37
Tableau 8 : Médicaments diminuant la concentration sanguine du tacrolimus.....	39
Tableau 9 : Médicaments possédant une néphrotoxicité additive, un risque infectieux et majorant le risque de l'hyperkaliémie et l'immunosuppression excessive.....	40
Tableau 10 : Principales techniques immunologiques pour le dosage du tacrolimus.....	48
Tableau 11 : Normes et fréquences de dosage du tacrolimus.....	53
Tableau 12 : Normes et fréquences de dosage des paramètres biochimiques de la fonction rénale.....	54
Tableau 13 : Interprétation du DFG.....	55
Tableau 14 : Normes et fréquences de dosage des paramètres biochimique de la fonction hépatique.....	55
Tableau 15 : Procédure du prétraitement.....	62
Tableau 16 : Concentrations du tacrolimus des calibrateurs.....	64
Tableau 17 : Performances du dosage ARCHITECT Tacrolimus.....	65
Tableau 18 : Pourcentages des réactivités croisés en fonction des métabolites.....	65
Tableau 19 : Techniques de dosage des paramètres biologiques sur ARCHITECT plus ci4100.....	66
Tableau 20 : Répartition des patients en fonction du délai post-greffe.....	67
Tableau 21 : Répartition des patients selon l'origine	67
Tableau 22 : Détermination de la néphropathie causale.....	69
Tableau 23 : Nombre de prélèvements en fonction du délai post-greffe.....	71
Tableau 24 : Paramètres de distribution des tacrolémies (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.....	74
Tableau 25 : Pourcentages des sous-dosages, surdosages et toxicité (de 0 à 6 semaines post greffe).....	75

Tableau 26 : Pourcentages des sous-dosages, surdosages et toxicité (au-delà de 6 semaines post greffe).....	75
Tableau 27 : Paramètres de distribution de la créatinémie (1er quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.....	86
Tableau 28 : Paramètres de distribution du DFG (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.....	88
Tableau 29 : Paramètres de distribution de l'urémie (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.....	90
Tableau 30 : Paramètres de distribution de l'uricémie (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.....	92

Liste des figures

Figure 1 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T.....	9
Figure 2 : Sites d'action des immunosuppresseurs.....	13
Figure 3 : <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	24
Figure 4 : Formule chimique développée du tacrolimus.....	24
Figure 5 : Principaux sites de métabolisation du tacrolimus.....	27
Figure 6 : Mécanisme d'action du tacrolimus.....	30
Figure 7 : Physiopathologie de la néphrotoxicité des anticalcineurines.....	34
Figure 8 : Appareil ARCHITECT i1000SR.....	57
Figure 9 : Appareil ARCHITECT plus ci4100.....	57
Figure 10 : Matériels consommables	57
Figure 11 : Petits équipements pour dosage ARCHITECT Tacrolimus.....	58
Figure 12 : Petits équipements du dosage des paramètres biochimiques.....	58
Figure 13 : Réactifs utilisés.....	59
Figure 14 : Kits de réactif du dosage ARCHITECT Tacrolimus.....	60

Liste des graphes

Graphe 1 : Evolution du nombre de greffés rénaux à Tizi Ouzou depuis 2006.....	5
Graphe 2 : Répartition des patients en fonction du sexe.....	68
Graphe 3 : Répartition des patients en fonction de la date de la greffe.....	68
Graphe 4 : Répartition des patients selon le profil immunologique.....	69
Graphe 5 : Complications développées après la greffe.....	70
Graphe 6 : Traitements associés.....	71
Graphe 7 : Evolution des concentrations résiduelles du tacrolimus du patient P02 (Au-delà de 6 semaines post greffe).....	72
Graphe 8 : Variation des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales.....	73
Graphe 9 : Variation des concentrations résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales.....	73
Graphe 10 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 14 mg/j).....	76
Graphe 11 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 12 mg/j).....	76
Graphe 12 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 1 mg/j).....	77
Graphe 13 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 2 mg/j).....	77
Graphe 14 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 3 mg/j).....	77
Graphe 15 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 4 mg/j).....	78
Graphe 16 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 5 mg/j).....	78
Graphe 17 : Variabilité intra-individuelle du patient P01 (posologie : 6 mg/j).....	79
Graphe 18 : Variabilité intra-individuelle du patient P02 (posologie : 7 mg/j).....	79
Graphe 19 : Variabilité intra-individuelle du patient P04 (posologie : 5 mg/j).....	80
Graphe 20 : Variabilité intra-individuelle du patient P05 (posologie : 15 mg/j).....	80
Graphe 21 : Variabilité intra-individuelle du patient P07 (posologie : 3 mg/j).....	81
Graphe 22 : Variabilité intra-individuelle du patient P10 (posologie : 3 mg/j).....	81
Graphe 23 : Variabilité intra-individuelle du patient P15 (posologie : 6 mg/j).....	81
Graphe 24 : Variabilité intra-individuelle du patient P19 (posologie : 3 mg/j).....	82
Graphe 25 : Variabilité intra-individuelle du patient P21 (posologie : 13 mg/j).....	82
Graphe 26 : Variabilité intra-individuelle du patient P23 (posologie : 3 mg/j).....	82
Graphe 27 : Variabilité intra-individuelle du patient P31 (posologie : 12 mg/j).....	83
Graphe 28 : Variabilité intra-individuelle du patient P32 (posologie : 3 mg/j).....	83

Graphe 29 : Corrélation entre la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus et la posologie.....	84
Graphe 30: Variation des créatininémies moyennes par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	85
Graphe 31 : Variation des créatininémies moyennes par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	85
Graphe 32: pourcentage des créatininémies du groupe d'au-delà de 6 semaines.....	86
Graphe 33: Pourcentage des créatininémies du groupe de 0 à 6 semaines.....	86
Graphe 34 : Variation des valeurs du DFG moyen (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	87
Graphe 35: Variation des valeurs du DFG moyen (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	87
Graphe 36 : Variation des concentrations sanguines moyennes de l'urée par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	89
Graphe 37 : Variation des concentrations sanguines moyennes de l'urée par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	89
Graphe 38 : Pourcentage des urémies du groupe de 0 à 6 semaines post-greffe.....	90
Graphe 39 : pourcentage des urémies du groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe.....	90
Graphe 40 : Variations des uricémies moyennes par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	91
Graphe 41 : Variation des uricémies moyennes par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	91
Graphe 42 : Pourcentage des uricémies du groupe de 0 à 6 semaines.....	92
Graphe 43 : Pourcentage des uricémies du groupe d'au-delà de 6 semaines.....	92
Graphe 44 : Corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus et le DFG.....	93
Graphe 45 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ASAT par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	93
Graphe 46 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ASAT par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	94
Graphe 47 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ALAT par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	94
Graphe 48 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ALAT par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	95
Graphe 49 : Variations des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).....	95

Graphe 50 : Variation des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).....	96
Graphe 51 : Variation des tacrolémies du patient P06 (posologie : 6 mg/j).....	97
Graphe 52 : Variation des tacrolémies du patient P06 (posologie : 8 mg/j)	97
Graphe 53 : Variation du DFG du patient P06	98
Graphe 54 : Variation des tacrolémies du patient P34 sous différentes posologies	98
Graphe 55 : Variation du DFG du patient P34	99
Graphe 56 : Variation des tacrolémies du patient P27 (posologie : 1mg/j).....	99
Graphe 57 : Variation du DFG du patient P27.....	100

Introduction

La transplantation rénale fait partie de l'arsenal thérapeutique permettant de suppléer à l'insuffisance rénale chronique terminale tant en terme de survie, de qualité de vie, que de coût pour la société.

L'espérance de vie des patients transplantés a nettement augmenté ces dernières décennies, non seulement en raison des progrès réalisés dans les techniques chirurgicales, mais également suite au développement de nouveaux agents immunosuppresseurs résultant d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire.

Les immunosuppresseurs représentent aujourd'hui un traitement miracle indispensable dans la prévention du rejet de greffe. De nombreux médicaments immunosuppresseurs ont été développés ces dernières décennies dans le but de prévenir ou traiter un rejet de greffe après transplantation d'organes. Notre travail s'est intéressé au tacrolimus qui est un inhibiteur de la calcineurine, agit par blocage de la production d'interleukine 2 par les lymphocytes T.

Le tacrolimus représente encore à l'heure actuelle la clé de voûte du traitement immunosuppresseur mais ses effets secondaires sont nombreux (hypertension artérielle, diabète sucré, néphrotoxicité, effets cosmétiques...). La néphrotoxicité pose en particulier un problème redoutable.

Les enjeux actuels du traitement immunosuppresseur sont multiples. Il doit être efficace et puissant à la période initiale. Cette puissance permet une meilleure prévention des rejets aigus et la prévention et/ou le traitement des rejets sévères. A plus long terme, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible. Il convient alors de mieux individualiser le traitement pour contenir la part immunologique de la néphropathie d'allogreffe, mais aussi améliorer la tolérance et donc l'observance de ces traitements.

La possibilité de trouver un équilibre entre le degré d'immunosuppression permettant d'éviter le rejet du greffon et les complications liées au traitement immunosuppresseur est un vrai challenge pour le clinicien et le pharmacologue, et donc un suivi thérapeutique de ces médicaments est recommandé pour l'optimisation des thérapies.

Le monitoring thérapeutique des immunosuppresseurs est un outil essentiel dans la prise en charge des patients après transplantation. Il contribue à la réduction de la toxicité des médicaments immunosuppresseurs et, la diminution de l'incidence de rejet de greffe avec une thérapie basée sur la mesure des concentrations sanguines plutôt que sur la dose, l'étude de la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle et l'éviction des effets indésirables et les interactions médicamenteuses potentielles.

Notre travail vise à établir une brève synthèse des connaissances portant sur le suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus chez les sujets greffés rénaux au C.H.U Tizi Ouzou.

Nous traiterons, en première partie, la stratégie de prise en charge des patients greffés ainsi que les différentes classes des immunosuppresseurs, nous aborderons ensuite une revue sur le tacrolimus, le principe de son suivi thérapeutique et les différentes techniques utilisées pour son dosage.

Dans une deuxième partie, nous rapporterons les résultats du suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus chez les transplantés rénaux de notre étude ainsi que les résultats du suivi biologique de ces patients.

Objectifs

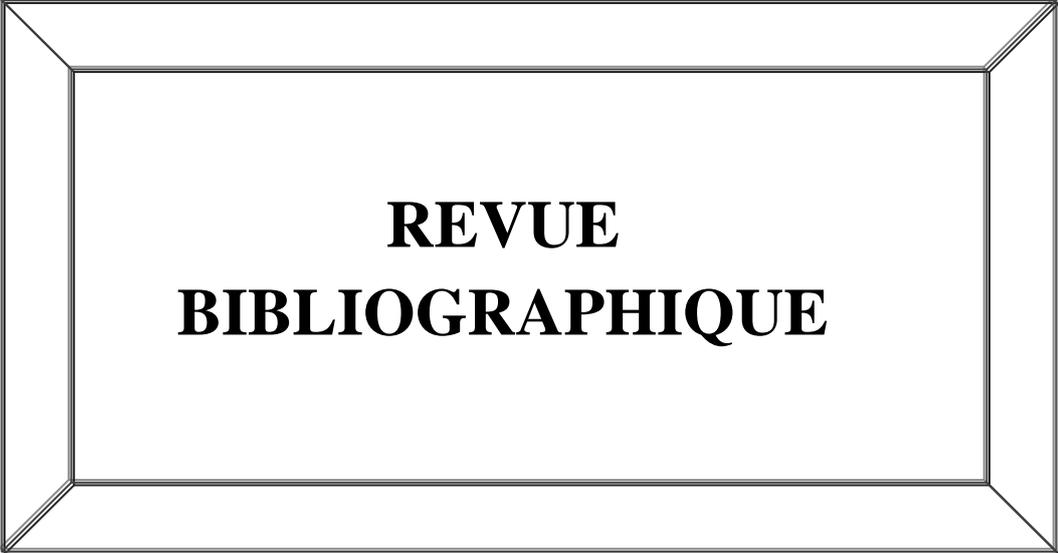
L'objectif de ce travail est de mettre en avant l'intérêt du suivi thérapeutique du tacrolimus dans différentes situations cliniques en transplantation rénale.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les variations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus en fonction de la dose et en fonction des patients.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à l'étude de la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle ainsi qu'à la corrélation entre les concentrations sanguines du tacrolimus et les doses administrées.

Nous nous sommes également intéressés en second lieu à :

- L'évaluation de la fonction rénale chez les greffés rénaux sous tacrolimus ;
- L'étude de la corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus et le débit de filtration glomérulaire ;
- L'évaluation de la fonction hépatique chez les greffés rénaux sous tacrolimus.



**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

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

1. Généralité

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal. Il s'agit d'une thérapeutique palliative de plus en plus répandue dans le traitement de cette affection. Cette greffe de rein s'effectue après une phase de dialyse ou, de plus en plus souvent, de manière préemptive. La préparation à la greffe est une étape importante qui nécessite un bilan médical très approfondi (immunologique et biochimique). La greffe de rein améliore grandement la qualité de vie des patients, mais aussi leur espérance de vie [1].

Il existe deux grands types de transplantations rénales [1] :

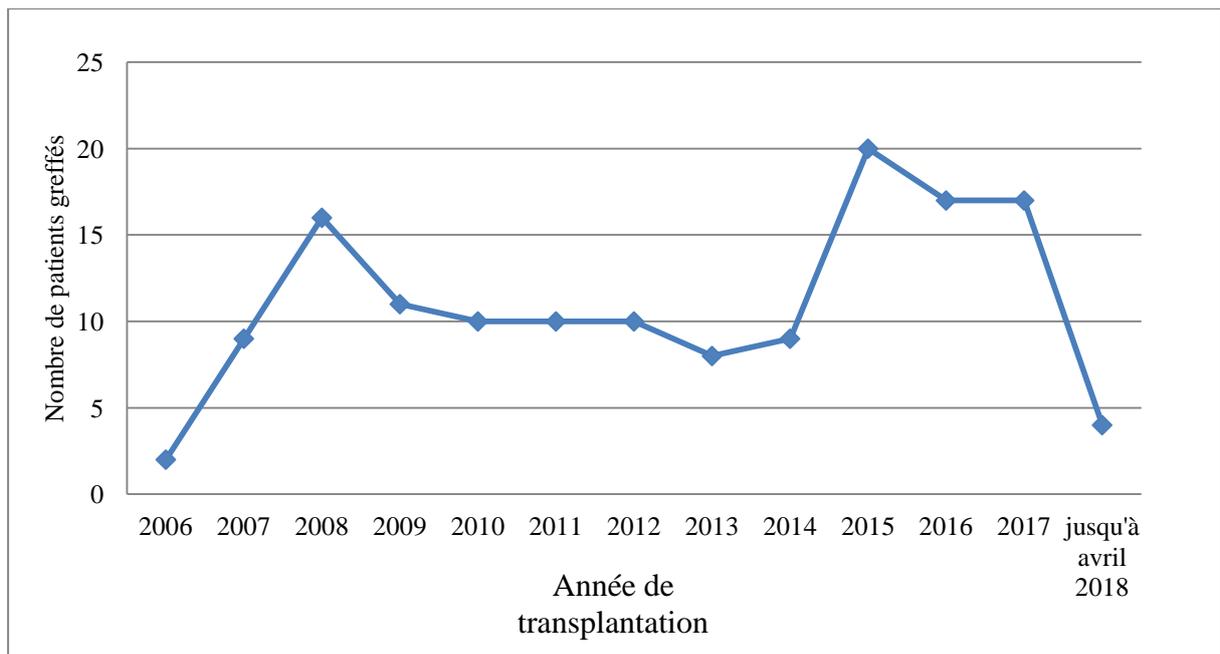
- Transplantation à partir d'un donneur décédé (en état de mort encéphalique) ;
- Transplantation à partir d'un donneur vivant apparenté compatible, le plus souvent un des deux parents.

Ce deuxième type de transplantation donne de meilleurs résultats en termes de survie actuarielle des greffons. Dans les deux cas, la surveillance rigoureuse et régulière ainsi que des traitements immunosuppresseurs à vie sont nécessaires. Une mauvaise observance des traitements précipitent certains rejets de greffe [1].

A l'échelle nationale, c'est en Juin 1986 au C.H.U. Mustapha que les premières greffes rénales ont été réalisées avec des reins de donneurs vivants apparentés, et au C.H.U. Benbadis de Constantine en 1987 [2].

À Tizi Ouzou, la première greffe rénale fût réalisée le 13 décembre 2006 au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, à partir d'un donneur vivant de la même fratrie. Cette greffe a été réalisée par une équipe médicale algéro-canadienne spécialisée dans la greffe d'organes. Une seconde greffe a été réalisée au cours de la même année.

Depuis 2006 à ce jour, une centaine de transplantations rénales ont été réalisées au C.H.U de Tizi Ouzou [3].



Graph 1 : Evolution du nombre de greffés rénaux à Tizi Ouzou depuis 2006 [3].

2. Exigences de la transplantation rénale

-Tout patient à partir du stade d'IRC préterminale (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), qu'il soit pris en charge ou non en dialyse, est un candidat potentiel à une transplantation rénale [4].

-L'âge élevé n'est plus une contre-indication absolue avec quelques réserves cependant si le patient a plus de 75 ans [4].

-La mise en place d'un programme de transplantation 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 exhaustif notamment chez les patients diabétiques, recherche d'infections virales ou bactériennes latentes, recherche de néoplasies, évaluation du risque immunologique et enfin recherche d'anomalies de l'arbre urinaire chez les patients à risque (malformations congénitales ou acquises) [4].

-Toutes les maladies détectées au moment de ce bilan prégreffe doivent être traitées avant la transplantation [4].

-La séropositivité pour le VIH n'est plus une contre-indication absolue à la transplantation rénale sous réserve que l'infection soit contrôlée (charge virale indétectable et $\text{CD4} > 200/\text{mm}^3$ depuis au moins 6 mois) [4].

3. Les critères immunologiques pour la sélection d'un receveur

Les critères pour la sélection des patients en vue d'une transplantation rénale varient d'un centre à un autre. Une infection grave, l'ostéoporose, une tendance aux saignements ou tout autre contre indication au traitement par stéroïdes à haute dose constituent des motifs d'exclusion à la greffe. Une fois sélectionné, le patient doit attendre qu'un rein adéquat devienne disponible. On utilise soit un rein de cadavre, soit celui d'un donneur vivant apparenté [5].

La sélection des reins de cadavre est rigoureuse. En plus des reins, on prélève la rate et on la disloque afin que les lymphocytes obtenus de la sorte servent à l'identification des antigènes du CMH des classes I et II. 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. Les groupes ABO et HLA d'un rein de cadavre étant connus, l'ordinateur recherche alors, dans le registre national, le patient compatible sur le plan ABO et, si possible, sur le plan HLA. Ayant sélectionné le receveur, on teste alors l'activité de son sérum sur les lymphocytes du donneur. Si des anticorps cytotoxiques contre les antigènes de classe I du donneur (cross-match lymphocytaire positif) sont détectés chez le patient, le greffon ne lui convient pas. Paradoxalement, la présence d'anticorps circulants envers les antigènes de classe II ne peut être qu'avantageuse [5]. Ce type de transplantation n'est pas réalisé en Algérie.

Les donneurs vivants sont sélectionnés sur base de critères cliniques et psychologiques. Le plus approprié étant alors choisi sur base du typage ABO et HLA. Il y a une chance sur quatre pour qu'un frère ou une sœur partage le même haplotype HLA. Lorsqu'un donneur compatible ne peut être trouvé, on cherche alors quelqu'un avec la disparité la plus faible au locus HLA-DR, puisque celui-ci joue un rôle déterminant dans le rejet de la greffe [5].

4. Transplantation et rejets

La transplantation d'organe et la greffe de cellules sont soumises à deux types de réactions de rejet : soit le receveur développe des réactions immunitaires visant à éliminer l'organe greffé considéré comme du non-soi, réactions les plus fréquentes dans les transplantations d'organes solides ; soit les cellules greffées vont agresser les cellules et tissus du receveur, c'est la maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease, GVHD) [6].

Trois types de rejets d'allogreffes sont décrits, classés par leurs mécanismes et par leur chronologie d'apparition post transplantation: rejets de greffe hyper aigus (intervention

d'anticorps), aigus (réactions cellulaires) et chroniques (mécanismes immunologiques et non-immunologiques) [6].

4.1. Le rejet de greffe hyper aigu

Le rejet hyperaigu survient en général dans les 24 premières heures suivant la transplantation. Il est lié essentiellement à la présence, dans le sérum du receveur dit «immunisé», d'anticorps anti-HLA lymphocytotoxiques, produits en réponse à des transfusions sanguines, à des grossesses ou à des transplantations antérieures. Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes HLA du donneur et se fixent lors de la revascularisation du greffon sur l'endothélium de ce dernier. On observe alors sa destruction et la thrombose des artères puis une nécrose hémorragique du greffon. Le seul traitement de ce rejet est préventif et repose sur la recherche d'anticorps anti-HLA ainsi qu'un cross-match (test de cytotoxicité entre les lymphocytes d'un ganglion du donneur et le sérum du receveur) chez le donneur afin d'étudier la compatibilité donneur-receveur. En cas de diagnostic du rejet hyperaigu, la transplantectomie d'urgence constitue la principale option thérapeutique [7].

4.2. Le rejet de greffe aigu

Le rejet aigu est dû à la réaction du système immunitaire contre le greffon et peut survenir de une semaine à plusieurs mois après la transplantation. Le rejet aigu cellulaire nécessite une immunisation et met donc plusieurs jours à survenir. Il est diagnostiqué par une biopsie de l'organe greffé et les lésions observées font l'objet de classifications internationales (classification de Banff pour le rein). Actuellement, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 15 % des transplantations chez les patients non immunisés [8].

Le rejet aigu peut être le résultat de deux mécanismes immunologiques qui peuvent agir seuls ou ensemble [8] :

- Un processus dépendant des lymphocytes T, qui correspond au rejet cellulaire aigu ;
- Un processus dépendant des lymphocytes B générant le rejet humoral aigu.

Le rejet aigu cellulaire est dû à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des antigènes allogéniques du donneur dans un contexte CMH (du donneur et du receveur). Après transplantation, les cellules dendritiques du donneur migrent vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur ou elles vont activer les cellules T du receveur par présentation directe et indirecte [8].

Les lymphocytes T ainsi activés prolifèrent puis migrent vers le greffon ou ils sont attirés par les molécules d'adhésion exprimées par l'endothélium devenu inflammatoire [8].

4.3. Le rejet chronique

Les biopsies systématiques des greffons ont montré que beaucoup de patients n'ayant ni altération de la fonction rénale ni augmentation de la protéinurie, présentent des lésions histologiques latentes. Ces lésions sont appelées néphropathies chroniques du greffon. Les néphropathies chroniques sont caractérisées par un dysfonctionnement rénal progressif, accompagné de fibrose interstitielle chronique, d'atrophie tubulaire, d'occlusions vasculaires et de sclérose glomérulaire. Les néphropathies chroniques sont considérées maintenant comme étant les principales causes de l'échec de la transplantation rénale. Histologiquement, ces lésions peuvent être classées en deux catégories: les dommages tubulointerstitiels précoces qui peuvent être dus entre autres à des «facteurs immunologiques » et les dommages tardifs caractérisés par une hyalinose artériolaire progressive, une glomérulonéphrose ischémique et une fibrose interstitielle, ces derniers pouvant être associés à « la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine » [9].

5. Mécanisme de la réaction allogénique

Le rejet est un processus complexe dont la compréhension a permis le développement de plusieurs médicaments immunosuppresseurs. Dans un premier temps, l'antigène du donneur est présenté par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) du donneur ou du receveur aux lymphocytes T naïfs ou mémoire du receveur dans les organes lymphoïdes secondaires. Cette présentation suppose l'interaction entre le récepteur T (TCR) et le peptide antigénique présenté par une molécule HLA (Signal 1) et l'interaction entre le domaine extracellulaire de CTLA4 du lymphocyte T (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4) avec ses ligands CD80 et CD86 des CPAs (Signal 2). Ces deux signaux activent une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutira à l'expansion clonale du lymphocyte T et une différenciation en lymphocytes effecteurs, qui regagnent le r !!!ein et cherchent à le détruire [10].

La calcineurine, qui active le facteur de transcription NFAT (nuclear factor of T-cells), les voies des MAP-kinases et la voie du NFkB sont nécessaires à cette cascade de signalisation. La sécrétion puis la fixation de l'IL-2 (entre autres) sur le récepteur de l'IL-2 (IL-2R) induisent ensuite une cascade de signalisation (signal 3 : JAK3 kinase, PI3 kinase et mTOR ou mammalian target of rapamycin) qui conduit à la prolifération cellulaire qui requiert la

synthèse des bases puriques (régulée par l'inosine monophosphate déshydrogénase) et pyrimidiques [10].

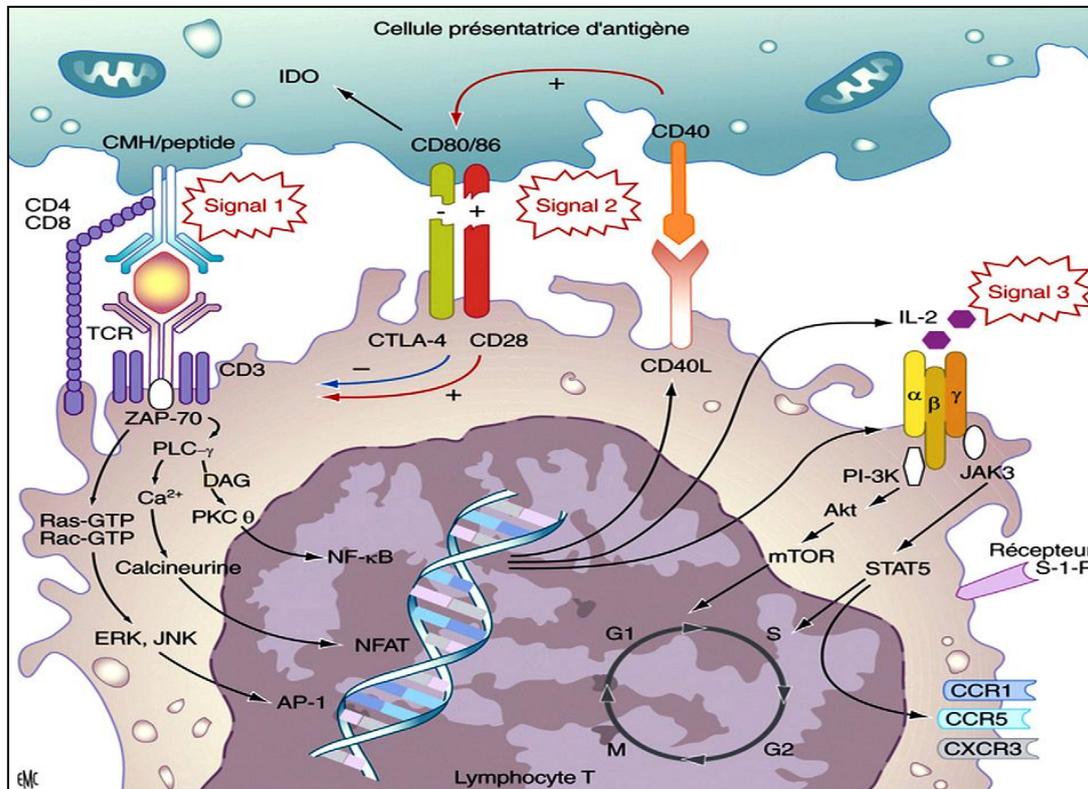


Figure 1 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T [10].

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité ; IDO : indoléamine 2,3-dioxygénase ; ZAP-70 : protéine tyrosine kinase ; PLC : phospholipase C ; CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte antigen-4 ; DAG : diacylglycérol ; PKC θ : protéine kinase C ; PI-3K : phospho-inositol-3 kinase ; Akt : protéine kinase ; STAT : signal transducer and activator of transcription ; mTOR : mammalian target of rapamycine ; G1-S-G2-M : phases du cycle cellulaire ; JAK3 : Janus kinase 3.

6. Les risques et les complications encourus après la transplantation rénale

Le patient transplanté rénal encourt suite à sa greffe de nombreux risques de complications et d'apparition ou d'aggravation de comorbidités [7].

6.1. Risque infectieux

Le transplanté rénal est un patient à haut risque de survenue d'infections du fait des trois facteurs suivants : l'immunosuppression, la nature et le nombre de procédures invasives auxquelles il est soumis et l'exposition à des germes communautaires ou nosocomiaux. Dans ce contexte, l'apparition d'une fièvre doit toujours être considérée comme pouvant être

l'expression d'une infection potentiellement grave et nécessitant un diagnostic et un traitement rapides [7].

Au cours du premier mois, le risque infectieux est dominé par les infections nosocomiales, par des infections provenant du donneur, ou par des infections latentes et méconnues chez le receveur. C'est entre le deuxième et le sixième mois que des réactivations d'infections latentes et des premières infections opportunistes peuvent apparaître. À partir du sixième mois, le niveau d'immunosuppression thérapeutique est moins intense, les traitements prophylactiques sont généralement interrompus, et les patients transplantés rénaux sont surtout exposés aux risques infectieux du fait des germes communautaires. Néanmoins, le risque d'infections opportunistes reste réel. [7]

Ces infections peuvent être de natures différentes :

- Virales : infections à cytomégalovirus, virus hépatotropes B et C, virus de l'Herpes Humain 8 et infection à BK virus [7] ;
- Fongiques : pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, aspergillose pulmonaire et infections invasives à *Candida* [7] ;
- Bactériennes : infections urinaires, pulmonaires et à mycobactéries [7].

6.2.L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est présente chez 50 à 60 % des patients transplantés rénaux. Elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg, en l'absence de médication antihypertensive. Elle peut être causée par la sténose de l'artère rénale du transplant, la néphropathie chronique du greffon et/ou les traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine). La valeur cible de pression artérielle chez les patients transplantés est de 130/80 mmHg en l'absence d'hypotension [7].

6.3.La dyslipidémie

Les dyslipidémies sont relativement fréquentes chez les patients transplantés. Celles-ci peuvent se traduire par une hypertriglycéridémie (> 1,5 g/L) ou un LDL cholestérol supérieur à 1 g/L. Elles sont favorisées par certains immunosuppresseurs comme les inhibiteurs de la mTOR, les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine [7].

6.4.Diabète post-transplantation

L'apparition d'un diabète de novo après transplantation rénale est un événement fréquent dont l'incidence est de 4 à 25% et dont les répercussions sont sévères puisqu'il constitue un facteur de risque indépendant de diminution de la survie du greffon et du patient. Il peut survenir dès la première année post-transplantation, surtout chez les patients âgés, avec un IMC > 30, sous tacrolimus et/ou corticostéroïdes (CS), de race noire, avec une anamnèse familiale de diabète ou VHC positifs. A noter la haute prévalence de surpoids et d'obésité parmi les patients transplantés rénaux en comparaison avec les transplantés d'autres organes, liée à la corticothérapie, à l'appétit retrouvé et à la levée des restrictions alimentaires. A chaque visite médicale. La prise en charge du diabète post-transplantation consiste dans un premier temps, comme pour l'HTA, en des modifications des habitudes alimentaires et de l'hygiène de vie.

Si cela s'avérait insuffisant, un traitement antidiabétique oral (tous peuvent être utilisés en l'absence d'IRC, attention aux interactions médicamenteuses avec les glinides) et/ou de l'insuline seront introduits, avec comme but une HbA1c inférieure à 6,5% (mesurée tous les trois mois [11]).

Le contrôle optimal de l'HTA, de la protéinurie, de l'HbA1c et du bilan lipidique est nécessaire afin d'éviter l'apparition d'une macro ou d'une microangiopathie diabétique et ne peut se faire sans la contribution des médecins praticiens. Un suivi habituel des complications du diabète est également de rigueur [11].

**CHAPITRE II: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL**

1. Surveillance médicale du patient transplanté rénal

La prise en charge thérapeutique du patient transplanté rénal est le plus souvent complexe et expose à un risque d'évènements iatrogènes médicamenteux. Les patients sont confrontés, d'une part, à des médicaments à marge thérapeutique étroite avec notamment les immunosuppresseurs et, d'autre part, à de nombreuses comorbidités associées. Celles-ci favorisent une polymédication, générant ainsi des interactions médicamenteuses et augmentant le risque d'apparition d'effets indésirables [7].

1.1. Durant les 3 premiers mois

Au cours des trois premiers mois qui suivent la sortie d'hôpital, le suivi doit impérativement être étroit. Les visites médicales et les examens sont très fréquents.

L'objectif est de vérifier que tout se passe bien et de détecter toute complication potentielle qui pourrait passer inaperçue (Risque de rejet aigu ; une infection à germes opportunistes ...) [12].

Schématiquement, pendant cette période, ce suivi comporte :

- Une ou deux fois par semaine, des analyses de sang et d'urine, destinées notamment à contrôler la fonction du rein greffé et le dosage des médicaments immunosuppresseurs pour ajuster correctement leur posologie [12].

Le suivi, comporte en plus un bilan hépatique, un bilan lipidique, le contrôle des sérologies virales, hépatite B, hépatite C, HIV, la recherche d'un syndrome inflammatoire ...etc [12].

- Une fois par semaine, une consultation avec un néphrologue, qui comprend en général un examen clinique, une prise de tension, la surveillance des examens biologiques et parfois une échographie-Doppler du greffon rénal [12].

En général, la consultation a lieu le lendemain ou quelques jours après la prise de sang, de façon à disposer de ces résultats. Au terme de cette consultation, les posologies des médicaments peuvent être modifiées. Si une anomalie est détectée, une hospitalisation est toujours possible [12].

D'une manière générale, les traitements immunosuppresseurs vont en diminuant au cours des premiers mois après la greffe [12].

1.2. Au delà du troisième mois : une surveillance assouplie

Au fur et à mesure que le temps passe et si tout va bien, le délai entre chaque consultation s'espace progressivement pour atteindre environ une fois par mois, puis une fois tous les deux à trois mois après la première année [13]. (Voir Annexe I)

2. Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale

2.1. Généralité

La transplantation rénale est devenue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale car elle améliore la qualité de vie et l'espérance de vie des patients par rapport à la dialyse de suppléance. Une partie de l'amélioration des résultats observée au cours des 30 dernières années est due en partie aux progrès considérables de l'immunosuppression [14].

Les immunosuppresseurs regroupent différentes molécules qui modulent la réponse immune selon trois mécanismes [15]:

- Inhibition de la synthèse de l'interleukine-2 (IL-2) par inhibition de la calcineurine.
- Inhibition de la prolifération dépendante de l'IL-2 par inhibition de la protéine mTOR.
- Inhibition de la synthèse des bases puriques par les antimétabolites.

Par ailleurs, les corticoïdes, doués de propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseives, sont également indiqués dans le traitement du rejet de greffe [15].

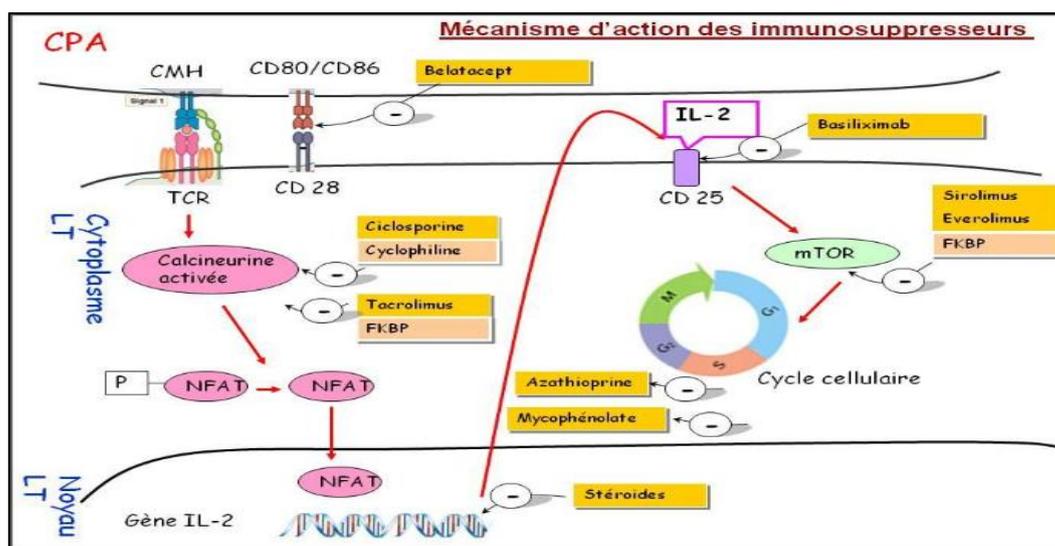


Figure 2 : Sites d'action des immunosuppresseurs [16].

Le traitement immunosuppresseur doit être efficace, et donc puissant, à la période initiale. Cette puissance permet une meilleure prévention des rejets aigus et la prévention et/ou le traitement des rejets sévères, en particulier ceux dont les mécanismes sont en relation avec l'immunité humorale. A plus long terme, il est important de définir pour chaque patient une immunosuppression de maintenance, dont le rapport bénéfice/risque est le meilleur possible. Il convient alors de mieux individualiser le traitement et améliorer la tolérance et donc l'observance de ces traitements [17].

Le principe de l'immunosuppression en transplantation rénale est de prévenir le rejet aigu. Il repose sur :

-Un traitement d'induction : commencé la veille ou le jour de la greffe et poursuivi durant 10 à 12 jours ; les doses utilisées sont élevées et plusieurs des médicaments administrés sont à réserve hospitalière sans rétrocession comme les anticorps anti-lymphocytaires ; basiliximab.

Il consiste à associer l'un des inhibiteurs de la calcineurine avec des anticorps antilymphocytaires polyclonaux ou un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2, basiliximab [15];

-Un traitement d'entretien qui est plus intense pendant les trois premiers mois suivant la transplantation. Il sera modifié progressivement par la suite afin de diminuer le risque d'effets indésirables et d'améliorer la tolérance des immunosuppresseurs utilisés au long cours sans pour autant risquer un rejet du greffon. [15]

2.2. Classification

2.2.1. Traitement de la phase d'induction [18]

Le but du traitement d'induction est 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. Pour cela, deux types d'anticorps sont utilisés :

- Les anticorps déplétants comprenant le muromonab (OKT3) et les immunoglobulines anti-lymphocytaires (ATG).
- Les anticorps non déplétants comprenant les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 2.

D'autres médicaments sont utilisés également en phase d'induction :

- Les inhibiteurs de la calcineurine ;

- Les anti-métabolites;
- Les corticoïdes.

Le muromonab OKT 3

L'OKT3 est un anticorps monoclonal murin dirigé contre le complexe CD3. Ce dernier est composé d'une série de protéines et est associé au récepteur à l'antigène des lymphocytes T. Le mécanisme d'action principal de l'anti-CD3 consiste en une déplétion du sang circulant en lymphocyte T [18].

Si historiquement l'OKT3 fut le premier anticorps monoclonal à être utilisé en transplantation rénale, actuellement son indication se restreint aux traitements de rejets aigus particulièrement sévères ou récidivants; une restriction d'emploi expliquée par un profil de tolérance défavorable. Son principal effet indésirable se traduit par la survenue d'un syndrome de relargage de cytokines se manifestant par des symptômes cliniques mimant un choc septique. De plus, sa durée d'utilisation ne doit guère dépasser dix jours, au-delà, le patient développe des anticorps neutralisants contre l'OKT3 ce qui diminue son efficacité lors de sa réutilisation [18].

Les immunoglobulines anti-lymphocytaires

Il s'agit d'une préparation d'anticorps polyclonaux obtenus à partir de sérum de lapins ou de chevaux immunisés par l'injection de lymphocytes humains. Tout comme l'OKT3, son action immunosuppressive est due à une déplétion du sang circulant en lymphocyte T.

Généralement, la durée de traitement est de dix jours et ne doit pas excéder vingt jours.

Les principaux effets indésirables des ATG sont une leucopénie et/ou une thrombocytopénie transitoire, un syndrome de libération de cytokines, des réactions allergiques du fait du caractère hétérologue des anticorps, et occasionnellement, une maladie sérique.

En plus des anticorps dirigés spécifiquement contre les antigènes membranaires des lymphocytes T, les sérums antilymphocytaires contiennent également des anticorps dirigés contre des molécules d'adhésion présentes sur d'autres cellules circulantes. Ceci explique probablement les effets hématologiques observés lors de l'administration d'ATG.

La Thymoglobuline® est l'ATG le plus utilisé en transplantation rénale [19].

✚ Les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2

Actuellement, les anticorps utilisés de façon habituelle après transplantation rénale sont les anticorps anti-CD25, c'est-à-dire dirigés contre le récepteur de l'IL-2. Ce récepteur est composé de trois chaînes associées à la surface lymphocytaire pour former un récepteur de haute affinité. La chaîne alpha (CD25) n'est exprimée à la surface cellulaire que lorsque le lymphocyte T est activé. Les anticorps se fixent et bloquent la chaîne alpha de l'IL-2. Le rôle de ces anticorps est de bloquer le récepteur et d'inhiber ainsi l'activation cellulaire T induite par l'IL-2. Les anticorps anti-CD25 inhibent ainsi le signal de prolifération. Comme l'expression de CD25 nécessite une activation lymphocytaire T, les anticorps anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée car ils agissent seulement sur les lymphocytes T activés.

Deux anticorps, l'un chimérique (mi-humain, mi-murin) c'est le basiliximab et l'autre humanisé le daclizumab, ont récemment démontré leur efficacité et leur tolérance [10].

✚ Les inhibiteurs de la calcineurine

Depuis leur introduction, la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus (TAC) sont devenus des médicaments pivots de la thérapeutique immunosuppressive [20].

La ciclosporine et le tacrolimus sont des IS de la classe des inhibiteurs de calcineurine. Ces molécules vont, à l'intérieur du lymphocyte, se lier à des immunophilines, la cyclophiline pour la ciclosporine et le FK-binding protein 12 (FKBP-12) pour le tacrolimus. Les complexes ainsi formés vont se lier secondairement au calcium et à la calcineurine, une sérine-thréonine phosphatase, qui déphosphoryle des facteurs de croissance et notamment le Nuclear factor of Activated T-cell (NFAT) [21,22].

L'activité de la calcineurine et la translocation du NFAT vers le noyau se trouvent ainsi inhibées. Parallèlement, l'effet d'autres facteurs de croissance partiellement dépendants de la calcineurine, le Nuclear Factor kappa B (NF- κ b) et l'Activating Protein 1 (AP-1), se trouvent également inhibés. L'inhibition de ces facteurs de croissance entraîne une diminution de la sécrétion de cytokines et principalement de l'interleukine-2 (IL-2). La diminution de cette sécrétion va bloquer la prolifération cellulaire des lymphocytes et ainsi diminuer la réaction immunitaire [21].

Ces deux inhibiteurs de la calcineurine sont d'efficacité équivalente. En effet, il n'a pas été démontré de différence significative sur la durée de survie du greffon après administration de

l'une ou l'autre des deux molécules. Cependant, il semblerait que le tacrolimus soit à privilégier en raison d'un taux de rejet aigu plus faible. Le choix sera guidé également par le spectre de leurs effets indésirables métaboliques (dyslipidémie et diabète) [23–25].

Les anti-métabolites

La classe des antimétabolites est constituée de deux molécules : l'azathioprine et l'acide mycophénolique (MPA). Ces deux molécules présentent une cible commune, la synthèse de l'ADN, mais deux mécanismes d'action bien distincts [26].

➤ **Azathioprine**

L'azathioprine est un analogue de base purique capable de s'incorporer au sein des acides nucléiques de l'ADN. Elle inhibe les étapes précoces du métabolisme des purines. Les métabolites actifs de l'azathioprine (6-mercaptopurine, thiomeraptopurine et méthyl-nitroimidazole) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate synthase qui induit la production d'adénosine monophosphate et de guanosine monophosphate. L'azathioprine inhibe la plupart des fonctions des lymphocytes T, la synthèse d'anticorps et diminue le nombre de monocytes et de granulocytes circulants. En raison de son faible effet sur les réponses immunitaires, l'azathioprine est seulement efficace dans la prévention du rejet aigu [26].

➤ **Acide mycophénolique**

L'acide mycophénolique est un puissant inhibiteur, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme joue un rôle clé dans la synthèse de novo des nucléotides à guanine, nécessaires à la synthèse de l'ADN dans les lymphocytes T et B. La prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, tandis que les autres cellules sont capables d'utiliser des voies métaboliques de sauvetage inexistantes dans le lymphocyte. Cela explique le fait que le MPA ait théoriquement un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Malgré son apparente spécificité pour les lymphocytes, le MPA inhibe aussi la prolifération de cellules musculaires lisses en culture et cette action semble être prometteuse dans la prévention du rejet chronique [26].

Les corticoïdes

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires bien connus en agissant prioritairement sur l'immunité cellulaire [27].

L'utilisation des corticoïdes en transplantation remonte au début des années 60. Ils restent encore très utilisés pour le traitement préventif et curatif de première intention des épisodes de rejet aigu [28].

Les corticoïdes se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique. Ce complexe est ensuite transloqué dans le noyau et induit la synthèse d'une protéine I κ B α . Cette protéine va inhiber la translocation nucléaire de NF- κ B, l'un des facteurs de transcription des cytokines. D'autres effets sur la réponse immune ont aussi été avancés [28].

Les effets immunosuppresseurs des corticoïdes sont surtout liés à la diminution de l'expression de cytokines (IL1, IL6 et IL2 et interféron- γ [INF- γ]). Les effets anti-inflammatoires, par inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, les rendent efficaces pour le traitement des rejets avérés [28].

2.2.2. Traitement d'entretien [23,29]

Le schéma d'immunosuppression d'entretien habituel associe une trithérapie comportant un inhibiteur de la calcineurine, un inhibiteur de l'inosine 5' monophosphatedeshydrogénase (IMPDH) et des corticoïdes.

Les classes utilisées dans le traitement d'entretien sont :

- Les inhibiteurs de la calcineurine;
- Les anti-métabolites;
- Les corticoïdes;
- Les inhibiteurs de la mTOR.

Les inhibiteurs de la mTOR

Les inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes T, dépendante de l'IL-2, par inhibition de la protéine mTOR sont des dérivés naturels (sirolimus) ou hémisynthétique (évérolimus) de macrolides. La protéine mTOR est une kinase cytoplasmique impliquée dans la croissance et la survie cellulaire en favorisant la transcription des protéines de contrôle du cycle cellulaire. Elle est activée par des signaux intracellulaires suite à l'interaction de l'IL-2 sur son récepteur membranaire. Il s'en suit alors une stimulation du cycle cellulaire, donc une augmentation de la prolifération lymphocytaire T.

En inhibant la protéine mTOR, le sirolimus et l'évérolimus s'opposent au passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, réduisent donc la prolifération des lymphocytes T et facilitent également leur apoptose [15].

2.3. Effets indésirables [30]

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des principaux immunosuppresseurs (Tableau 1).

Tableau 1: Effets indésirables des principaux immunosuppresseurs [30].

Molécules	Types d'atteintes	Effets indésirables
Tacrolimus	Insuffisance rénale (IR)	-IR aigue fonctionnelle sur modification hémodynamique. -IR chronique sur fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et atteinte glomérulaire.
	Troubles hydroélectrolytiques	-Hyperkaliémie -Hypomagnésémie
	Neurotoxicité	-Neuropathie, trouble cognitif, céphalées, tremblements, convulsions, crampes.
	Diabète post-greffe	-Intolérance au glucose.
	Vasculaire	-Microangiopathie
Ciclosporine	IR	-IR aigue fonctionnelle sur modification hémodynamique. -IR chronique sur fibrose interstitielle, atrophie tubulaire et atteinte glomérulaire.
	Vasculaire	-Hypertension artérielle. -Dyslipidémie. -Microangiopathie.
	Troubles hydroélectrolytiques	- Hyperkaliémie. - Hyperuricémie. - Hyperchlorémie. - Hypomagnésémie.
	Neurotoxicité	-Acidose métabolique, neuropathie, trouble cognitif, céphalées, tremblements, convulsions, crampes.
	Dermatologie	-Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). Pilosité excessive, alopecie. -Hyperplasie gingivale.

Les anti-métabolites	Troubles digestifs	-Diarrhée, vomissement, hémorragie digestive.
	Hématotoxicité	-Cytopénie
Anticorps anti-lymphocytaires	Atteinte immunitaire	-Maladie sérique.
	Réaction anaphylactoides	- Fièvres, céphalées, frisson, éruptions cutanées, dyspnées, hypotension, douleurs thoraciques, abdominales ou dorsales, œdèmes périphériques.
Corticoides	Effets secondaires cutanés	- Acné, hirsutisme et vergetures pourpres du tronc. - À la longue, peuvent survenir une fragilité cutanée parfois sévère, des ecchymoses, ainsi qu'un retard de cicatrisation.
	Atteinte oculaire	- La cataracte postérieure. - La corticothérapie peut aggraver un glaucome aigu ou chronique.
	Le retard de croissance	- Spécifique de l'enfant et de l'adolescent, le retard de croissance relève d'un mécanisme multifactoriel. Il s'agit d'une conséquence redoutable de la corticothérapie prolongée de l'enfant.

IR : Insuffisance rénale.

2.4. Toxicité des immunosuppresseurs

✚ Les inhibiteurs de la calcineurine

Les manifestations toxiques de la ciclosporine et du tacrolimus sont assez similaires. Les deux médicaments sont associés à une néphrotoxicité concentration-dépendante, qui est l'effet secondaire principal, particulièrement après transplantation rénale. Cette toxicité, se manifestant par une augmentation de la créatininémie et de l'urémie, est due en partie à une vasoconstriction sévère des artéioles afférentes avec une réduction concomitante de la vitesse de filtration glomérulaire. Elle est habituellement réversible après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Lors de l'utilisation à long terme, ces médicaments provoquent des changements chroniques non réversibles au niveau rénal, caractérisés par une fibrose

interstitielle et une oblitération artériolaire. Des données récentes suggèrent que ces complications seraient moins sévères avec le tacrolimus. Des troubles neurologiques, également concentration-dépendants, peuvent survenir le plus souvent en début de traitement. Ces derniers, plus fréquents pour le tacrolimus, sont caractérisés par des tremblements des extrémités, des paresthésies et parfois même des convulsions.

On note fréquemment des troubles gastro-intestinaux de type nausées ou diarrhées avec ces deux molécules, alors que l'apparition d'une hyperplasie gingivale est spécifique à la ciclosporine [31].

Ces médicaments présentent aussi une hépatotoxicité ; Pour la ciclosporine il s'agit d'une hépatopathie cholestatique modérée et doses dépendantes. L'atteinte hépatique associée au tacrolimus apparaît rare [31].

Les anti-métabolites

Les anti-métabolites, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, vont présenter tous les deux une toxicité hématologique. Ces deux agents vont induire une myélosuppression, mais qui sera cependant moindre pour le mycophénolate mofétil du fait de son action plus spécifique sur les lymphocytes.

L'azathioprine présente une toxicité médullaire dose-dépendante, principalement caractérisée par une leucopénie et une thrombopénie, avec péjoration possible en pancytopenie. Bien que l'atteinte médullaire se présente le plus souvent dans les 4 premières semaines de traitement, une surveillance stricte et régulière de la formule sanguine est recommandée aussi longtemps que le traitement est maintenu.

Pour le mycophénolate mofétil, il s'agira de neutropénie, anémie ou thrombopénie et surtout des troubles gastro-intestinaux, il s'agit de diarrhées, parfois de gastrites, d'ulcérations duodénales ou coliques, voire d'hémorragies gastriques. Dans certains cas, ces troubles nécessitent une réduction des doses ou l'arrêt du traitement.

L'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont potentiellement hépatotoxiques.

L'utilisation de l'Azathioprine est associée à un très large spectre d'atteintes hépatiques avec des hépatites cholestatiques, hépatites cytolitiques, avec ou sans réaction d'hypersensibilité.

Pour le mycophénolate mofétil, la choléstase ou l'hépatite mixte est la plus fréquente des formes d'atteintes hépatiques [31].

Les inhibiteurs de la m-TOR

Les inhibiteurs de la m-TOR sont associés à une toxicité hématologique, il s'agit essentiellement d'anémie, leucopénie, thrombopénie. Cette toxicité est dose-dépendante et réversible. Comme la majorité des patients sont traités de manière concomitante avec des inhibiteurs de la calcineurine et des corticostéroïdes, le rôle de ces agents seuls dans la survenue de ces effets est difficile à établir. Les inhibiteurs de la mTOR ont également été associés à des troubles gastro-intestinaux, Une toxicité cutanée peut se manifester aussi sous inhibiteurs de mTOR, comme avec les autres thérapies ciblées. Ainsi, des cas de xérose, eczéma, éruption acnéique ou maculo-papuleuse ont été rapportés. Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires, apparemment concentration dépendantes et réversibles, ont également été rapportés sous sirolimus. Ces molécules ne semblent a priori pas présenter de néphrotoxicité ni de neurotoxicité [31].

Les corticoïdes

La corticothérapie engendre fréquemment une hypokaliémie et une rétention hydrosodée induisant une HTA (face à cette contre-pression, le cœur peut s'affaiblir et développer une insuffisance cardiaque dite congestive) ; les corticoïdes peuvent également présenter une toxicité hépatique. Il s'agira principalement d'une stéatose qui pourra apparaître lors de l'utilisation prolongée des corticoïdes à la posologie de 10 à 15 mg/j ; ils peuvent présenter également un risque ulcéreux à forte dose et une ostéoporose.

Le retentissement psychologique est un effet fréquent, proportionnel à la dose administrée, survenant plus souvent sur le mode euphorique que dépressif.

Il existe aussi, sous corticoïdes, une susceptibilité accrue aux infections, d'origine multifactorielle [31].

2.5. Interactions médicamenteuses

2.5.1. Immunosuppresseurs et vaccination

L'état d'immunosuppression peut diminuer l'efficacité des vaccins ou exposer à un risque d'infection s'il s'agit de vaccins vivants. Ainsi, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose et le vaccin oral contre la poliomyélite sont contre-indiqués chez le patient transplanté rénal [32].

2.5.2. Immunosuppresseurs et autres médicaments [33,34]

L'ensemble des interactions médicamenteuses impliquant les immunosuppresseurs sont présentées dans l'Annexe II.

2.6. Disponibilité des immunosuppresseurs au niveau du C.H.U TIZI OUZOU [35]

Tableau 2 : Disponibilité des immunosuppresseurs au niveau du C.H.U TIZI OUZOU [35]

Medicaments	Disponibilité au niveau du C.H.U Tizi-Ouzou
-Ciclosporine (Neoral®)	- Disponible
-Tacrolimus (Prograf®)	-Disponible
-Azathioprine (Imurel®)	-Disponible
- Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	-Disponible
Inhibiteurs de la mTOR : -Sirolimus -Évérolimus	-Non disponible -Non disponible
- Les immunoglobulines anti lymphocytaires (ATG)	-Disponible
-Muromonab OKT3	-Non Disponible
Les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine-2 : -Basiliximab -Daclizumab	-Non disponible -Non disponible
-Corticoïdes (Cortancyl®)	-Disponible

CHAPITRE III : TACROLIMUS

1. Généralités et définition

Le tacrolimus, connu aussi sous le nom de FK-506 ou de fujimycine, est le plus récent des immunosuppresseurs proposés à la transplantation clinique. Découvert en 1984 et révélé en 1987. Il s'agit d'un macrolide du genre des lactones synthétisé par une bactérie, *Streptomyces tsukubaensis*. Il appartient à la famille des inhibiteurs de la calcineurine et déprime l'activité des lymphocytes T [36].

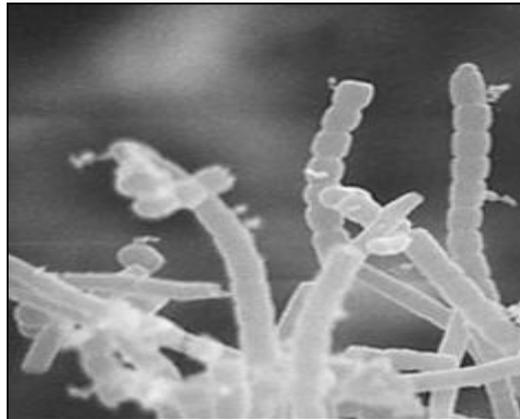


Figure 3 : *Streptomyces tsukubaensis* [36].

2. Propriétés physico-chimiques

- Dénomination Commune Internationale : Tacrolimus
- Formule moléculaire brute : $C_{44} H_{69} NO_{12}, H_2O$
- Formule développée :

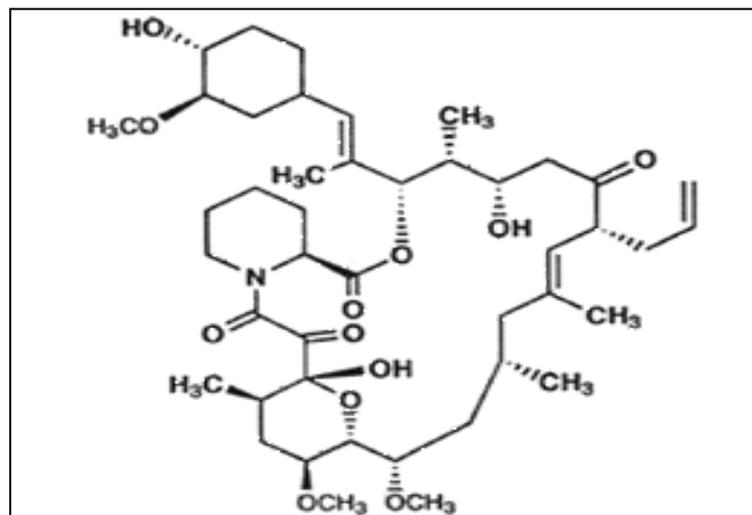


Figure 4 : Formule chimique développée du tacrolimus [37].

- Masse moléculaire relative: 822,05 dalton.
- Point de fusion: 127 - 129 °C.
- Caractères organoleptiques : Cristaux blancs ou poudre microcristalline.
- Solubilité : - Très soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'acétone
 - Soluble dans l'éther et le polyéthylène glycol
 - Pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane
 - Assez soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol.
- Coefficient de partage : Octanol/eau > 1000 [37].

3. Renseignements galéniques et formes posologiques

3.1. Renseignements généraux et présentations galéniques

Tableau 3 : Propriétés galéniques du tacrolimus [38].

Dénomination Commune Internationale	Tacrolimus
Nom de code	FK 506
Nom déposé	PROGRAF®
Classe et code ATC	Immunosuppresseur - L04AA05 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs L04AD02 : Tacrolimus
Statut	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier

3.2. Formes galéniques et posologiques et la disponibilité du tacrolimus [35,39]

Tableau 4 : Formes galéniques, posologiques et la disponibilité du tacrolimus [35,39].

	Formes galéniques et posologiques	Disponibilité au niveau du CHU Tizi Ouzou
PROGRAF®	-Gélules à : 0.5mg, 1 mg et 5mg. -Solution à diluer pour perfusion à 5mg/ml.	Disponibles
ADVAGRAF®	-Gélules à libération prolongée à : 0.5mg, 1mg, 3mg et 5mg.	Non disponibles
ADOPT®	-Gélules à : 0.5mg, 1mg, 2mg et 5mg.	Non disponibles
MODIGRAF®	-Granulés à 0.2mg et 1mg pour suspension buvable.	Non disponibles
PROTOPIC®	-Pommades à 0.03% et à 0.1%.	Non disponibles

4. Pharmacocinétique

4.1. Absorption

La résorption orale du tacrolimus est relativement médiocre et variable avec une concentration sanguine maximale obtenue après environs 1.5h (0.5 à 6 h). De plus, la résorption digestive semblerait suivre une cinétique d'ordre zéro, ce qui signifie qu'elle serait saturable. Par conséquent, il n'est pas étonnant de trouver une biodisponibilité moyenne plutôt faible (25 %) et particulièrement variable (4 ~ 93 %) [40].

Une biodisponibilité réduite a été signalée chez des patients en attente de transplantation rénale ,chez des sujets afro-américains et non caucasiens ,chez des patients diabétiques et après administration de nourriture avec une teneur modérée en matières grasses [41].

Le tacrolimus est rapidement absorbé au niveau jéjunal et duodéal. Il doit être administré à distance des repas (1 heure avant ou 2heures après) car la prise de nourriture diminue son absorption [37].

4.2. Distribution

Le tacrolimus se fixe fortement aux érythrocytes et le rapport sang/plasma est d'environ 15 (4 à 114). Dans l'érythrocyte, il se fixe de façon saturable sur deux protéines ce qui explique que l'on observe une diminution du rapport sang/plasma lorsque la concentration circulante de tacrolimus augmente. La liaison du tacrolimus sur les lymphocytes est également saturable et se fait avec une affinité supérieure à celle des érythrocytes. En ce qui concerne la fraction plasmatique, environ 75 % du tacrolimus est liée à l'alpha 1 glycoprotéine acide; le reste se fixe de manière saturable sur l'albumine mais il n'y a pas de fixation sur les lipoprotéines. Par conséquent, la répartition sang/plasma sera dépendante de l'hématocrite, de la température et du statut protéique du patient. Compte tenu de sa grande lipophilie, le tacrolimus se distribue largement dans les tissus de l'organisme [40].

4.3.Métabolisme

Le tacrolimus est une molécule à clairance essentiellement hépatique et les voies métaboliques passent par le cytochrome P450 de la famille 3A. En dehors du foie, riche en CYP 3A4, il est probable que le tacrolimus soit aussi métabolisé dans le tractus digestif ce qui contribuerait à sa piètre biodisponibilité. On a identifié à ce jour une quinzaine de métabolites hydroxylés et/ou déméthylés. Le seul métabolite ayant une activité immunologique proche

celle du tacrolimus est le 31- O-déméthyl tacrolimus, dont la présence dans le sang des patients est insignifiante [40].

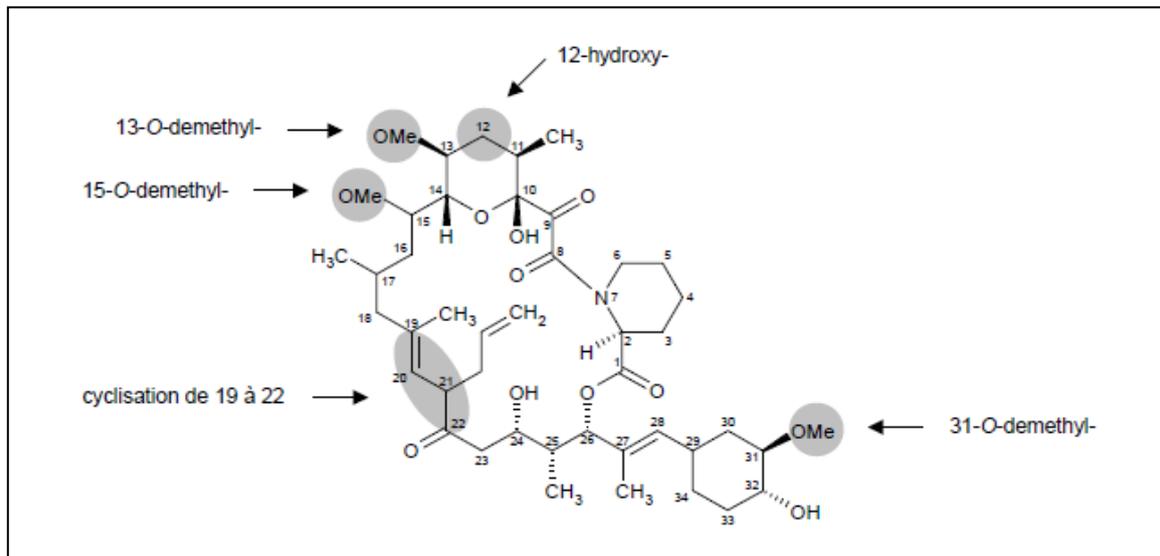


Figure 5 : Principaux sites de métabolisation du tacrolimus [42].

D'autres métabolites sont formés par métabolisation supplémentaire des métabolites primaires [42].

Tableau 5 : Métabolites du tacrolimus [42].

Tacrolimus et métabolites	Activité immunosuppressive in vitro, IC50 (ng/ml)
Tacrolimus	0,11
13-O-demethyl	1,71
31-O-déméthyl	0,11
15-O-demethyl	>1000
12- hydroxy-	3,13
15,31-O-di-demethyl	>1000
13,31-O-di-demethyl	8,78
13,15-O-di-demethyl	>1000
31-demethyl et cyclisation de 19 à 22	15,27

IC50: Concentration inhibitrice médiane.

4.4. Excrétion

Moins de 1% de la dose administrée de tacrolimus est éliminée par voie rénale, comme pour la Cyclosporine A, la clairance rénale du tacrolimus est donc négligeable. C'est l'élimination des métabolites par voie biliaire qui sera le principal moyen d'élimination du tacrolimus de l'organisme. Certaines études cliniques tendraient à montrer que la clairance systémique du tacrolimus serait plus élevée chez les transplantés rénaux que chez les hépatiques, conduisant

fréquemment à la prescription de posologies plus élevées dans le premier groupe. La demi-vie du tacrolimus est estimée à 10 -12 h [40].

➤ **Facteurs influençant la pharmacocinétique**

De nombreux facteurs (physiologiques, environnementaux ou génétiques) peuvent influencer de manière significative l'activité des protéines prenant en charge les xénobiotiques, et être ainsi responsables de différences interindividuelles de réponse à un composé chimique [43].

Age : l'influence de l'âge a été peu documentée. Une élévation de la clairance chez l'enfant a néanmoins été rapportée [37].

Insuffisance rénale : sans influence pharmacocinétique, mais fait l'objet d'une précaution d'emplois au plan pharmacodynamique [37].

Insuffisance hépatique : à prendre en compte, notamment en cas d'insuffisance hépatique sévère [37].

Alimentation : influence majeure justifiant une administration décalée dans le temps par rapport aux repas, ou en tout cas toujours dans les mêmes conditions [37].

-Jus de pamplemousse : induit l'augmentation des concentrations du tacrolimus par inhibition du CYP3A4 [37].

-Le millepertuis ou herbe de Saint Jean (utilisé en automédication comme phytothérapie antidépressive), est un inducteur du CYP3A4 [44].

Poids : la dose initiale est d'expression pondérale. Ce n'est pas nécessaire de prendre en compte le poids par la suite, d'autant que la forme pharmaceutique ne se prête pas [37].

Etat physiopathologique : trouble du transit (diarrhée, constipation) [45].

Polymorphisme génétique :

Les variations génétiques sont à l'origine d'une partie des variabilités interindividuelles physiologiques, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Les effets des principaux polymorphismes génétiques touchent des enzymes impliquées dans l'absorption, l'élimination et le métabolisme du tacrolimus.

Le tacrolimus est métabolisé principalement par les enzymes du métabolisme de phase I (CYP3A4 et CYP3A5). Il est aussi substrat de la P-gp et des « Organics Anions Transporting Polypeptide » (notamment OATP-C : 27 transporteur exprimé dans l'hépatocyte).

L'expression et l'activité de ces protéines sont variables d'un individu à l'autre. De plus, elles sont soumises à une régulation transcriptionnelle importante par le biais de récepteurs nucléaires tels que le PXR, dont le polymorphisme génétique pourrait être à l'origine d'une partie de la variabilité interindividuelle [46–50].

5. Pharmacodynamique

L'aptitude du tacrolimus à inhiber certaines réactions de l'immunité humorale et, dans une plus grande mesure, de l'immunité cellulaire telle que le rejet d'allogreffe, les hypersensibilités du type retardé, la polyarthrite à adjuvant de Freund, l'encéphalomyélite allergique expérimentale et le rejet du greffon contre l'hôte [51].

Le tacrolimus s'oppose à l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques (responsables du rejet) en inhibant la synthèse de lymphokines comme l'IL 2, l'IL 3, l'INF γ , et le TNF α . Cette inhibition est due, au plan moléculaire, à la propriété du tacrolimus (FK 506) de se fixer sur une immunophiline cytoplasmique appelée FKBP-12. Puis le complexe FK 506- FKBP- 12 se fixera sur la calcineurine inhibant ainsi le signal de transduction calcium dépendant des lymphocytes T. Ces interactions moléculaires empêcheront la transcription d'un ensemble de gènes codant pour les diverses lymphokines dont l'IL 2. L'expression du récepteur de celle-ci est également bloquée. Les conséquences principales de ces effets biologiques sont l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et l'activation des lymphocytes B dépendant des lymphocytes T auxiliaires. Le tacrolimus se montre, in vitro, 10 à 100 fois plus actif que la CsA. Contrairement à la CsA, le tacrolimus démontre une efficacité clinique intéressante dans le traitement du rejet corticorésistant [40].

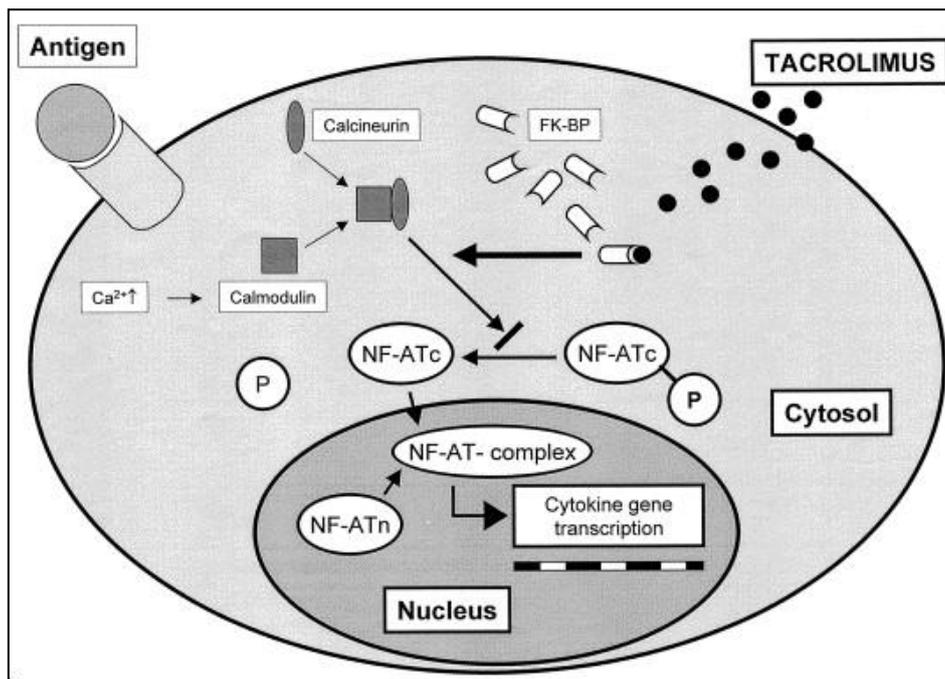


Figure 6 : Mécanisme d'action du tacrolimus [52].

La voie de transduction du signal médiée par le récepteur des cellules T est bloquée par un médicament-tacrolimus.-immunophylline _FK-BP. Complexe, qui inhibe la translocation de NF-Atc dans le noyau. La formation d'un complexe NF-AT est empêchée et, à son tour, la transcription de plusieurs gènes de cytokines est supprimée

FK-BP: FK-binding protein; NF-ATc: cytoplasmic subunit of the nuclear factor of activated T lymphocytes (sous-unité cytoplasmique du facteur nucléaire des lymphocytes T actives); NF-ATn: nuclear subunit of NF-AT (sous unité nucléaire du facteur nucléaire des lymphocytes T actives); P: phosphate.

6. Posologies et mode d'administration

- Par voie intraveineuse :

La dose initiale recommandée du tacrolimus (Prograf®) administré par voie intraveineuse est de 0,01 mg/kg/jour (transplantation cardiaque) ou de 0,03 à 0,05 mg/kg/jour (transplantation hépatique, rénale) par perfusion intraveineuse continue. Tôt après la transplantation, il est recommandé une administration concomitante d'un corticostéroïde adrénal.

Il ne faut pas administrer la dose initiale de tacrolimus (Prograf®) moins de 6 heures après la transplantation

Il faut poursuivre l'administration par perfusion intraveineuse continue du tacrolimus jusqu'à ce que le patient soit en mesure de recevoir la présentation encapsulée de Prograf® (tacrolimus à libération immédiate) [51].

- Par voie orale :

La dose de départ recommandée avec le tacrolimus (Prograf®) est de 0,2 à 0,3 mg/kg/jour en deux doses fractionnées administrées toutes les 12 heures.

Les patients de race noire peuvent nécessiter des doses plus élevées pour l'obtention de concentrations sanguines comparables. Le tableau ci-dessous présente la posologie et les concentrations minimales typiques de tacrolimus obtenues dans le sang entier [51].

Tableau 6 : Posologie recommandée du tacrolimus oral chez les transplantés rénaux [51].

Posologie	
Dose orale initiale	0,2 à 0,3 mg/kg/jour
Schéma posologique	deux doses fractionnées, q 12h
Concentrations minimales typiques de tacrolimus obtenues dans le sang entier	
Du 1er au 3e mois	7 à 20 ng/ml
Du 4e au 12e mois	5 à 15 ng/ml

7. Précautions d'emploi et mise en garde

- Les patients traités par le tacrolimus (Prograf®) par voie injectable devraient être mis sous surveillance continue pendant au moins les 30 premières minutes de la perfusion et être surveillés par la suite. Il faut cesser la perfusion du médicament au moindre signe ou symptôme d'anaphylaxie [51].

- Au chevet du patient, il convient d'avoir à sa disposition de l'épinéphrine en solution aqueuse d'une dilution de 1:1000 ainsi qu'une source d'oxygène [51].

- Changement de formulation :

Le passage accidentel, involontaire ou non supervisé de Prograf® (tacrolimus à libération immédiate) à Advagraf® (tacrolimus à libération prolongée) pose un grave danger, cela peut occasionner le rejet du greffon ou entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables, y compris une sur- ou sous-immunosuppression, à cause de différences cliniquement pertinentes en terme d'exposition systémique au tacrolimus. En traitement d'entretien, les patients devraient recevoir une même et unique formulation de tacrolimus et ce, à raison du schéma posologique quotidien homologué pour ladite préparation; les changements de formulation comme les modifications apportées au schéma posologique ne doivent s'effectuer que sous l'étroite supervision d'un spécialiste de la transplantation. Après le passage à une autre formulation de rechange quelle qu'elle soit, il faut en assurer la surveillance thérapeutique et apporter les ajustements posologiques qui s'imposent pour

veiller à ce que l'exposition systémique au tacrolimus soit maintenue dans les valeurs thérapeutiques [51].

8. Contre indications

8.1. Hypersensibilité

L'utilisation du Prograf® est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au tacrolimus lui même ou à l'un des composants des gélules, ou à l'huile hydrogénée de ricin entrant dans la composition de la solution injectable [53].

Cliniquement, cette hypersensibilité se traduit par des réactions anaphylactiques, une rougeur de la face, une détresse respiratoire aiguë (dyspnée...) et une tachycardie [53].

8.2. Allaitement

Le tacrolimus, passant dans le lait, des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par le tacrolimus [39].

9. Fertilité et grossesse

9.1. Fertilité

Des études ont montré une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une altération de la fertilité des rats mâles par le tacrolimus [39].

9.2. Grossesse

Le tacrolimus traverse la barrière placentaire et la concentration retrouvée dans le cordon ombilicale des nouveau-nés avoisine 50 % de la concentration sérique maternelle. L'incidence des malformations congénitales des enfants issus de mère transplantée et traitée par tacrolimus varie de 3 à 6 % selon les études [54].

Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés. A ce jour, il n'y a pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Étant donné la nécessité d'un traitement [39].

En cas d'exposition in utero, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des effets indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier les effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) [39].

Plusieurs études montrent que les patientes traitées par le tacrolimus pendant leur grossesse font moins d'HTA gravidique, de pré-éclampsie ou de dysfonctions rénales par rapport à celles sous ciclosporine [54].

10. Néphrotoxicité du Tacrolimus

Cliniquement, la néphrotoxicité du tacrolimus se manifeste par trois grands tableaux : une IRA postopératoire, des épisodes de néphrotoxicité aiguë et la néphrotoxicité chronique.

Deux mécanismes physiopathologiques expliquent la néphrotoxicité aiguë du tacrolimus :

- un effet hémodynamique, avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule entraînant une baisse du débit de filtration glomérulaire et une ischémie postglomérulaire ; cet effet est réversible, mais, s'il devient chronique, il peut entraîner une fibrose interstitielle ;
- une atteinte histologique directe, lésionnelle.

La néphrotoxicité chronique est habituellement diagnostiquée devant une ascension lente de la créatininémie, alors que les concentrations du tacrolimus sont dans la « fourchette thérapeutique ». La protéinurie est modérée ou négative. La biopsie du greffon met en évidence des lésions non spécifiques touchant tous les segments du rein :

- Glomérulaires, avec hyalinose mésangiale, glomérulosclérose segmentaire ou globale ;
- Tubulaires, avec présence de vacuoles isométriques et de mitochondries géantes dans les cellules tubulaires proximales ;
- Artériolaires, lésions des petites artérioles et des artérioles afférentes, avec nécrose des myocytes dans la média et présence de dépôts mucoïdes dans l'intima, donnant parfois un aspect similaire à celui d'une microangiopathie thrombotique ;
l'immunofluorescence montre des dépôts à gros grains, irréguliers, de C3 et d'IgM ;
- Interstitielles ; enfin, il existe quasiment toujours une fibrose interstitielle, parfois diffuse mais le plus souvent en bandes ; la présence d'un infiltrat interstitiel est possible (comme dans les autres néphrites interstitielles médicamenteuses), à différencier d'un rejet aigu infraclinique.

Lorsque les arguments cliniques et histologiques plaident en faveur d'une néphrotoxicité chronique des anticalcineurines, la réduction des doses ou l'arrêt de ces médicaments et leur remplacement par des immunosuppresseurs non néphrotoxiques peut s'accompagner d'une amélioration ou d'une stabilisation de la fonction rénale [55].

L'histologie rénale est actuellement la seule méthode fiable pour évaluer la néphrotoxicité des immunosuppresseurs, les données concernant la protéomique urinaire et l'expression tissulaire des gènes sont encore trop limitées. La fonction rénale et la protéinurie ne sont pas spécifiques d'une néphrotoxicité [56].

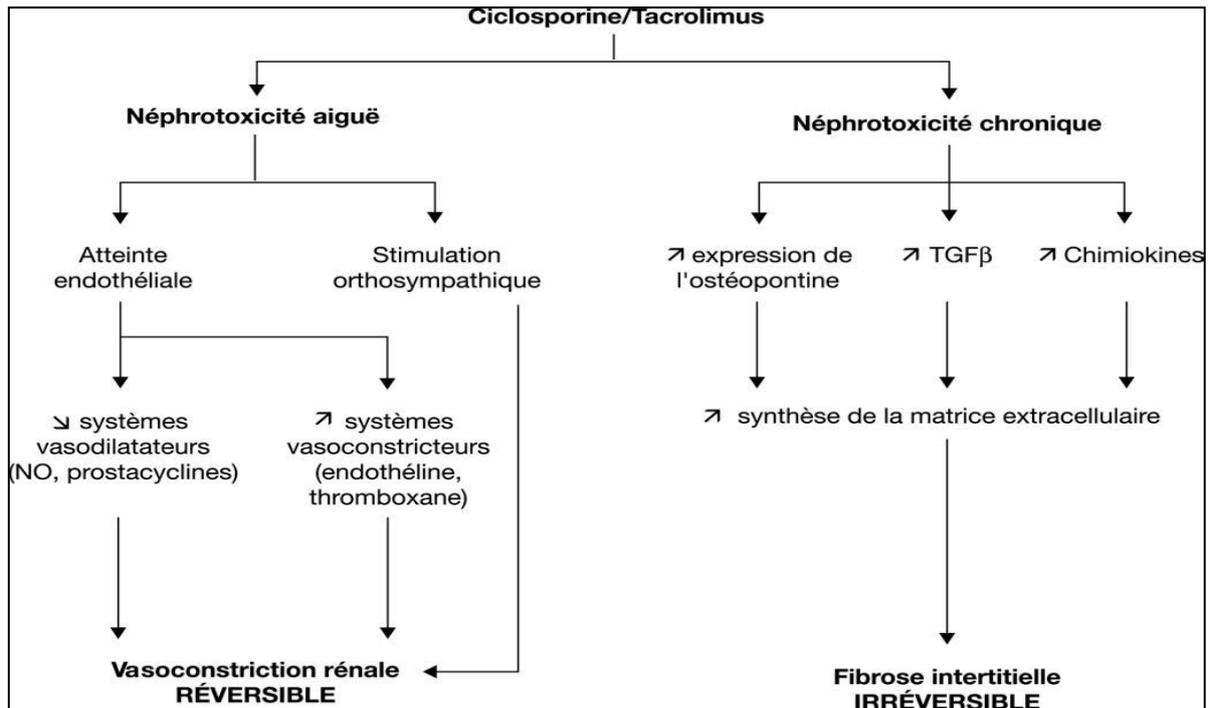


Figure 7 : Physiopathologie de la néphrotoxicité des anticalcineurines [55].

TGF : transforming growth factor ; NO : monoxyde d'azote.

❖ Les facteurs déterminants la néphrotoxicité induite par le tarolimus

a. Paramètres cinétiques et niveaux d'exposition systémiques (C0, AUC) au tacrolimus

Les protocoles actuels d'immunosuppression visent à utiliser des posologies minimales de tacrolimus, afin de réduire les phénomènes de toxicité, tout en conservant une efficacité satisfaisante dans la prévention du rejet [57].

Ainsi, des études anciennes ont montrées que lorsque des doses particulièrement élevées d'ICN étaient utilisées, une relation directe dose/toxicité était mise en évidence. Dans les conditions actuelles d'utilisation des ICN, et surtout du monitoring biologique très régulier qui est organisé, il est probable que la néphrotoxicité des ICN ne soit pas sous l'unique dépendance de l'exposition systémique aux produits [58].

b. Impact du polymorphisme génétique du receveur et exposition aux ICN

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique du tacrolimus qui rend complexe la prévision du rapport entre dose et concentration. Cette variabilité s'opère à tous les niveaux de la prise en charge cellulaire du médicament (absorption, distribution, métabolisme et élimination), et explique la faible corrélation qui est décrite entre les posologies de tacrolimus et l'exposition réelle au produit [41].

Le tacrolimus est caractérisé par un métabolisme hépatique intense par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 et 3A5. À dose égale, les concentrations sanguines de tacrolimus sont environ 2 fois plus faibles pour les expresseurs 3A5 que pour les non-expresseurs. En effet, les patients exprimant le CYP3A5 (c'est-à-dire porteurs d'au moins un allèle CYP3A5*1) ont des capacités métaboliques accrues vis-à-vis du tacrolimus. Ils nécessitent donc des posologies de tacrolimus plus importantes pour maintenir une exposition jugée suffisante [59].

Un nouvel allèle du CYP3A4 (CYP3A4*22) diminuant l'expression hépatique de l'enzyme et induisant ainsi un statut de métaboliseur lent chez environ 10 % de la population a récemment été caractérisé. Son impact sur la clairance du tacrolimus justifierait de diminuer de 1/3 en moyenne la dose de médicament en greffe rénale [60].

c. Déterminants non génétiques de l'exposition au tacrolimus

Même si des progrès dans l'identification de nouveaux polymorphismes des gènes codant pour les protéines responsables de la prise en charge du tacrolimus parvenaient à mieux expliquer la variabilité interindividuelle du rapport entre posologie et exposition aux ICN, il apparaît illusoire d'expliquer l'intégralité de cette variabilité par les seuls déterminants génétiques. En effet, indépendamment du patrimoine génétique du receveur, de nombreux éléments de l'environnement peuvent influencer la pharmacocinétique et l'exposition au tacrolimus [45].

-Les troubles du transit digestif et les diarrhées entraînent une diminution de l'activité de la Pg-P des cellules intestinales et augmentent fortement la biodisponibilité du tacrolimus [45].

-De nombreux médicaments et substances exogènes peuvent induire ou inhiber le CYP3A4, et être ainsi responsables de modification importante de l'exposition au tacrolimus.

L'expression systémique de la Pg-P peut également être modifiée par de très nombreux médicaments [58].

Enfin, il faut rappeler que tous ces éléments peuvent être variables au cours du temps dans le parcours clinique du patient transplanté : les interactions médicamenteuses, les troubles du transit, de même que l'hypoalbuminémie ou les variations de l'hématocrite, sont autant d'éléments extrêmement fluctuants susceptibles de modifier la biodisponibilité du tacrolimus [58].

11. Effets indésirables

Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments [61].

Les principaux effets indésirables sont : une atteinte de la fonction rénale avec une néphrotoxicité, une modification du métabolisme glucidique (diabète), des atteintes neurologiques, une hypertension artérielle, une hyperkaliémie, des troubles gastro-intestinaux, Syndrome lymphoprolifératif et une augmentation d'incidence des infections. Ces effets sont plus fréquemment présents à fortes concentrations [41,62].

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence d'apparition: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) [61]. (Voir annexe III).

12. Interactions médicamenteuses [33,34,63,64]

12.1. D'ordre pharmacocinétique

12.1.1. Médicaments qui augmentent la concentration sanguine du tacrolimus

Tableau 7 : Médicaments augmentant la concentration sanguine du tacrolimus [33,34,63,64].

Classes thérapeutiques	Molécules	Mécanismes d'interactions	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir
Antibiotiques	Macrolides : Clarithromycine Josamycine Erythromycine	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Association déconseillée	Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
	Pristinamycine	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Antifongiques	Posaconazole Itraconazole Ketoconazole	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie
	Fluconazole Voriconazole	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

Antiviraux	Anti protéases : Ritonavir Nelfinavir	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie
	Boceprevir	Par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP3A4)	Précaution d'emploi	
Inhibiteurs calciques	Diltiazam Nicardipine Nifédipine vérapamil	Diminution du métabolisme hépatique : majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Anti arythmique	Amiodarone	Par inhibition de son métabolisme hépatique	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt
Anticonvulsivant	Stiripentol	Diminution du métabolisme hépatique : majoration de la toxicité.	Contre indication	
Inhibiteurs de la pompe à proton et protecteurs gastriques	Oméprazole Lansoprazole	Par inhibition de son métabolisme hépatique	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Contraceptifs oraux et anti-gonadotrophines	Danazol Ethinylestradiol	Par inhibition de son métabolisme hépatique	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt

CYP3A4 : Cytochrome P3A4.

12.1.2. Médicaments qui diminuent la concentration sanguine du tacrolimus

Tableau 8 : Médicaments diminuant la concentration sanguine du tacrolimus [33,34,63,64].

Classes thérapeutiques	Molécules	Mécanismes d'interactions	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir
Antibiotiques	Clindamycine	Risque de perte de l'activité immunosuppressive	Précautions d'emploi	Contrôle renforcé des dosages sanguins de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie
Antituberculeux	Rifampicine Rifabutine	Risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précautions d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur
Antiépileptiques	Phénobarbital Phénitoïne Carbamazépine primidone	Induction enzymatique : risque de diminution de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précautions d'emploi	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	Induction enzymatique : risque de diminution de l'efficacité de l'immunosuppresseur	Précaution d'emploi	
Chélateurs de phosphate	Sevelamer	Risque de baisse d'efficacité.	Précaution d'emploi	Prendre le sevelamer à distance de la ciclosporine ou tacrolimus (plus de deux heures, si possible)

12.2. D'ordre pharmacodynamique

Tableau 9 : Médicaments possédant une néphrotoxicité additive, un risque infectieux et majorant le risque de l'hyperkaliémie et l'immunosuppression excessive [33,34,63,64].

Classes thérapeutiques	Molécules	Mécanismes d'interactions	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir
Néphrotoxicité				
Antibiotique	-Aminosides : Tobramycine Gentamicine Nétilmicine Amikacine Streptomycine -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 inflammatoires	AINS	Risque d'addition des effets néphrotoxiques	Précautions d'emploi	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS
Anticancéreux	Cisplatine	Risque de majoration de la néphrotoxicité	Prendre en compte	
	Produit de contraste iodé	Risque de majoration de la néphrotoxicité	Prendre en compte	
Risque infectieux				
Vaccin vivant atténué	Vaccin BCG V. varicelle V. oreillon V. rubéole V. rougeole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indiqué	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Vaccin inactivé	V.grippe V.DTP V. coquelluche V.haemophilus V.hépatite V.pneumocoque Papillomavirus	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.
Hyperkaliémie				
Sel de potassium	Potassium	Hyperkaliémie essentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants)	Association déconseillée	Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.
Diurétiques épargneurs de potassium	Spironolactone Amiloride Eplérénone Triamtérène	Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).	Association déconseillée	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale	Association déconseillée	
ARA II	Losartan Valsartan Candésartan	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale	Prendre en compte	
Anticoagulant	Héparine : HNF HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale	Prendre en compte	

Immunosuppression excessive				
Immunosupresseurs	Azathioprine	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.	Prendre en compte	
	Globulines antilymphocytaires			

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BCG : Bacillus Calmette–Guérin ; DTP: Diphtérie, Tétanus, Poliomyélite ; HNF: Héparines non fractionnées ; HBPM : Héparines de bas poids moléculaire.

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

1. Définition du suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du suivi thérapeutique a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière [65].

Il consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si celle-ci est trop forte ou trop faible et si une adaptation de la posologie est nécessaire [66].

Son objectif est d'optimiser le rapport bénéfice-risque. Il permet, en effet, d'obtenir et de maintenir, chez un patient donné, une concentration sanguine de médicament associée à l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques de surdosage et d'effets toxiques. Un STP bien réalisé est bénéfique à titre individuel (pour le patient), mais il contribue plus globalement à la maîtrise des coûts de santé (moins d'hospitalisations pour effets toxiques ou échecs thérapeutiques) [65].

2. Intérêt du STP

La relation concentration-effet clinique (efficacité ou toxicité) est meilleure que la relation dose-effet clinique pour de nombreux médicaments. 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 [67].

Les variations interindividuelles de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper justifient la réalisation d'une mesure de la concentration. Derrière cette variabilité de la relation dose-effet se cache le plus souvent une variabilité de la relation dose-concentration. De ce fait, il n'est pas rare qu'une posologie normale puisse s'avérer inefficace, de même, cette posologie peut s'avérer trop élevée. En effet, il faut tenir compte des multiples sources de variabilités interindividuelles des phases du devenir du médicament dans l'organisme, ou ADME (Absorption, distribution, métabolisme et élimination) [67].

Une variation intra-individuelle peut exister au-delà d'une variabilité interindividuelle des relations dose-concentration et dose-effet. Ainsi, pour une même dose maintenue au cours du temps chez un même patient, une fluctuation de l'exposition et donc de l'effet peut être observée. Ce phénomène est très connu, par exemple, chez les patients transplantés recevant

des immunosuppresseurs. Pour ces traitements, à dose constante, une augmentation progressive de l'exposition est observée au cours des premiers mois suivant la greffe, ce qui implique une surveillance répétée par la mesure des concentrations [67].

3. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus

Dans la transplantation rénale, le contrôle régulier des tacrolémies devra à la fois permettre de vérifier que la posologie choisie donne des tacrolémies dans la fourchette thérapeutique, mais aussi fournir des informations sur l'étiologie du dysfonctionnement rénal [68].

Une tacrolémie élevée orientera vers une néphrotoxicité induite par le traitement qui doit être confirmé par une biopsie qui permettra le plus souvent d'établir la cause de l'atteinte rénale. Une tacrolémie basse peut contribuer à des conséquences graves (rejet) voire fatales (mort) [69].

Le suivi thérapeutique du tacrolimus est donc un outil indispensable à la prise en charge des patients transplantés, il consiste à individualiser et adapter la posologie sur la base de la concentration sanguine individuelle, pour augmenter la durée et améliorer la qualité de vie du greffon [70].

3.1. Justification du suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus

Le tacrolimus fait l'objet d'une recommandation de suivi thérapeutique régulier, pour les raisons suivantes :

- Sa marge thérapeutique est étroite, c'est-à-dire qu'il ne déploie son effet pharmacologique désiré avec une tolérance acceptable qu'à l'intérieur d'un faible domaine de concentrations sanguines. Les conséquences d'un sous-dosage peuvent être désastreuses (rejet de greffe, décès), il en est de même en cas de surdosage avec l'apparition d'une toxicité médicamenteuse importante [71].
- Sa pharmacocinétique présente une grande variabilité intra et interindividuelle, en raison notamment d'une biodisponibilité sujette à une large fluctuation (il n'existe pas de corrélation entre la dose et les concentrations sanguines) et du métabolisme intestinal et hépatique par le CYP450 3A4 et 3A5, important [71].
- De nombreuses interactions médicamenteuses, avec des conséquences cliniques potentiellement graves en termes d'augmentation de la toxicité ou de diminution de l'efficacité [7].

- Des relations démontrées entre concentration sanguine et efficacité d'une part, et effets toxiques d'autre part (ex : néphrotoxicité, neurotoxicité,...) [7].
- L'absence d'effet clinique précoce mesurable. En effet, les épisodes de rejet aigu signalent 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 [7].

3.2. Adaptation de la posologie

L'adaptation individuelle de la posologie tient compte des caractéristiques morphologiques, physiologiques, pathologiques propres au patient, et non plus seulement des connaissances acquises sur la pharmacocinétique et les effets d'un médicament. Elle doit également prendre en considération les critères d'efficacité recherchés et de toxicité acceptables chez un individu. Cette approche doit faire relativiser la notion d'une "zone thérapeutique" assimilée à une zone de concentration protégeant à coup sûr le patient d'un échec par sous-dosage ou surdosage [67].

La posologie de tacrolimus doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient et sur la surveillance des concentrations sanguines. En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée [72].

Face à une toxicité avec plusieurs tacrolémies consécutives élevées, il faut évaluer le bénéfice d'une baisse de posologie, voir d'un arrêt momentané du traitement. Ceci n'est envisageable que sous contrôle régulier des tacrolémies pour éviter une baisse trop importante exposant le patient à un risque de rejet. En cas de toxicité sévère et persistante le remplacement du tacrolimus par un autre immunosuppresseur pourra être envisagé [68].

3.3.Marge thérapeutique

En association avec les corticoïdes et azathioprine ou mycophénolate mofétil, la fourchette proposée est de :

- Chez l'adulte : 10-15 ng/ml de j0 à j42 puis 5-10 ng/ml;
- Chez l'enfant : 10 à 20 ng/ml en période précoce, puis 5 à 15 ng/ml.

Cette approche permet d'éviter les problèmes d'inefficacité ou de toxicité majeurs.

La recherche individualisée de la concentration minimale efficace est souhaitable.

Le seuil de toxicité proposé est de 20 ng/ml. S'il permet d'éviter des surdosages dramatiques, il doit être affiné en tenant compte notamment du terrain et du contexte clinique (fonction rénale, présence d'une infection...) [73].

3.4. Dosage du tacrolimus

Alors que le dosage de la plupart des médicaments se réalise à partir du plasma, le dosage du tacrolimus s'effectue sur sang total du fait de sa forte concentration intra-érythrocytaire. Cette séquestration intra érythrocytaire est due à la richesse en immunophilines [74].

La méthode de dosage la plus courante est la mesure de la concentration résiduelle (C_0), 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) [7].

L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) entre deux administrations est un meilleur reflet de l'exposition réelle du patient au médicament. Cet indice d'exposition ne peut être utilisé pour un suivi régulier qu'en faisant appel à des stratégies de prélèvements limitées pour l'estimation de l'AUC du tacrolimus, pour permettre l'adaptation de sa posologie [75].

4. Protocole du suivi thérapeutique du tacrolimus

4.1. Phase préanalytique

La phase pré-analytique est constituée de toutes les étapes, de la préparation du patient pour le prélèvement de l'échantillon, jusqu'au traitement de l'échantillon avant l'étape d'analyse [76].

4.1.1. Recueil des informations [77,78]

L'analyse nécessite souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles, voire même indispensables, pour interpréter correctement les résultats.

-Nom, numéro d'identification et date de naissance du patient ;

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

4.1.2. Prélèvement [73]

Le prélèvement est réalisé lorsque l'état d'équilibre est atteint, généralement 48h ou 72h, il doit être effectué 12 heures après la dernière prise du tacrolimus (concentration résiduelle : C_0).

Le recueil du prélèvement s'effectue dans des tubes de 2, 3 ou 5 ml, contenant l'éthylène-diamine tétraacétique (EDTA).

L'acheminement des prélèvements se fait à température ambiante (éviter le réfrigérateur).

L'analyse se fait sur sang total (en raison de la forte concentration intra-érythrocytaire du tacrolimus).

Pour la conservation pré-analytique, les échantillons du sang total peuvent être réfrigérés entre 2°C et 8°C pendant une durée maximum de 7 jours ou congelés à une température de -20°C pendant une durée maximum de 6 mois.

4.2. Phase analytique

4.2.1. Phase de prétraitement

Le dosage s'effectue sur sang total humain. Le tacrolimus se concentre dans les éléments figurés du sang et se lie fortement aux protéines, Pour certaines techniques de dosage, un prétraitement manuel est nécessaire pour extraire le tacrolimus et précipiter les protéines [79]. Au cours de cette étape de prétraitement manuel, l'échantillon de sang total est extrait à l'aide d'un réactif de précipitation, puis centrifugé. Le surnageant est décanté dans un tube de prétraitement pour dosage du tacrolimus qui est placé sur l'automate [68].

4.2.2. Techniques immunologiques

Les immunoessais regroupent l'ensemble des méthodes analytiques quantitatives mettant en jeu la réaction immunologique antigène-anticorps. La majorité de ces techniques utilisent un troisième élément, le traceur, qui résulte de l'association de l'antigène ou de l'anticorps avec un marqueur (radioélément, enzyme, luminophore) [80].

Les immunodosages sont les méthodes les plus répandues. Ce sont des techniques immunoenzymatiques automatisées, rapides, d'exécution facile, adaptées aux grandes séries de dosages. Ces immunodosages sont commercialisés sous forme de kits réactifs prêts à l'emploi contenant des anticorps monoclonaux plus ou moins spécifiques. Selon le système d'analyse préconisé par chaque fabricant [69].

Tableau 10: Principales techniques immunologiques pour le dosage du tacrolimus [31,74,81].

Appellation	Méthode
MEIA	Microparticle Enzyme-linked ImmunoAssay
EMIA	Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
CEDIA	Cloned Enzyme Donor Immuno Assay
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ACMIA	Antibody conjugated magnetic ImmunoAssay
CMIA	Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay

La technique utilisée au CHU de Tizi Ouzou est la méthode CMIA. Cette technique est réalisée sur un automate d'immunoanalyse : ARCHITECT i1000SR.

➤ Principe de la méthode CMIA sur ARCHITECT i1000SR

La méthode CMIA est un dosage immunologique en une étape retard pour la détermination quantitative du tacrolimus dans le sang total humain. L'ARCHITECT utilise la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex [82].

Avant de lancer une séquence de dosage automatisée sur ARCHITECT, une étape de prétraitement manuel est effectuée, au cours de laquelle l'échantillon de sang total est extrait à l'aide d'un réactif de précipitation, puis centrifugé. Le surnageant est décanté dans un tube de prétraitement pour destiné pour le dosage d'immunosuppresseurs qui est placé sur l'ARCHITECT i system [82].

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 de chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL) [82].

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 [82].

4.2.3. Techniques chromatographiques

➤ Méthode HPLC/UV

Le tacrolimus ne possède pas de chromophore, il n'est par conséquent pas possible de quantifier à l'aide d'une méthode par LC-UV. Une détection par fluorimétrie a été proposée après dérivatisation [31].

➤ 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. C'est une technique longue, de sensibilité insuffisante, non adaptée au dosage de cette molécule [83].

➤ LC/MS

En raison des faibles concentrations rencontrées dans le sang aux taux résiduels (5-20 ng/ml), le dosage du tacrolimus nécessite une méthode permettant d'atteindre des limites de quantification assez basses, ce qui peut être apporté par la LC-MS. Plusieurs méthodes ont été proposées ces dernières années, avec la possibilité de quantifier les métabolites dans certains cas [83].

Des préparations de l'échantillon par SPE off-line (extraction en phase solide qui n'est pas couplée directement au système analytique) manuelles ou automatisées ont été utilisées. Les temps d'analyse allaient de 1 à 12 minutes et les limites de quantification étaient de l'ordre de 0.25 ng/ml [83].

➤ LC/MS-MS

Un certain nombre de méthodes par LC-MS/MS ont également été développées. La préparation de l'échantillon était réalisée par LLE off-line (extraction liquide-liquide qui n'est

pas couplée directement au système analytique) ou SPE off-line, avec des temps de séparation chromatographique allant de 1.5-4 minutes. Les limites de quantification étaient de l'ordre de 0.1-0.2 ng/ml [83].



PARTIE PRATIQUE

Rappel des objectifs

L'objectif de ce travail est de mettre en avant l'intérêt du suivi thérapeutique du tacrolimus dans différentes situations cliniques en transplantation rénale.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les variations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus en fonction de la dose et en fonction des patients.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à l'étude de la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle ainsi qu'à la corrélation entre les concentrations sanguines de tacrolimus et les doses administrées.

Nous nous sommes également intéressés en second lieu à :

- L'évaluation de la fonction rénale chez les greffés rénaux sous tacrolimus ;
- L'étude de la corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus et le débit de filtration glomérulaire ;
- L'évaluation de la fonction hépatique chez les greffés rénaux sous tacrolimus.

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude et population étudiée

Notre étude est une étude prospective descriptive menée sur un échantillon aléatoire de 34 patients transplantés rénaux (anciens et nouveaux cas) suivis au niveau du service de Néphrologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou durant une période de 4 mois allant du 18 décembre 2017 jusqu'au 18 avril 2018.

Dans notre étude, sont inclus que les patients transplantés rénaux sous tacrolimus qui ont plus de 2 prélèvements (plus de 2 consultations pendant les 4 mois du suivi).

Dans l'étude statistique, sont exclus deux patients (P06 et P34) présentant respectivement un rejet et une toxicité (ces patients sont étudiés à part entière dans les cas particuliers).

De plus, 3 patients (P01 ; P03 ; P05) se retrouvent à la fois dans les deux périodes post-greffe, en effet ces patients ont été suivi durant ces 2 périodes. De ce fait, le nombre de patients inclus dans l'étude concrètement est de :

De 0 à 6 semaines post-greffe : 6 patients ;

Au-delà de 6 semaines post-greffe : 29 patients.

2. Recueil d'informations

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie à notre niveau (annexe IV). Cette fiche fournit des données sur le patient, son état clinique et biologique, la posologie, le rythme d'administration du médicament dosé, date de réalisation de la greffe, date du début du traitement, date de modification de posologie, traitements associés, date et heure des prélèvements et les résultats des dosages.

3. Analyse statistique

Pour les variables quantitatives nous avons calculé les moyennes \pm leurs écarts-types, minimum, maximum, la médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile.

Pour les variables qualitatives, nous avons calculé les pourcentages.

Pour les calculs des moyennes ; écartypes ; médianes ; quartiles et pourcentages, nous avons utilisé le logiciel Microsoft EXCEL 2007.

Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique INSTAT pour calculer la probabilité « p » et la corrélation « r ». Et pour la comparaison des

pourcentages observés, nous avons calculé l'écart réduit ($|\varepsilon| < 1.96$: différence due à une fluctuation d'échantillonnage).

Tests de corrélation

Pour évaluer les différents niveaux de corrélation, un test paramétrique de Pearson a été réalisé car la distribution des variables suit une loi normale. Ce test permet de déterminer le degré d'association entre deux variables quantitatives en calculant le r statistique de Pearson : l'interprétation se fait selon la grille suivante :

$r \neq 0$ les deux variables sont corrélées.

$r > 0$ corrélation positive.

$r < 0$ corrélation négative.

Il existe une différence significative entre deux variables pour toute P value inférieure ou égale à 0,05.

4. Paramètres étudiés

a. Tacrolimus

Le suivi des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandé systématiquement à chaque consultation et ceci dans le but d'améliorer l'efficacité et de diminuer la toxicité.

Tableau 11 : Normes et fréquences de dosage du tacrolimus selon la fiche technique ARCHITECT Tacrolimus.

	Normes	Fréquence des prélèvements
Tacrolimus	10 à 15 ng/ml durant les 6 premières semaines post greffe	0-3 mois : 1 à 2/ semaine 3-6 mois : 1/ 2 semaines
	5 à 10 ng/ml au-delà de 6 semaines post greffe	6-12 mois : 1 / mois >1an : 1/ 2 mois
	Seuil de toxicité : 20 ng/ml	

b. Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques sont utilisés à des fins de diagnostic et/ou de pronostic des effets indésirables ou toxiques du tacrolimus dans le but d'améliorer tant la survie du patient que celle de son greffon.

Dans notre suivi, durant chaque consultation du patient, un bilan rénal et un bilan hépatique ont été réalisés.

➤ **Evaluation de la fonction rénale**

Une surveillance de la fonction rénale est nécessaire durant toute la vie du greffé afin de pouvoir identifier et traiter des atteintes suspectées.

Les signes cliniques d'altération de la fonction rénale et de rejet étant souvent absents et non corrélés à l'intensité de l'atteinte rénale, un suivi biologique régulier est impératif. Il permet de détecter une dysfonction du transplant résultant d'un rejet aigu, d'une toxicité médicamenteuse, d'un rejet chronique ou de toute autre cause.

Le dosage de la créatinine sérique doit être utilisé pour évaluer les changements de la fonction rénale. Sa production dépend du volume des masses musculaires, de l'âge, le sexe, les apports en viande. Son excrétion est tubulaire et sa filtration est glomérulaire.

En cas de toxicité, La créatininémie n'augmente significativement que relativement tardivement c'est-à-dire après l'atteinte toxique et la dégradation de la fonction rénale déjà importante.

Tableau 12 : Normes et fréquences de dosage des paramètres biochimiques de la fonction rénale.

	Normes	Fréquences
Urée	0,1 à 0,5 g/l 1.7 à 8.3 mmol/l	
Créatinine	6 à 13 mg/l 53 à 115 µmol/l	0-3 mois : 1/ semaine 3-6 mois : 1/ 2 semaines 6-12 mois : 1 / mois >1an : 1/ 2 mois
Acide urique	25 à 72 mg/l 148.8 à 428.4 µmol/l	

- **Le débit de filtration glomérulaire (DFG)**

Le DFG est considéré comme le meilleur témoin de la fonction rénale, même si la physiologie du rein ne se limite pas au processus de filtration. L'équation MDRD (Modification of diet in renal disease) permet de mieux l'estimer. Cependant, le DFG estimé doit être interprété pour chaque patient en fonction du contexte clinique, biologique et morphologique. Il est calculé comme suit:

-Chez les femmes :

$$\text{Si créatinine} \leq 62 \mu\text{mol/l} : \text{DFG} = 144 \times (\text{créatinine}/62)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

$$\text{Si créatinine} > 62 \mu\text{mol/l} : \text{DFG} = 144 \times (\text{créatinine}/62)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

-Chez les hommes :

$$\text{Si créatinine} \leq 80 \mu\text{mol/l} : \text{DFG} = 141 \times (\text{créatinine}/62)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

$$\text{Si créatinine} > 80 \mu\text{mol/l} : \text{DFG} = 141 \times (\text{créatinine}/62)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{âge}}$$

Ce paramètre est fréquemment utilisé afin d'évaluer le stade de l'insuffisance rénale.

Tableau 13 : Interprétation du DFG.

DFG (ml/min/1,73m ²)	stades
>90	1 : Pas d'insuffisance rénale
90 à 60	2: insuffisance rénale débutante
30 à 60	3 : insuffisance rénale modérée
15 à 30	4 : insuffisance rénale sévère
<15	5 : insuffisance rénale terminale

D'après les normes de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² suffit pour définir une atteinte rénale.

➤ Evaluation de la fonction hépatique

Tableau 14 : Normes et fréquences de dosage des paramètres biochimiques de la fonction hépatique.

	Normes	Fréquences
ASAT	5-34 UI/l	0-3 mois : 1 / semaine
ALAT	0-55 UI/l	3-6 mois : 1 / 2 semaines
Bilirubine totale	0 à 12 mg/l 0 à 21 μmol/l	6-12 mois : 1 / mois >1an : 1/ 2 mois

L'importance de l'augmentation des transaminases est classée comme suit:

- Légère si < 5x la limite supérieure de la norme.
- Elevée si > 5 x la limite supérieure de la norme.

Cependant, une élévation légère n'exclue pas une atteinte hépatique sévère.

5. Modalités d'échantillonnage

a. Tacrolimus

Le prélèvement sanguin est effectué le matin, au niveau de l'unité de prélèvements du service de néphrologie du CHU Tizi Ouzou, juste avant la nouvelle prise quotidienne du tacrolimus (c'est-à-dire à jeun du médicament au moins 12 heures après la dernière prise).

Le sang total est recueilli dans des tubes EDTA munis d'étiquettes indiquant le nom et le prénom du patient ainsi que la date du prélèvement.

L'acheminement des échantillons a été fait à température ambiante entre le moment du prélèvement et l'arrivée au laboratoire. Les prélèvements ont été analysés le jour même ou conservés à 2-8 °C au réfrigérateur.

Les échantillons doivent être homogénéisés avec soin après réfrigération de manière à obtenir des résultats cohérents.

b. Paramètres biologiques

Pour chaque prélèvement du tacrolimus, un autre prélèvement a été effectué sur tube hépariné pour le dosage des paramètres biologiques à savoir l'urée, la créatinine, l'acide urique, ASAT, ALAT et la bilirubine totale.

Ce prélèvement s'effectue le matin au même moment que celui du tacrolimus et à jeun (8h de jeun).

6. Techniques de dosage

a. Appareillage

Le dosage du tacrolimus est effectué sur un automate d'immunoanalyse de marque Architect i1000SR par la méthode CMIA dont le principe est décrit dans la partie théorique.



Figure 8: Appareil ARCHITECT i1000SR.

L'analyse de tous les paramètres biologiques a été effectuée au niveau du laboratoire de Biochimie du C.H.U. Tizi Ouzou, la majorité des prélèvements ont été réalisés sur ARCHITECT plus ci4100.



Figure 9: Appareil ARCHITECT plus ci4100.

b. Matériel

➤ **Consommables**

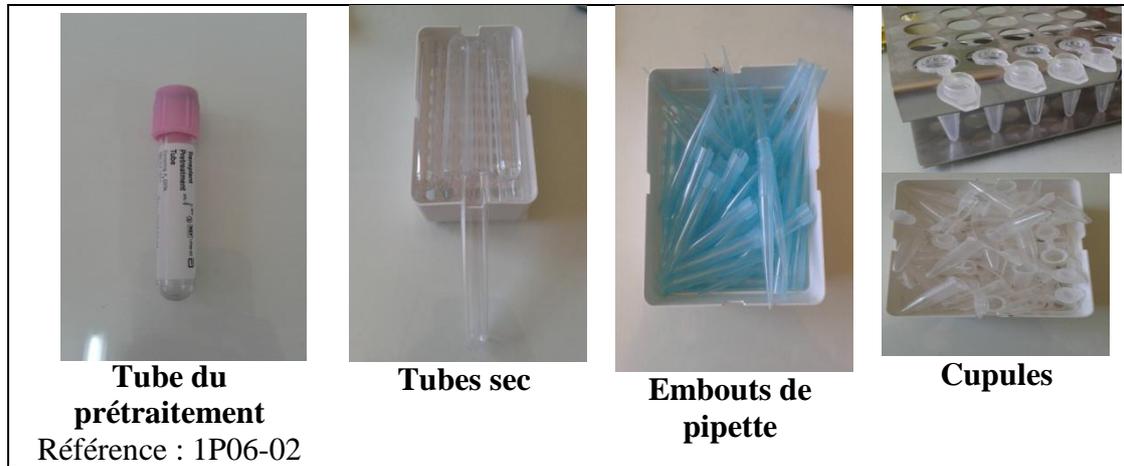


Figure 10: Matériels consommables.

➤ **Petits équipements**

-Réfrigérateur pour la conservation des prélèvements: ENIEM 240L PB.



Figure 11: Petits équipements pour dosage ARCHITECT Tacrolimus.

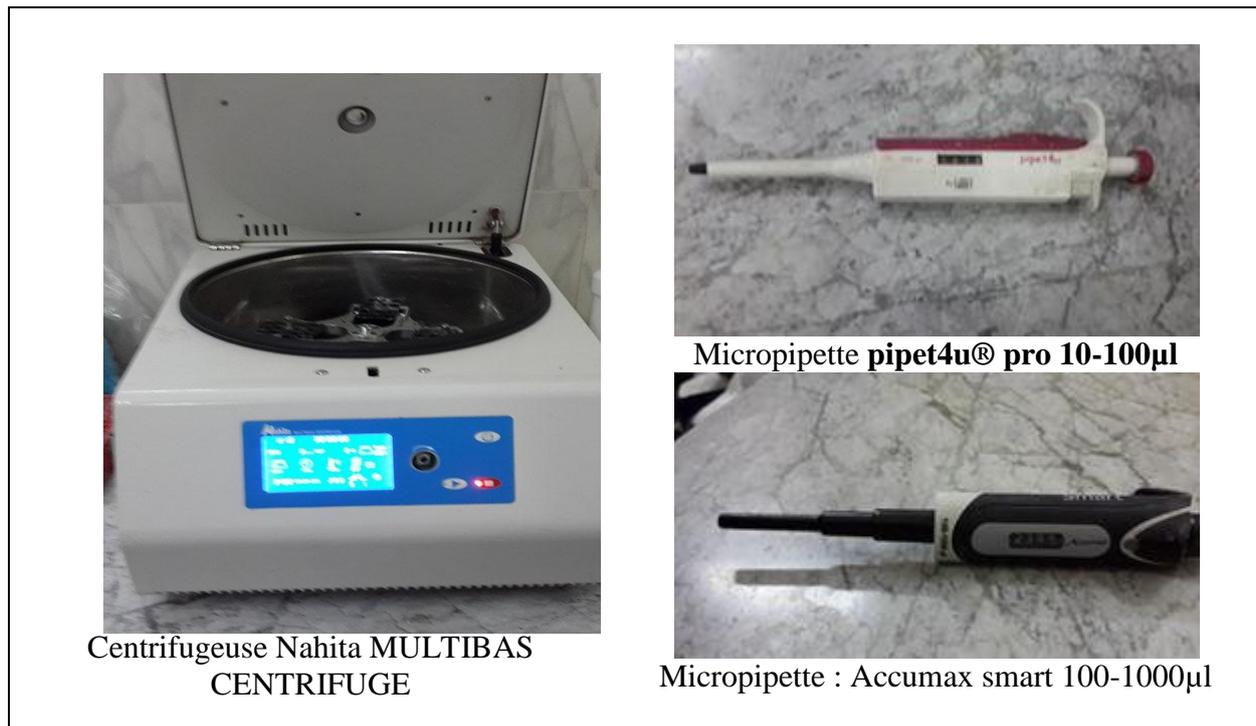


Figure 12 : Petits équipements du dosage des paramètres biochimiques.

c. Réactifs

➤ Calibrateurs

Les calibrateurs ARCHITECT Tacrolimus existent en 6 flacons classés de A à F préparés avec sang total humain traité.

-Le calibrateur A (9ml) : Contient un volume supplémentaire pour permettre son utilisation en tant que diluant pour les échantillons de la gamme.

-Les calibrateurs B à F (4,5ml) : Contiennent le tacrolimus et les Conservateurs (l'azide de sodium et un agent antimicrobien).

➤ Contrôle

Trois flacons de contrôle (2ml chacun) contenant du tacrolimus. Ces derniers vont être mélangés avec du sang humain.

➤ Réactif de précipitation (Prétraitement)

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

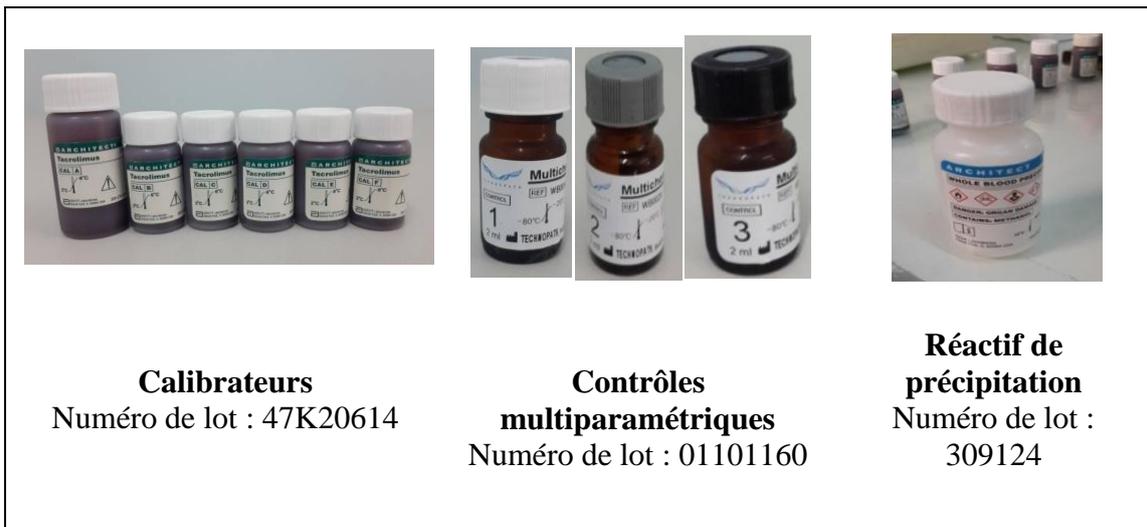


Figure 13: Réactifs utilisés.

➤ **Analyse**

- **Microparticules**

1 flacon (6,6 ml pour le flacon de 100 tests / 27,0 ml pour le flacon de 500 tests) de microparticules recouvertes d'anticorps anti-tacrolimus (souris, monoclonal) dans du tampon EDTA contenant un stabilisant de protéines (bovines).

Concentration minimale : 0,09 % de particules solides.

Conservateurs : azide de sodium et ProClin 950.

- **Conjugué**

1 flacon (7,8 ml pour le flacon de 100 tests / 16,0 ml pour le flacon de 500 tests) de conjugué de tacrolimus marqué à l'acridinium dans du tampon citrate avec un stabilisant de protéines (bovines).

Concentration minimale : 5,0 ng/ml.

Conservateur : ProClin 300.

- **Diluant**

1 flacon (8,9 ml pour le flacon de 100 tests/45,8 ml pour le flacon de 500 tests) de diluant de dosage contenant du tampon MES et du chlorure de sodium. Conservateurs : ProClin 950 et ProClin 300.



Figure 14 : kits de réactif du dosage ARCHITECT Tacrolimus.

d. Protocole opératoire

➤ Procédure de la dilution

Les échantillons dont la concentration en tacrolimus est supérieure à 30 ng/ml nécessitent une dilution.

La dilution suggérée pour le dosage Architect Tacrolimus est de 1/2. Les échantillons doivent être dilués avant le prétraitement et effectués de la manière suivante :

- Ajouter 150 µl d'échantillon de patient à 150 µl de calibrateur A ARCHITECT Tacrolimus.
- Saisir le facteur de dilution dans l'écran «Demande de patient» ou «Demande de contrôle».

Le système utilisera ce facteur de dilution afin de calculer automatiquement la concentration de l'échantillon avant la dilution et d'enregistrer le résultat.

➤ Procédure de prétraitement

Afin d'obtenir des résultats optimaux avec le dosage ARCHITECT Tacrolimus, il convient de suivre avec précision le processus de prétraitement manuel décrit ci-dessous :

Tableau 15: Procédure de prétraitement du dosage ARCHITECT Tacrolimus.

	<p>1. Homogénéiser soigneusement chaque échantillon (échantillon, calibrateur ou contrôle) en retournant délicatement le récipient 5 à 10 fois.</p>
	<p>2. Pipeter avec précision 200 µl de chaque échantillon dans des cupules pour centrifugeuse immédiatement après l'homogénéisation.</p>
	<p>3. Ajouter 200 µl de réactif de précipitation pour sang total ARCHITECT Tacrolimus au contenu du chaque cupule pour centrifugeuse.</p>
	<p>4. Refermer, Passer au Vortex et agiter vigoureusement pendant 5 à 10 secondes immédiatement après l'ajout du réactif de précipitation pour sang total ARCHITECT Tacrolimus.</p>
	<p>5. Charger chaque cupule dans une centrifugeuse : Centrifuger les cupules pendant 4 minutes à 13000 t/min.</p>
	<p>6. Retirer chaque cupule de la centrifugeuse et vérifier que le culot est bien formé et que le surnageant est clair.</p>
	<p>7. 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.</p>

N.B : Seulement les tubes de prétraitement (LN 1P06) sont acceptables pour le prétraitement des échantillons du tacrolimus pour une utilisation sur le système ARCHITECT i1000SR. 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.

	<p>8. Passer au Vortex le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs pendant 5 a 10 secondes.</p>
	<p>9. Transférer le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs dans le portoir des échantillons ARCHITECT</p>

➤ 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 : Calibration ; contrôle.
- Préparer les calibrateurs et les contrôles.
- Lancer la calibration et les contrôles.

Une fois la calibration et les contrôles sont validés ;

- Charger les échantillons ;
- Appuyer sur la touche « Lancer ».

e. Calibration

Pour effectuer une calibration du dosage ARCHITECT Tacrolimus, analyser les calibrateurs A, B, C, D, E et F en double. Un seul échantillon prétraité de chaque calibrateur ARCHITECT Tacrolimus est requis pour effectuer une calibration sur l'ARCHITECT i System.

Un échantillon de chaque niveau de contrôle tacrolimus doit être analysé afin de pouvoir évaluer la calibration du dosage. S'assurer que les valeurs des contrôles se situent dans les limites spécifiées.

- ❖ Plage de calibration : 0,0 à 30,0 ng/ml.
- ❖ Lorsque la calibration du dosage ARCHITECT Tacrolimus a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons qui suivent peuvent être analysés sans effectuer de nouvelle calibration, sauf si :
 - Un kit de réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé.
 - Les valeurs des contrôles se trouvent en dehors des limites spécifiées.

Tableau 16 : Concentrations du tacrolimus des calibrateurs.

Calibrateurs	Concentrations du tacrolimus (ng/ml)
A	0
B	3
C	6
D	12
E	20
F	30

f. Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité recommande 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 ré-analysés. Une recalibration peut alors être nécessaire.

La plage de mesure de dosage ARCHITECT Tacrolimus est comprise entre 2 ng/ml (valeur minimale pouvant être rendue basée sur la sensibilité fonctionnelle) et 30 ng/ml.

Intervalles de référence des contrôles ARCHITECT Tacrolimus : num de lot : 01101160

Level 1: 3.13 – 5.82 ng/ml;

Level 2: 7.34 – 13.6 ng/ml;

Level 3: 15.4 – 28.7 ng/ml.

g. Performances de la technique du dosage**Tableau 17:** Performances du dosage ARCHITECT Tacrolimus.

Performances du dosage	Remarques
Sensibilité	Seuil de détection $\leq 1,5$ ng/ml (égal à 0,3 ng/ml avec un intervalle de confiance à 95 %).
Sensibilité fonctionnelle	Seuil de détection ≤ 2 ng/ml.
Spécificité	Valeurs cibles comprises entre 5 et 22 ng/ml.
reproductibilité	Coefficient de variation ≤ 10 %.

- **Réactivités croisées**

Les réactivités croisées ont été estimées par interférence avec la mesure du tacrolimus dans les échantillons de sang total.

Les métabolites M-I à M-IV ont été évalués pour déterminer leurs effets sur la performance du dosage.

Tableau 18 : Pourcentages des réactivités croisées en fonction des métabolites.

Métabolites	Réactivités croisées (%)
M-I (13-Odemethyltacrolimus)	8
M-II (31-Odemethyltacrolimus)	94
M-III (15-Odemethyltacrolimus)	4
M-IV (12 hydroxytacrolimus)	8

6.1. Dosage des paramètres biologiques

Tableau 19 : Techniques de dosage des paramètres biologique sur L'ARCHITECT plus ci4100.

Paramètres	Principes	Réactifs	Longueurs d'onde de mesure	Domaines de linéarité	Limites de détection	Interférences
Urée	Enzymatique	Uréase	340 nm	125 mg/dl	0,7 mg/dl	Bilirubine Hémoglobine Intralipide
Créatinine	Colorimétrique	Picrate alcalin	500 nm	38,7 mg/dl	de 0,05 mg/d	Bilirubine Hémoglobine Glucose Protéine Ascorbate Intralipide
Acide urique	Enzymatique	Uricase	548 nm	33,1 mg/dl	de 0,2 mg/dl	Bilirubine Hémoglobine Ascorbate Intralipide
Bilirubine totale	Colorimétrique	DCA (2,4-dichloroaniline)	548 nm	0,1 à 30,0 mg/dl	0,05 mg/d	Hémoglobine Intralipide
ASAT	Enzymatique	NADH (sans P-5'-P)	340 nm	913 U/L	2,0 U/L	Bilirubine Hémoglobine Intralipide
ALAT	Enzymatique	NADH (sans P-5'-P)	340 nm	942 U/L	2,0 U/L	Bilirubine Hémoglobine Intralipide

CHAPITRE II : RESULTATS

1. Description de la population étudiée

Notre étude concerne 34 patients greffés rénaux traités par le tacrolimus et qui sont suivis au niveau du service de néphrologie du C.H.U Tizi Ouzou.

En fonction du délai post greffe, ces patients sont divisés en deux groupes :

- Délai post greffe de 0 à 6 semaines ;
- Délai post greffe d'au-delà de 6 semaines.

Tableau 20 : Répartition des patients en fonction du délai post-greffe.

Délai post-greffe	Effectifs (n)
De 0 à 6 semaines	7
Au-delà de 6 semaines	27
Total	34

1.1. Caractéristiques générales de la population

- **Age**

La moyenne d'âge (\pm écart type) des patients est de $33,6 \pm 9$ ans avec des extrêmes variant de 15 à 55 ans.

La moyenne d'âge au moment de la greffe (\pm écart type) des patients est de 31 ± 9 ans avec des extrêmes variant de 12 à 54 ans.

- **Origine**

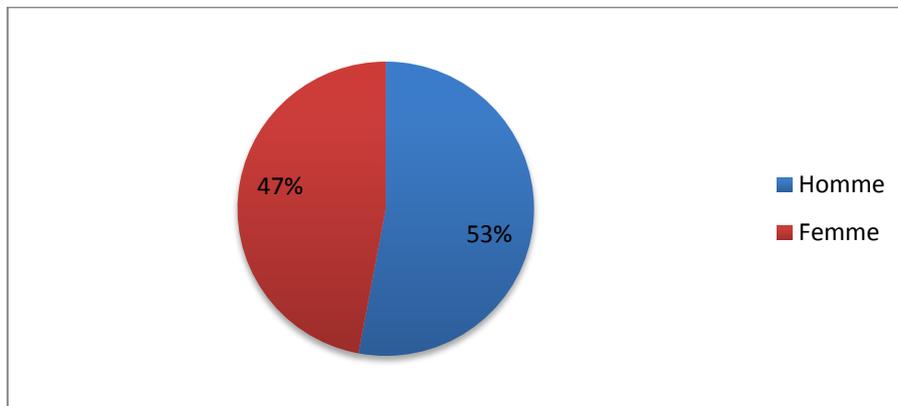
La majorité des patients de notre étude sont originaires de Tizi Ouzou avec un pourcentage de 41.18%. (Le tableau ci-dessous démontre la répartition des patients en fonction de leurs origines).

Tableau 21: Répartition des patients selon l'origine.

Origines	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Tizi Ouzou	14	41.18
Bejaia	9	26.47
El-Oued	6	17.65
Boumerdes	2	5.88
Bouira	1	2.94
Msila	1	2.94
Ain defla	1	2.94
Total	34	100

- **Sexe**

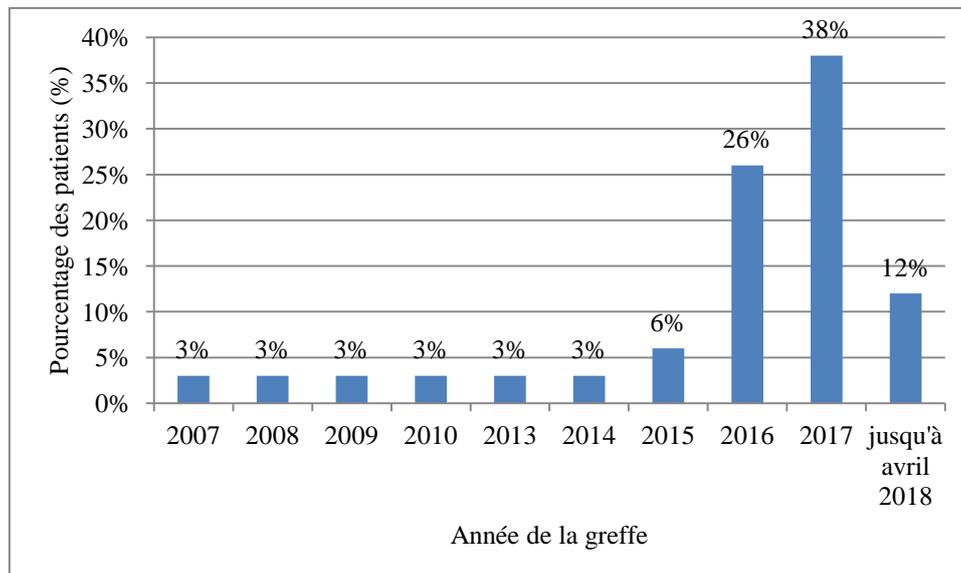
Dans notre étude, la population masculine est plus nombreuse que la population féminine avec 18 hommes, soit 53% et 16 femmes, soit 47%. Le sex-ratio (1,125) est donc en faveur des hommes (**Grappe 2**).



Grappe 2 : Répartition des patients en fonction du sexe.

- **Date de la greffe**

Plus de 70% des patients de notre étude ont été greffés entre 2016 et début 2018 (**Grappe 3**).

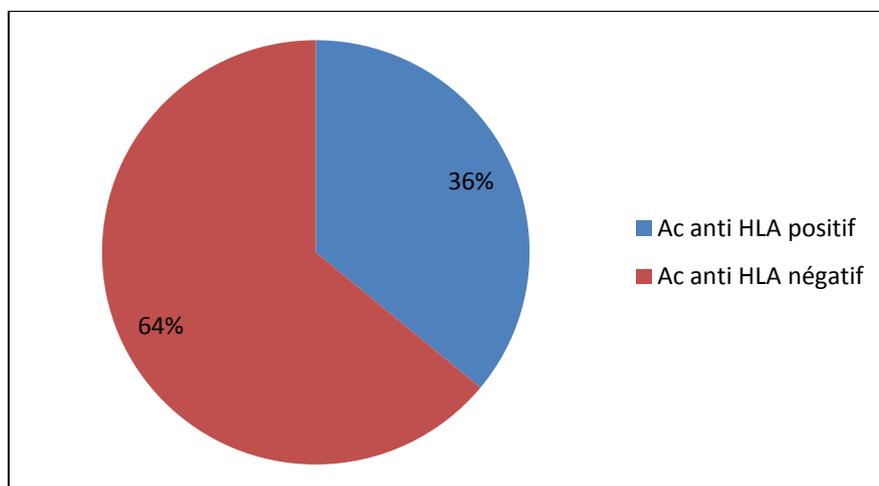


Grappe 3 : Répartition des patients en fonction de la date de la greffe.

1.2. Caractéristiques cliniques et biologiques

1.2.1. Profil immunologique

Dans cette étude, la présence d'anticorps anti-HLA était observée chez 36% des patients (Graphe 4).



Graphe 4: Répartition des patients selon le profil immunologique.

1.2.2. Néphropathies causales

Près de la moitié des patients souffraient de néphropathie indéterminée. (Le tableau ci-dessous résume le type de néphropathie causale à l'origine de l'insuffisance rénale terminale justifiant la greffe).

Tableau 22: Détermination de la néphropathie causale.

Néphropathies causales	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Néphropathie indéterminée	16	47.05
HTA	9	26.47
Syndrome néphrotique	3	8.84
Néphronoptise	2	5.88
Néphropathie de reflux	1	2.94
Néphropathie interstitielle chronique	1	2.94
Néphropathie diabétique	1	2.94
Maladie d'Alport	1	2.94
Total	34	100

1.2.3. Evolution de la greffe

La majorité des patients suivis au cours de notre étude avec un pourcentage de 97%, ont présenté une évolution favorable après la greffe contre la survenue de 3% de rejets (1 patient).

1.2.4. Complications après la greffe

1.2.4.1. Infections survenues après la greffe

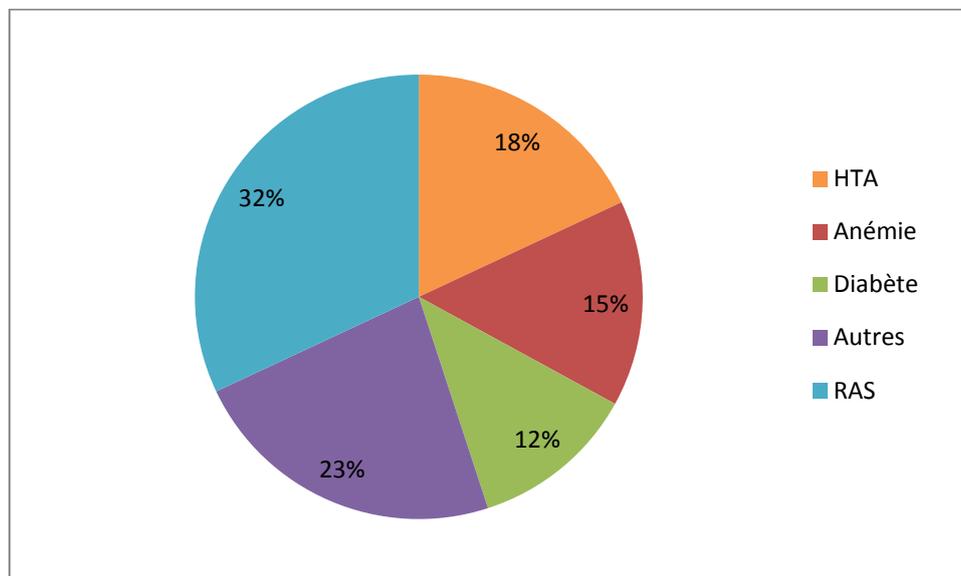
Sur les 34 patients suivis au cours de notre étude, la survenue d'infections était observée chez les patients du groupes d'au-delà de 6 semaines avec un pourcentage de 26%.

1.2.4.2. Autres complications développées après la greffe

Durant notre étude, et sur les 34 patients greffés suivis, 28 patients soit 68% ont développé des maladies après la greffe, dont des cas d'HTA, de diabète, d'anémies et autres.

Ces 28 patients appartiennent au groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe.

6 cas d'HTA soit 18%, 5 cas d'anémie soit 15% et 4 cas de diabète soit 12% sont survenus après la greffe (**Grappe 5**).



Grappe 5: Complications développées après la greffe.

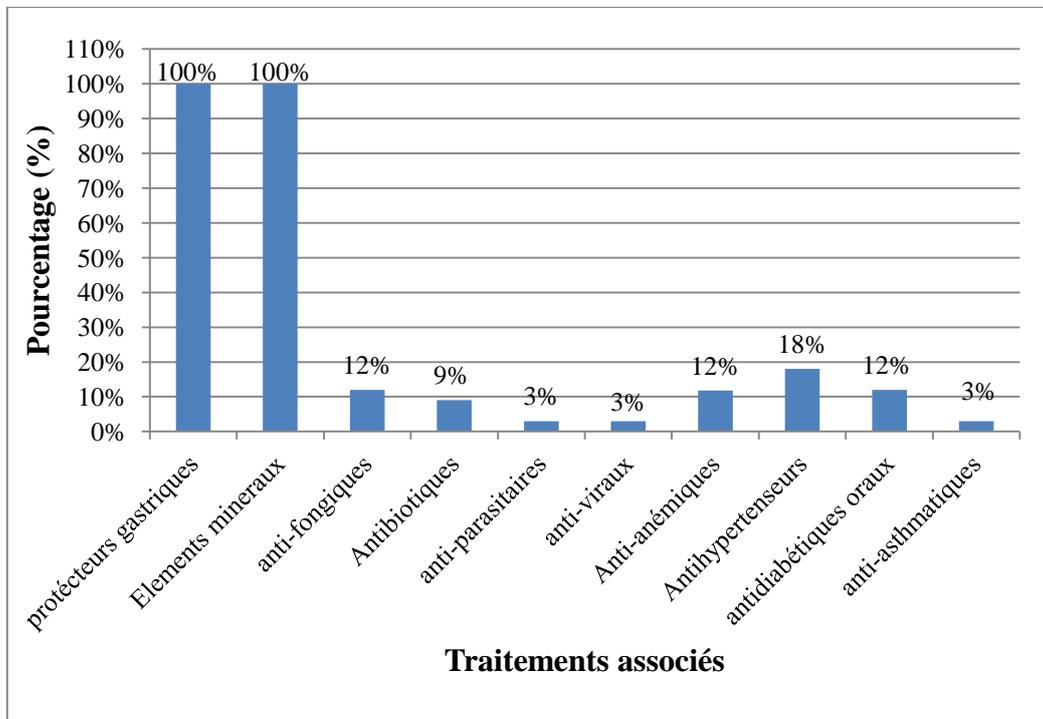
Des associations entre ces mêmes maladies développées après la greffe étaient observées, avec 1 cas d'HTA/Diabète, 1 cas d'Anémie/Diabète et 2 cas d'HTA/Anémie.

1.2.5. Traitements associés

Durant les six premiers mois suivant la greffe rénale, les patients greffés reçoivent un traitement prophylactique antibactérien (Bactrim[®]), antiviral (Aciclovir[®]) et antifongique (Fungizone[®]) suivant des protocoles standards.

100% des patients du groupe de 0 à 6 semaines post-greffe ont reçu ce traitement prophylactique.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe, tous les patients, soit 100%, prenaient en plus du traitement immunosuppresseur et hors les traitements prophylactiques, des protecteurs gastriques et des éléments minéraux (**Graphe 6**).



Graphe 6 : Traitements associés.

2. Suivi thérapeutique et biologique

Ces résultats concernent le suivi thérapeutique de 32 patients, en effet parmi les 34 patients de notre étude,

Un total de 160 prélèvements a été analysé durant notre étude.

Tableau 23: Nombre de prélèvements en fonction du délai post-greffe.

Délai post-greffe	Nombre de prélèvements
De 0 à 6 semaines	32
Au-delà de 6 semaines	128
Total	160

Le suivi thérapeutique et biologique des patients ont été réalisés selon 2 approches :

La première approche consiste à étudier les concentrations moyennes des patients tout au long de la période du suivi (4 mois). Cette analyse est intéressante car elle nous apporte une vision globale des concentrations des patients durant les 4 mois du suivi, il est en effet

impossible d'analyser toutes les valeurs observées pour chaque patient, ce qui justifie l'utilisation de la moyenne arithmétique comme mesure de la tendance centrale.

Dans la seconde approche, ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients afin de mettre en évidence tous les concentrations normales, supérieures et inférieures aux valeurs normales.

2.1. Suivi thérapeutique du tacrolimus

• Rappel des fourchettes thérapeutiques

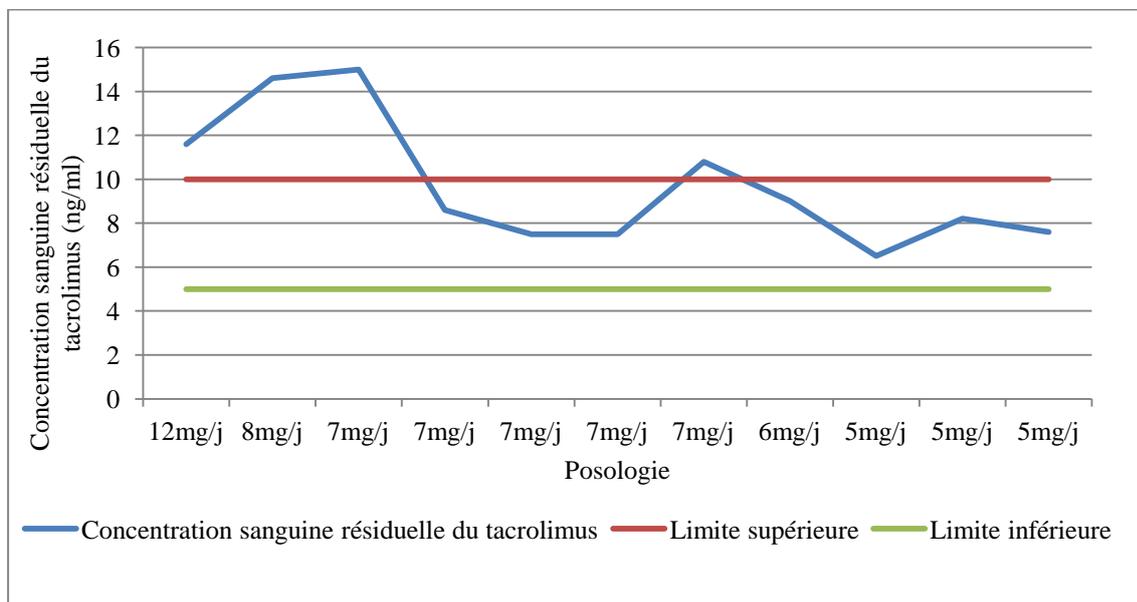
De 0 à 6 semaines post greffe : 10 à 15 ng/ml.

Au-delà de 6 semaines post greffe : 5 à 10 ng/ml.

Seuil de toxicité : 20ng/ml.

2.1.1. Etude des profils des patients

Les profils d'évolution des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus ont été réalisés pour chaque patient durant les 4 mois de suivi (**Annexe V**).

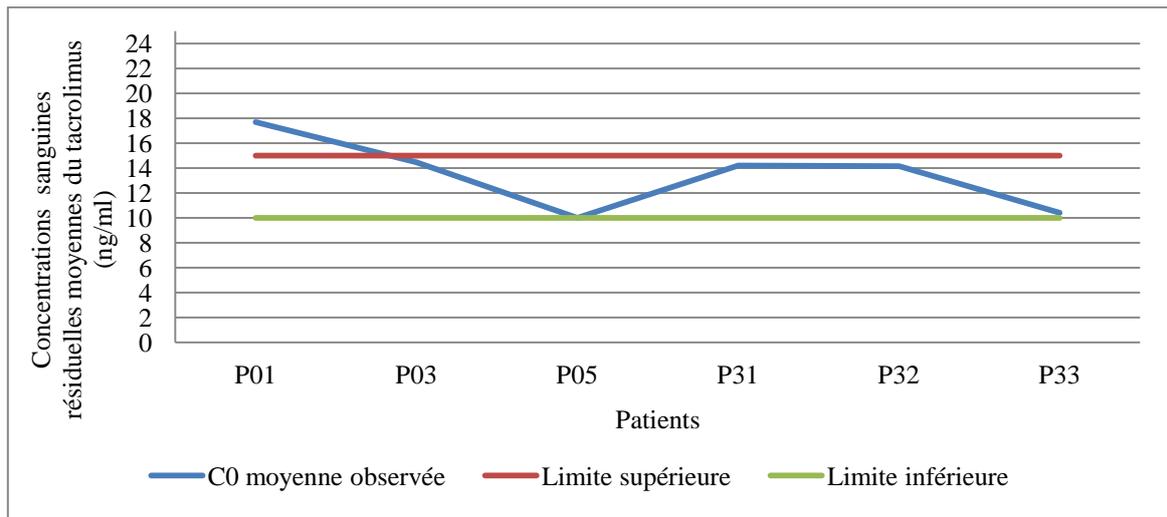


Graph 7: Evolution des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus du patient P02 (Au-delà de 6 semaines post greffe).

2.1.2. Etude des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales

• Délai post-greffe de 0 à 6 semaines

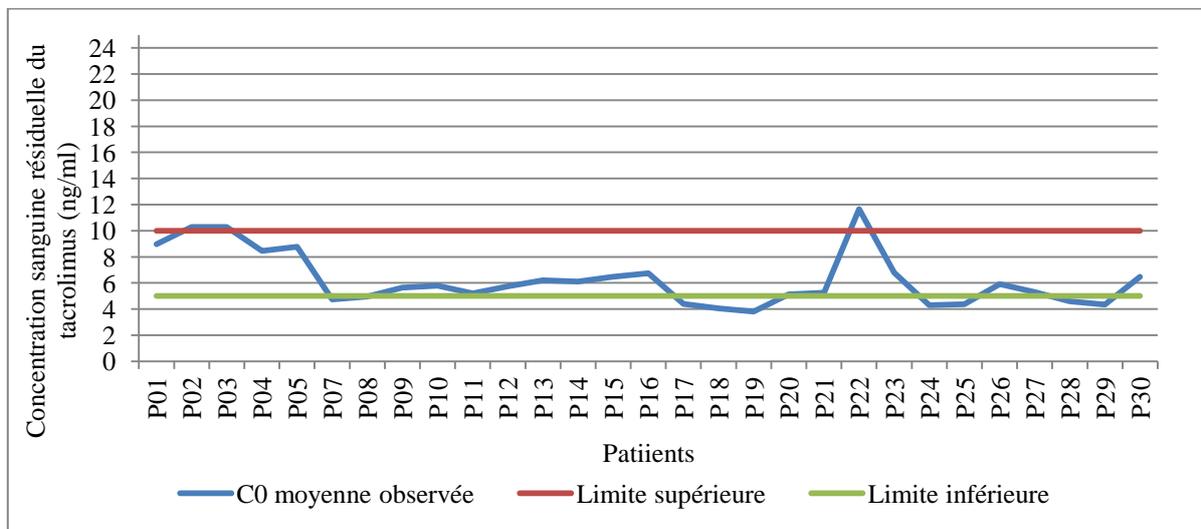
La majorité des patients ce groupe (83%), soit 5 patients ont présenté des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus (C_0) dans les normes contre 17%, soit 1 patient qui est en surdosage (**Graphe 8**).



Graphe 8: Variation des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales.

• Délai post-greffe au-delà de 6 semaines

69% des patients de ce groupe, ont présenté des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus dans les normes contre 21% en sous dosage et 10% en surdosage (**Graphe 9**).



Graphe 9 : Variation des concentrations résiduelles moyennes du tacrolimus par rapport aux valeurs normales.

La majorité des patients de 0 à 6 semaines post- greffe (83%) qui ont des concentrations sanguines résiduelles moyennes dans les normes alors que 69% des patients d’au-delà de 6 semaines post-greffe ont des concentrations sanguines résiduelles moyennes dans les normes. Cette différence n’est pas significative à 5% (l’écart réduit $|\varepsilon| = 0.7$ $|\varepsilon| < 1.96$).

2.1.3. Etude de toutes les concentrations sanguines résiduelles observées de tacrolimus

Dans cette étude, ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients avec un nombre total de 160 prélèvements.

Durant les 6 premières semaines post-greffe, 75% des concentrations résiduelles C_0 sont situées entre 6 ng/ml (minimum) et 16.8 ng/ml (3^{ème} quartile). Avec un minimum de 6 ng/ml et un maximum de 23.3 ng/ml.

Au-delà de 6 semaines post-greffe, 75% des concentrations résiduelles C_0 sont situées entre 3 ng/ml (minimum) et 8.22 ng/ml (3^{ème} quartile). Avec un minimum de 3 ng/ml et un maximum 19.4 ng/ml (**Tableau 24**).

Tableau 24: Paramètres de distribution des tacrolémies (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.

Délai post-greffe	De 0 à 6 semaines	Au-delà de 6 semaines
Nombre de patients (n)	6	29
Nombre de prélèvements	32	128
Moyennes	13.89	7.02
Ecartypes	4.5	3
1^{er} quartile	11.2	5
Médiane	12.8	6.25
3^{em} quartile	16.8	8.22
Minimum	6	3
Maximum	23.3	19.4

➤ Etude de toutes les concentrations sanguines résiduelles observées de tacrolimus en fonction de délai post-greffe.

- Délai post greffe de 0 à 6 semaines

43.75% des prélèvements étaient dans les normes, 15.63% au dessous des normes et 40.62% au-dessus des normes dont 12.5% supérieurs à 20 ng/ml (concentration toxique).

Tableau 25 : Pourcentages des sous-dosages, surdosages et toxicité (de 0 à 6 semaines post-greffe).

Concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus (ng/ml)	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
<10	5	15.63
10-15	14	43.75
15-20	9	28.12
>20	4	12.5
Total	32	100

- **Délai post greffe au-delà de 6 semaines**

61% des prélèvements étaient dans les normes, 14% au dessous des normes et 25% au-dessus des normes.

Tableau 26: Pourcentages des sous-dosages, surdosages et toxicité (au-delà de 6 semaines post greffe).

Concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus (ng/ml)	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
<5	32	14
05-10	78	61
10-20	18	25
>20	0	0
Total	128	100

43.75% des prélèvements des patients de 0 à 6 semaines post- greffe ont des concentrations sanguines résiduelles dans les normes alors que 60.94 % des prélèvements des patients d'au-delà de 6 semaines post-greffe ont des concentrations sanguines résiduelles dans les normes. Cette différence n'est pas significative à 5% (l'écart réduit $|\varepsilon| = 1,82$ $|\varepsilon| < 1.96$).

2.1.4. Etude de la variation des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus en fonction de la variabilité individuelle

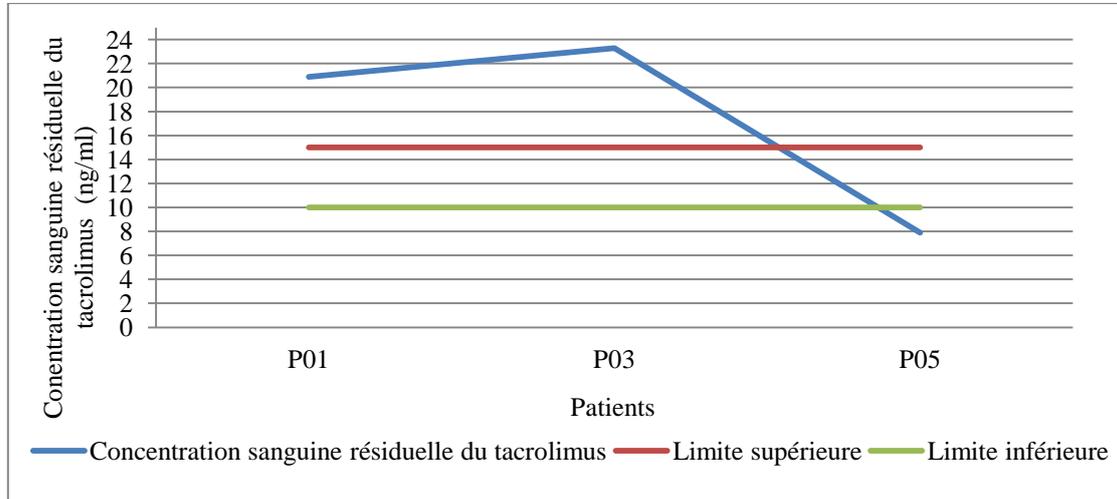
➤ Variabilité inter-individuelle

L'étude des variations inter-individuelles consiste à évaluer les fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre les patients se trouvant dans une même période (délai post-greffe) et sous la même posologie.

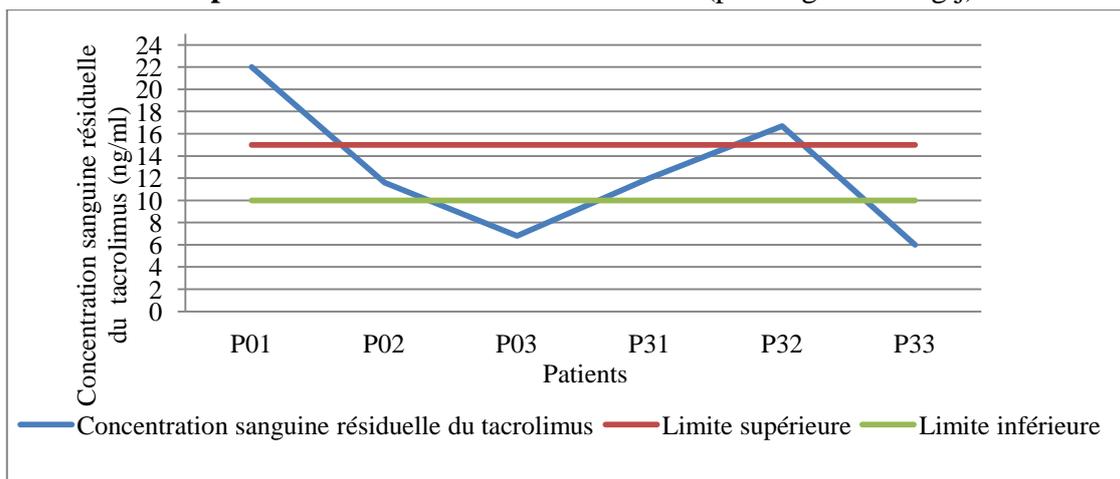
Les figures ci-dessous présentent les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre différents patients sous les mêmes posologies au cours de la même période post-greffe.

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

Ces figures montrent des fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre les patients sous la même posologie (**Graphe 10 ; Graphe 11**).



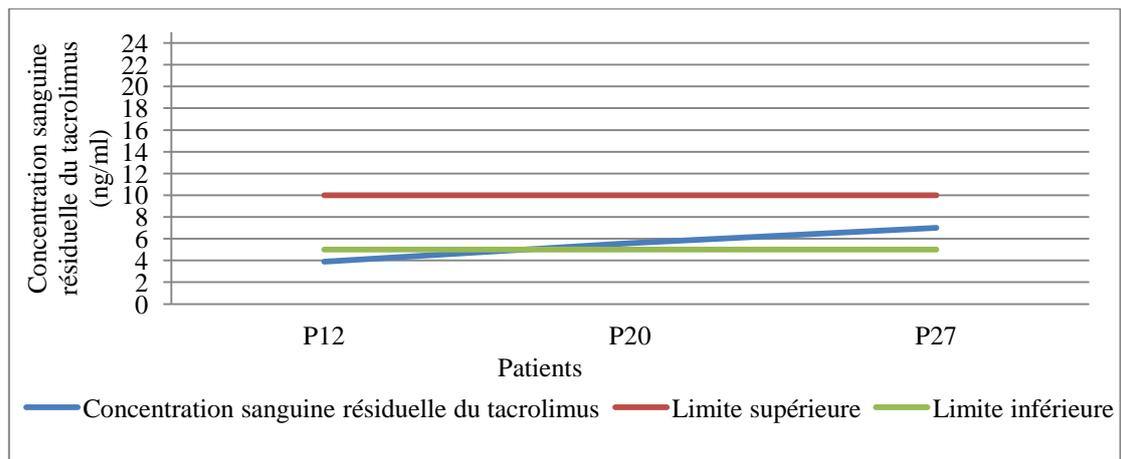
Graphe 10 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 14 mg/j).



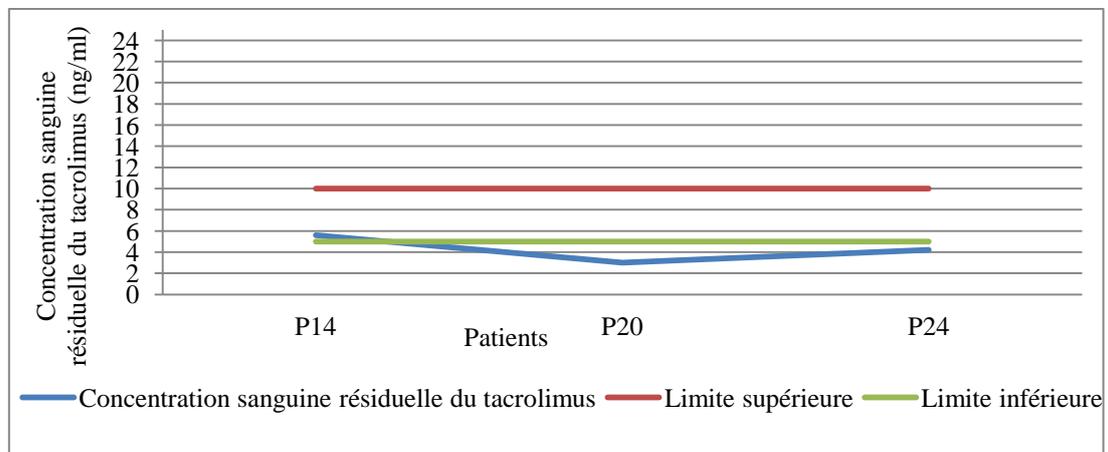
Graphe 11 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 12 mg/j).

- **Délai post greffe au-delà de 6 semaines**

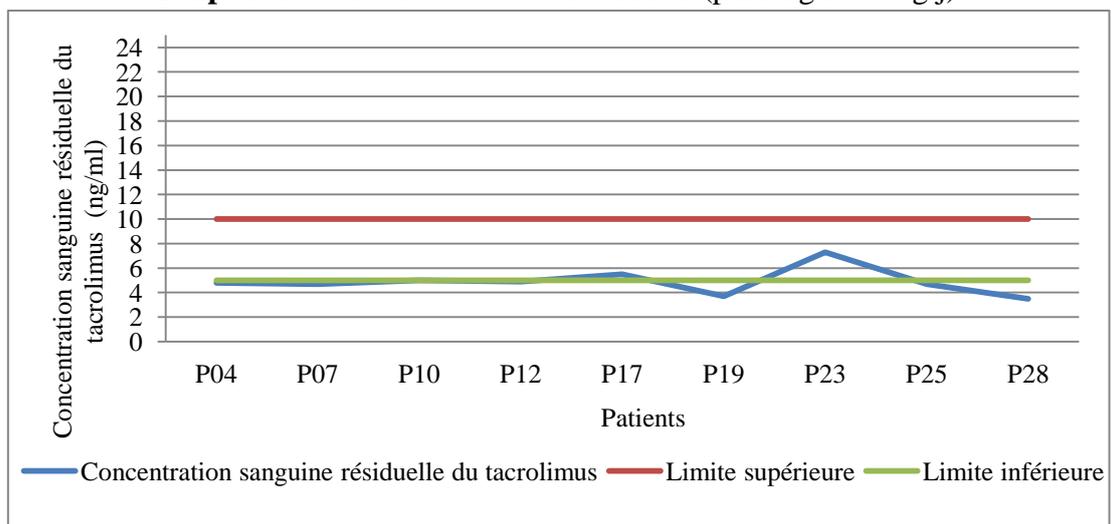
Ces figures montrent des fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre différents patients sous les mêmes posologies (**Graphe 12 ; Graphe 13 ; Graphe 14 ; Graphe 15 ; Graphe 16**).



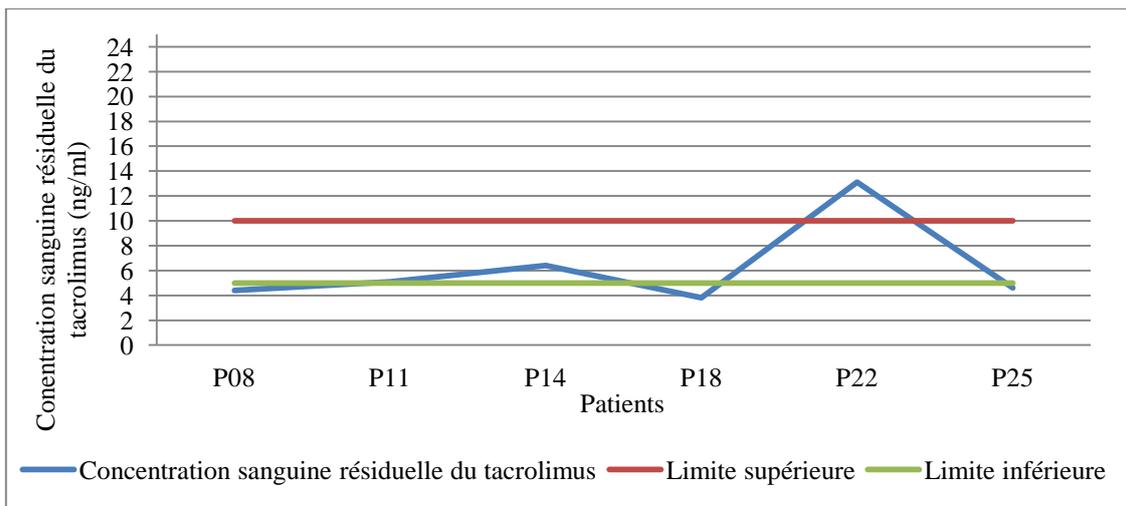
Graphe 12 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 1 mg/j).



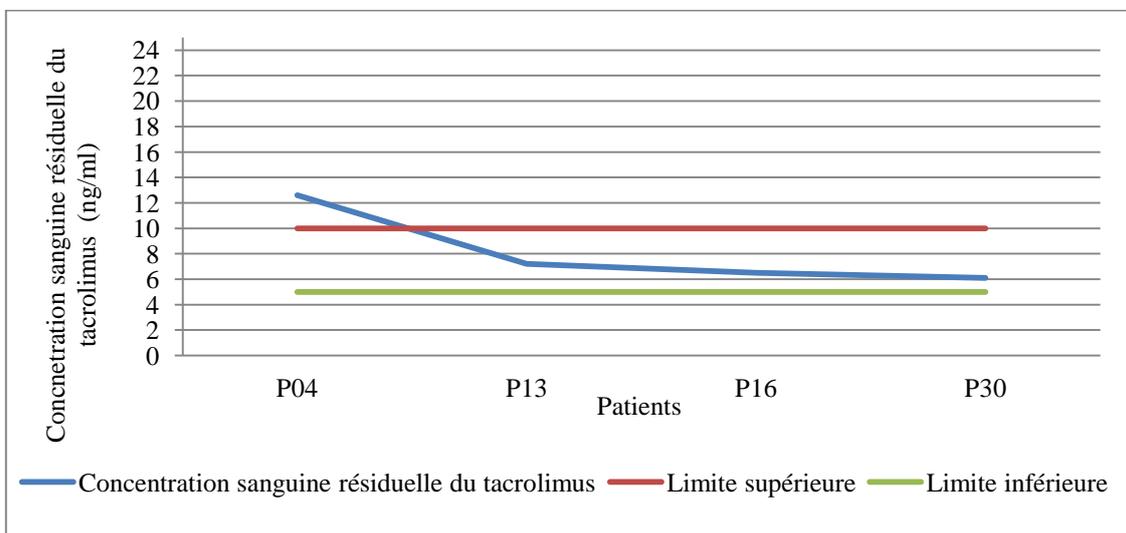
Graphe 13 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 2 mg/j).



Graphe 14 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 3 mg/j).



Graph 15 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 4 mg/j).



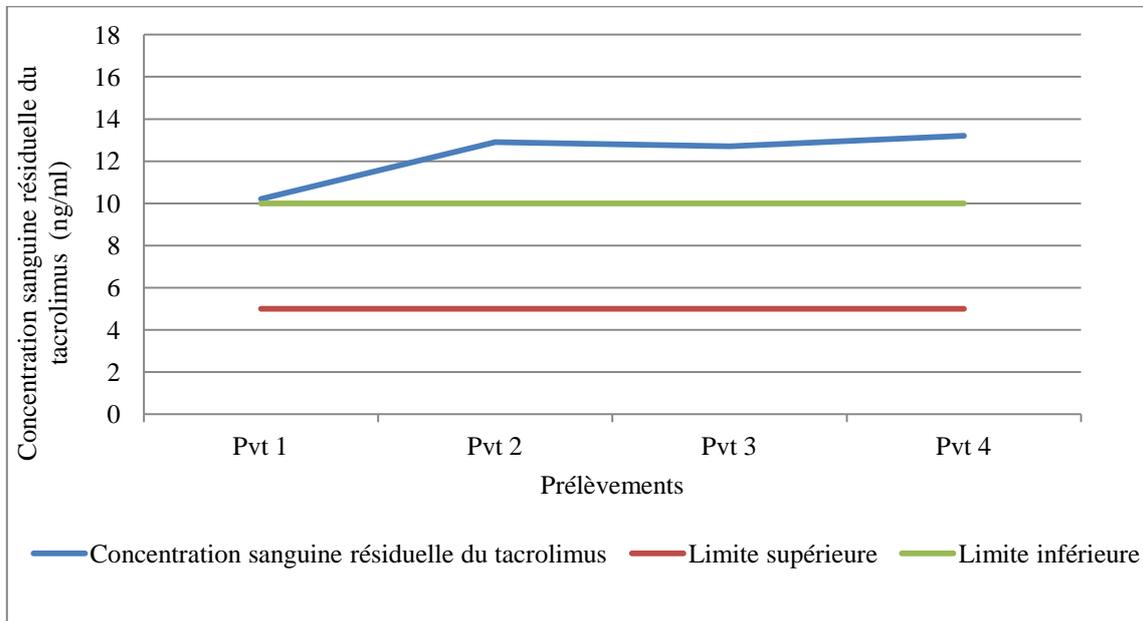
Graph 16 : Variabilité inter-individuelle (posologie : 5 mg/j).

➤ **Variabilité intra-individuelle**

L'étude des variations intra individuelles consiste à évaluer les fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez un même patient sous une posologie constante. Pour cette étude les patients qui ont été sélectionnés ont le maximum de prélèvements (4 prélèvements et plus) sous la même posologie pour mieux apprécier la variabilité intra-individuelle.

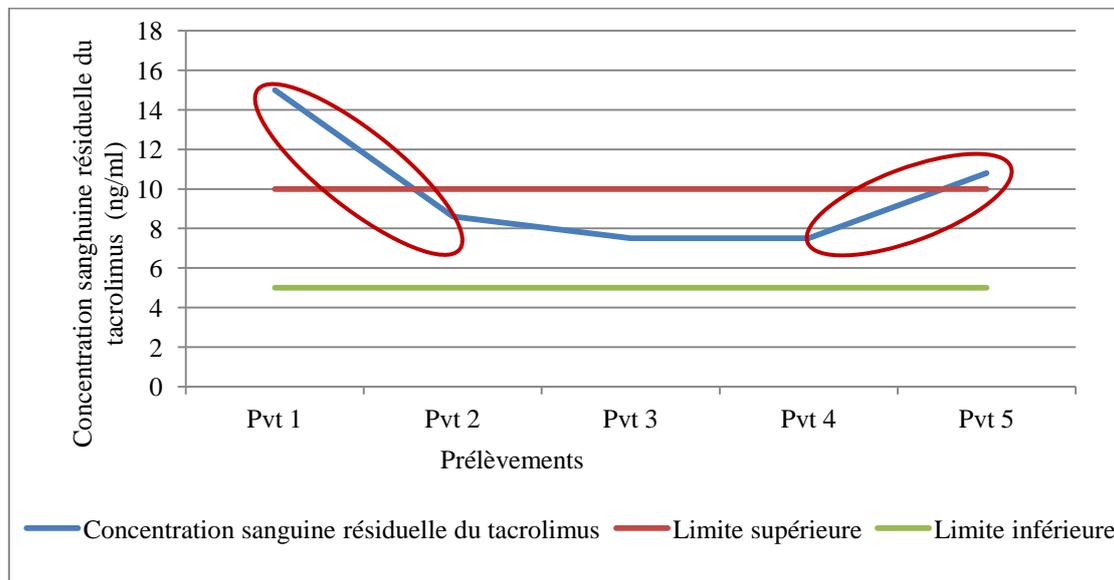
Les graphes ci-dessous présentent les variations intra-individuelles des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus.

Patient P01 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont peu variables et au-dessus des normes avec une fluctuation observée allant de 10 ng/ml à 12.9 ng/ml.



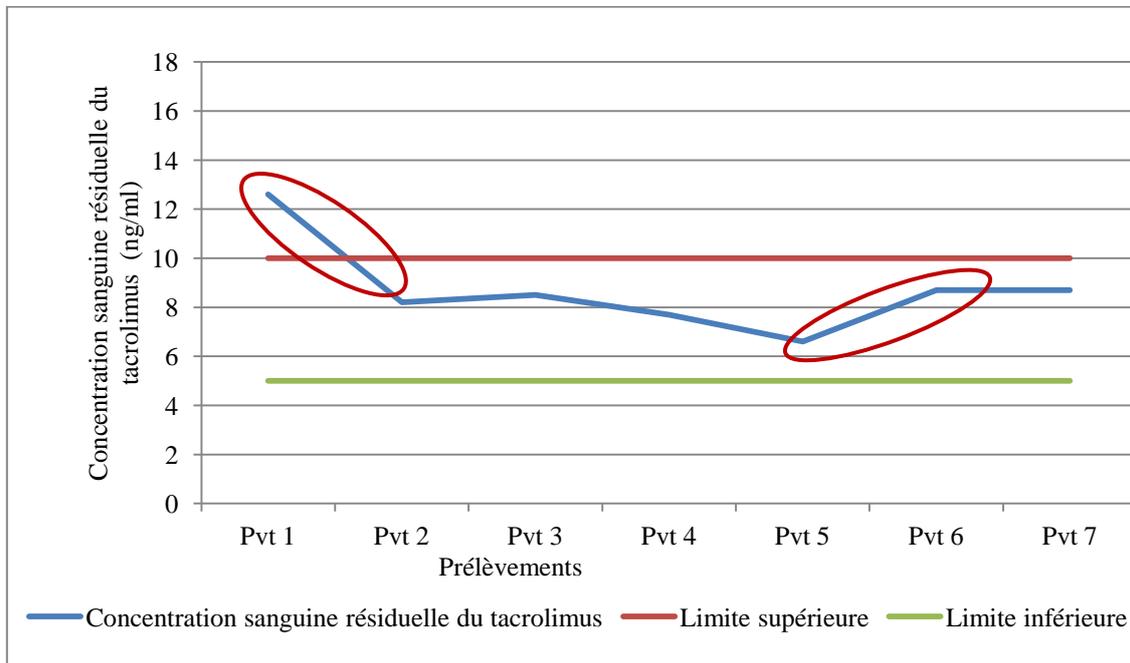
Graph 17: Variabilité intra-individuelle du patient P01 (posologie : 6 mg/j).

Patient P02 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec des fluctuations observées allant de 15 ng/ml à 8.6ng/ml et de 7.5 ng/ml à 10.8 ng/ml.



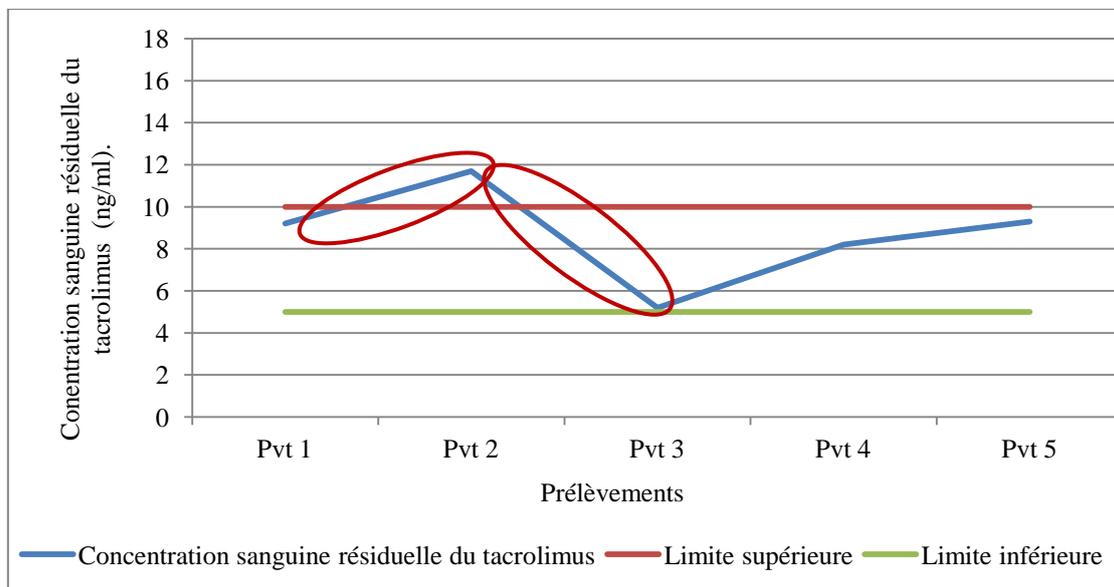
Graph 18: Variabilité intra-individuelle du patient P02 (posologie : 7 mg/j).

Patient P04 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont très variables avec une grande fluctuation observée allant de 12.6 ng/ml à 8.2 ng/ml.



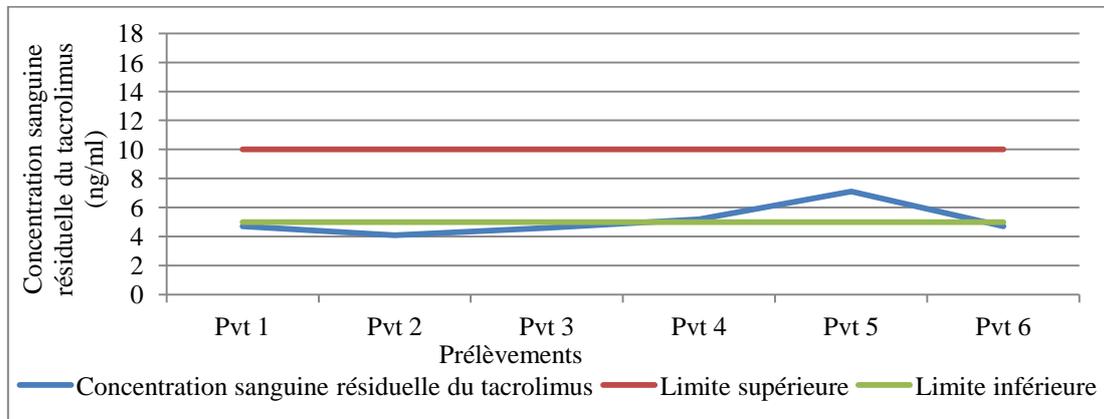
Graph 19 : Variabilité intra-individuelle du patient P04 (posologie : 5 mg/j).

Patient P05 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont très variables avec une grande fluctuation observée allant de 11.7 ng/ml à 5.2 ng/ml.



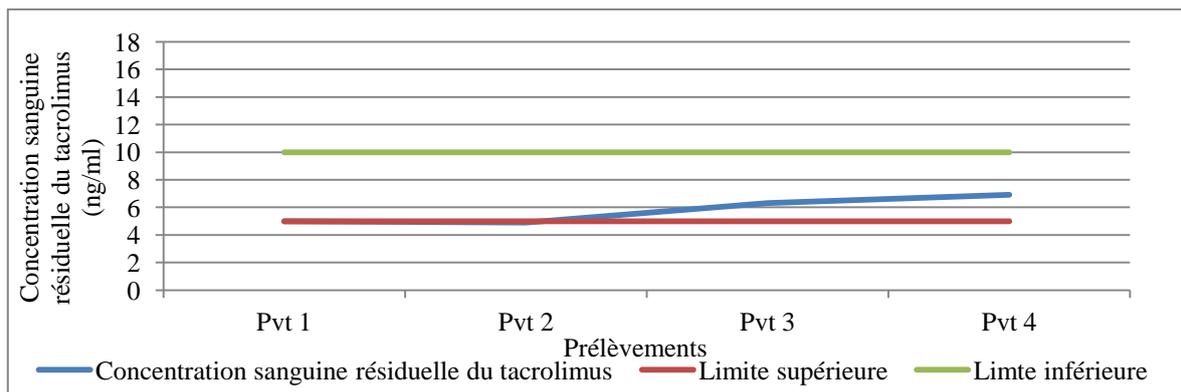
Graph 20 : Variabilité intra-individuelle du patient P05 (posologie : 15 mg/j).

Patient P07 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont peu variables avec de faibles fluctuations.



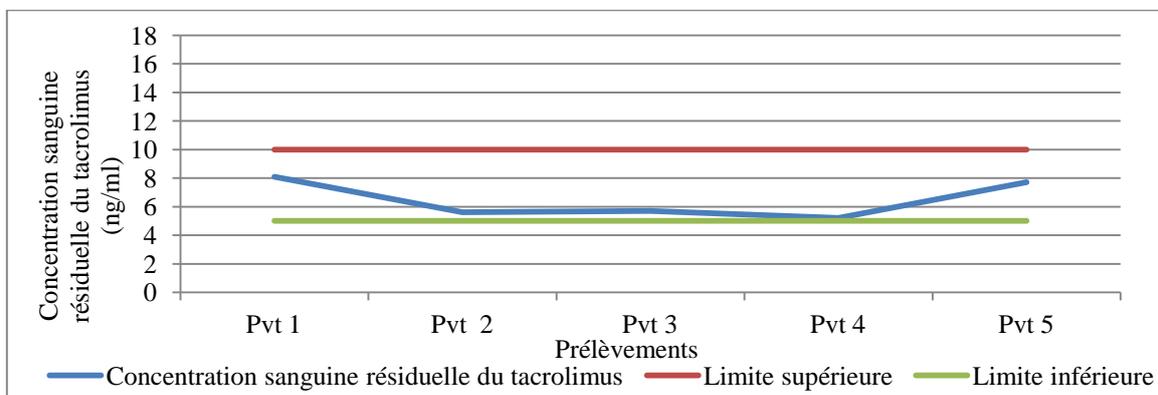
Graph 21 : Variabilité intra-individuelle du patient P07 (posologie : 3 mg/j).

Patient P10 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont peu variables avec de faibles fluctuations.



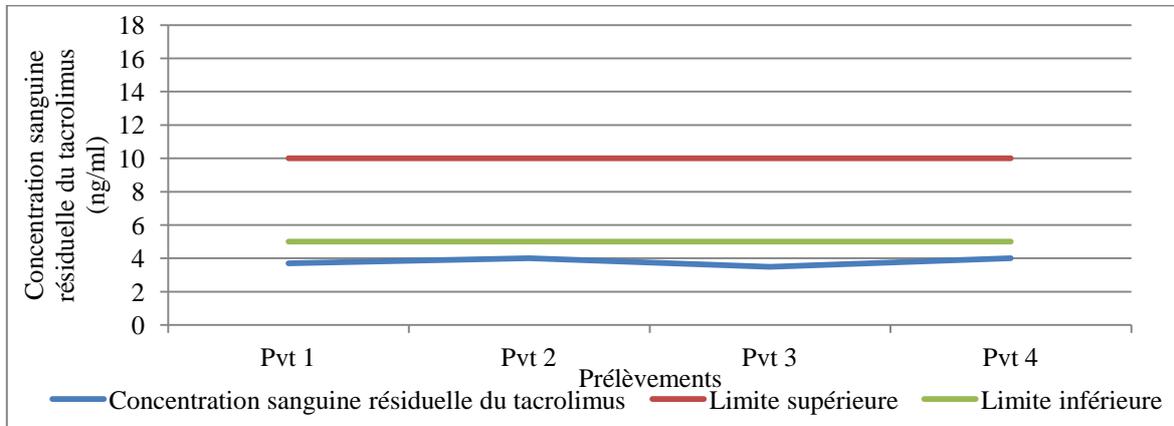
Graph 22 : Variabilité intra-individuelle du patient P10 (posologie : 3 mg/j).

Patient P15 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec des fluctuations allant de 8.1 ng/ml à 5.6 ng/ml et de 5.2 ng/ml à 7.7 ng/ml mais qui restent dans les normes.



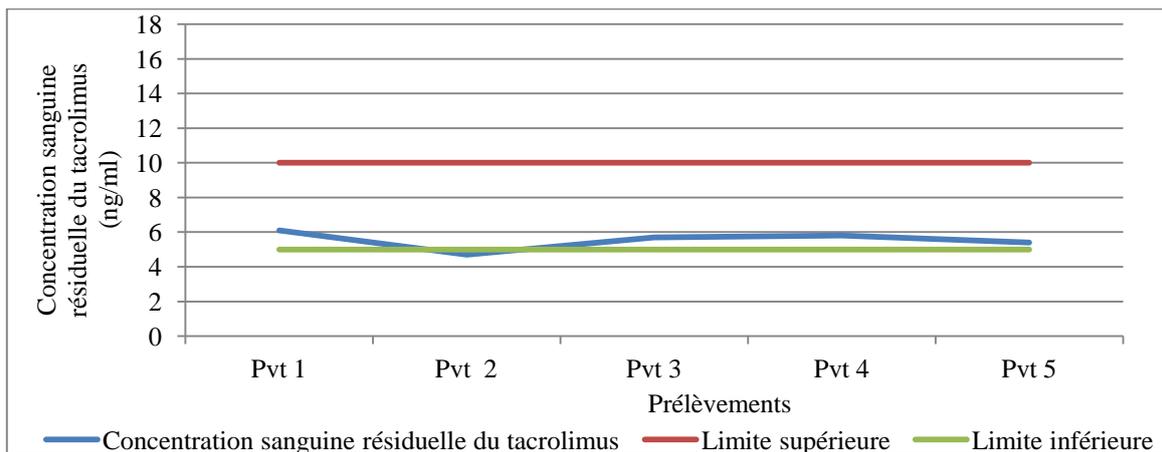
Graph 23 : Variabilité intra-individuelle du patient P15 (posologie : 6 mg/j).

Patient P19 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont très peu variables avec de très faibles fluctuations mais qui sont au dessous des normes.



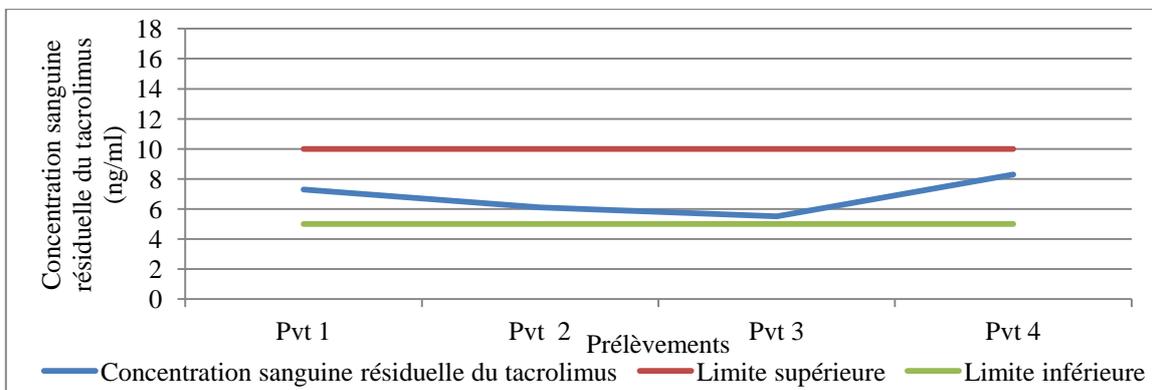
Graph 24 : Variabilité intra-individuelle du patient P19 (posologie : 3 mg/j).

Patient P21 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont peu variables avec de faibles fluctuations.



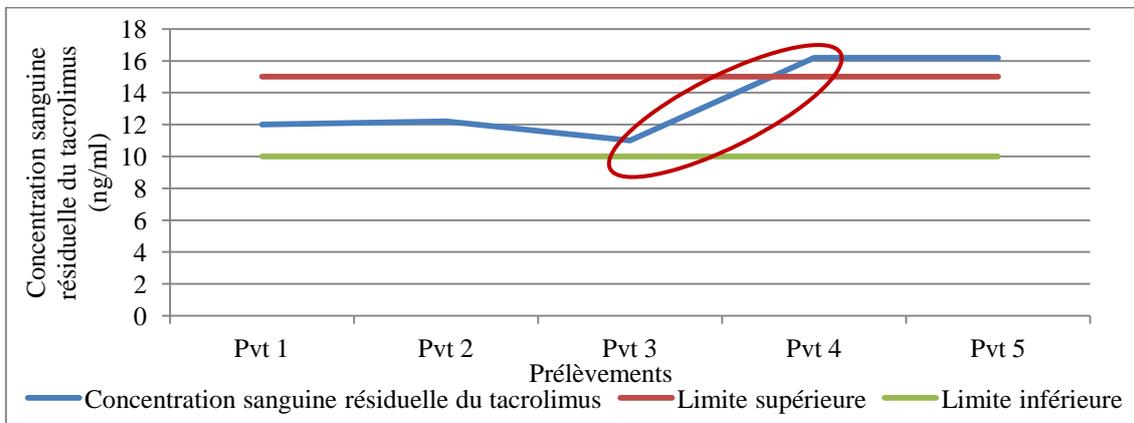
Graph 25 : Variabilité intra-individuelle du patient P21 (posologie : 13 mg/j).

Patient P23 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec une fluctuation observée allant de 5.5 ng/ml à 8.3 ng/ml mais qui restent dans les normes.



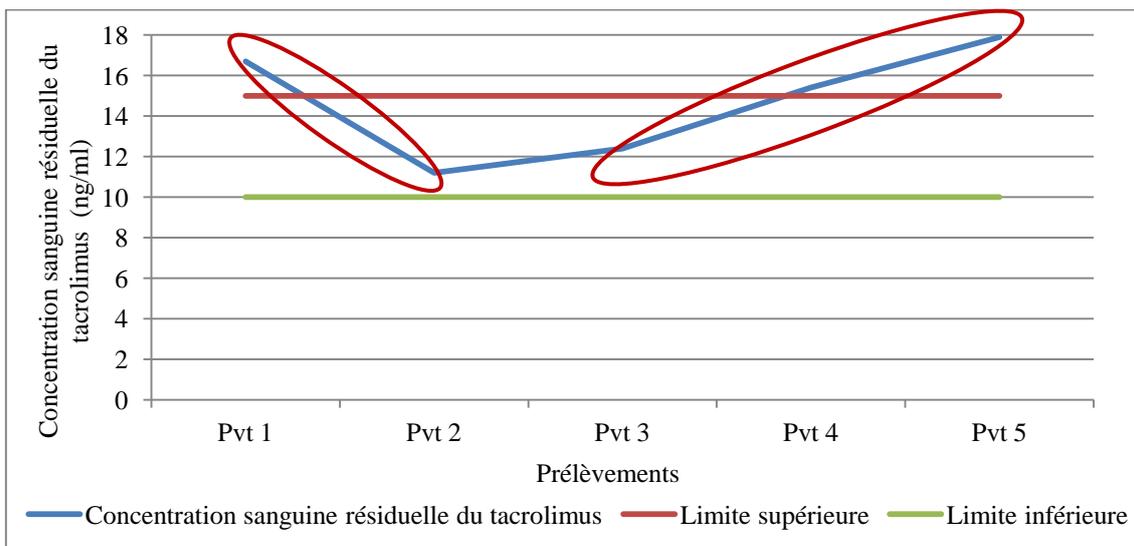
Graph 26 : Variabilité intra-individuelle du patient P23 (posologie : 3 mg/j).

Patient P31 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec une fluctuation observée allant de 11 ng/ml à 16.2 ng/ml.



Graph 27 : Variabilité intra-individuelle du patient P31 (posologie : 12 mg/j).

Patient P32 : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec une grande fluctuation observée allant de 12.4 ng/ml à 17.9 ng/ml.

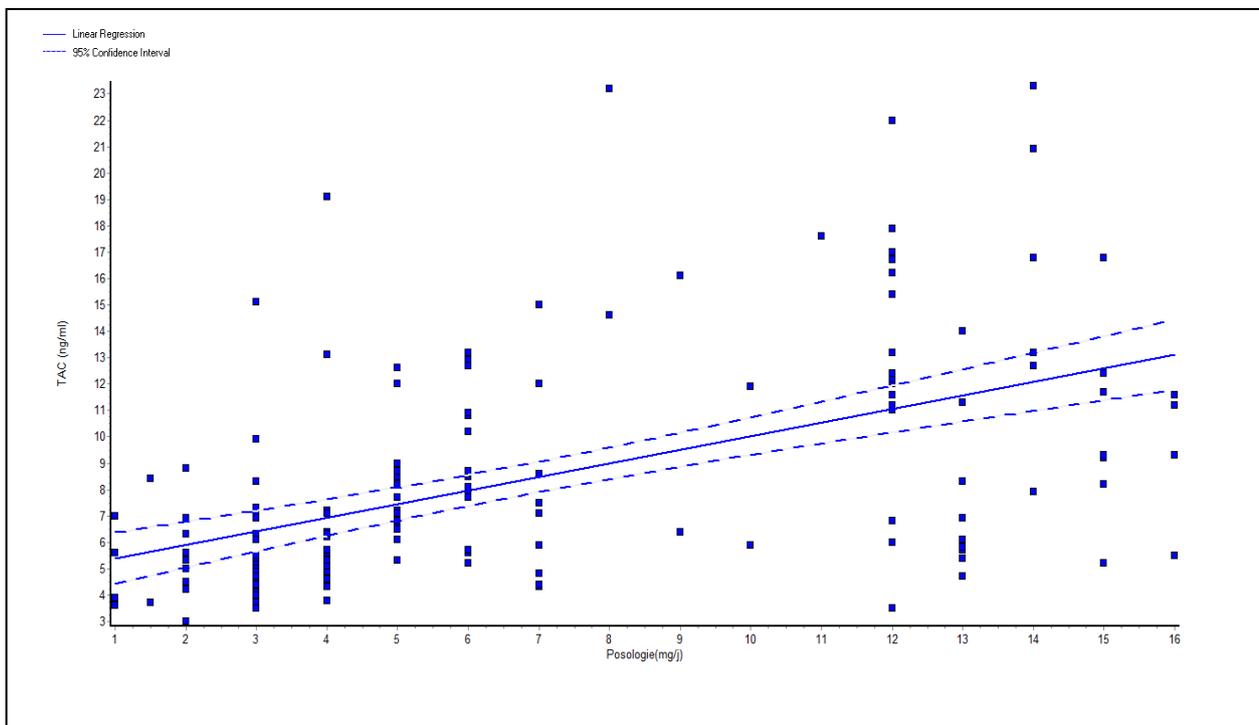


Graph 28 : Variabilité intra-individuelle du patient P32 (posologie : 3 mg/j).

2.1.5. Etude de la corrélation entre la posologie et la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus

Les valeurs des tacrolémies observées nous ont permis d'étudier la corrélation entre la posologie (dose) et la concentration sanguine résiduelle C_0 du tacrolimus.

Le graphe ci-dessous montre qu'il n'y a pas une linéarité entre les deux variables (concentration/posologie). Cela doit être complété par la détermination du coefficient de corrélation (**Graph 29**).



Graphe 29 : Corrélation entre la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus et la posologie.

Le coefficient de Pearson est faible $r=0,5$ et significatif ($p=0,0001$). Il correspond au coefficient de détermination $r^2=0,25$; on multiplie ce dernier par 100 pour obtenir la variance partagée entre les deux variables (Tacrolémie / Posologie).

Cela signifie que 75% de la variance n'est pas partagée par les deux variables. On conclut que la relation entre C_0 et la dose est très faible.

2.2. Suivi biologique de la fonction rénale des patients sous tacrolimus

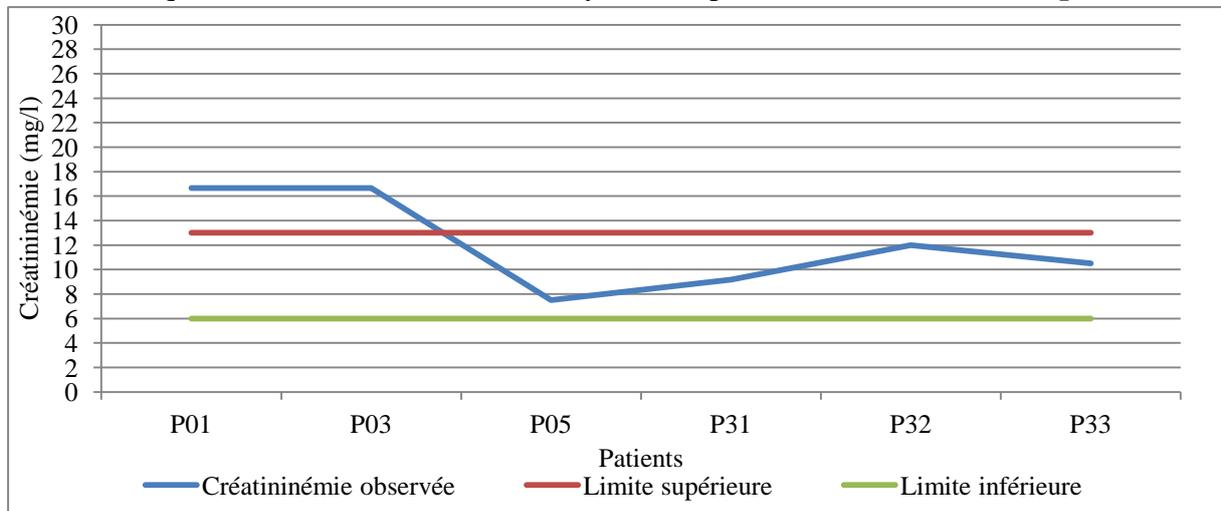
2.2.1. Créatininémie

➤ Variation de la créatininémie moyenne par rapport aux valeurs normales

Dans cette étude ; ce sont les créatininémies moyennes des patients tout au long de la période du suivi (4 mois) qui sont prise en compte.

- Délai post-greffe de 0 à 6 semaines

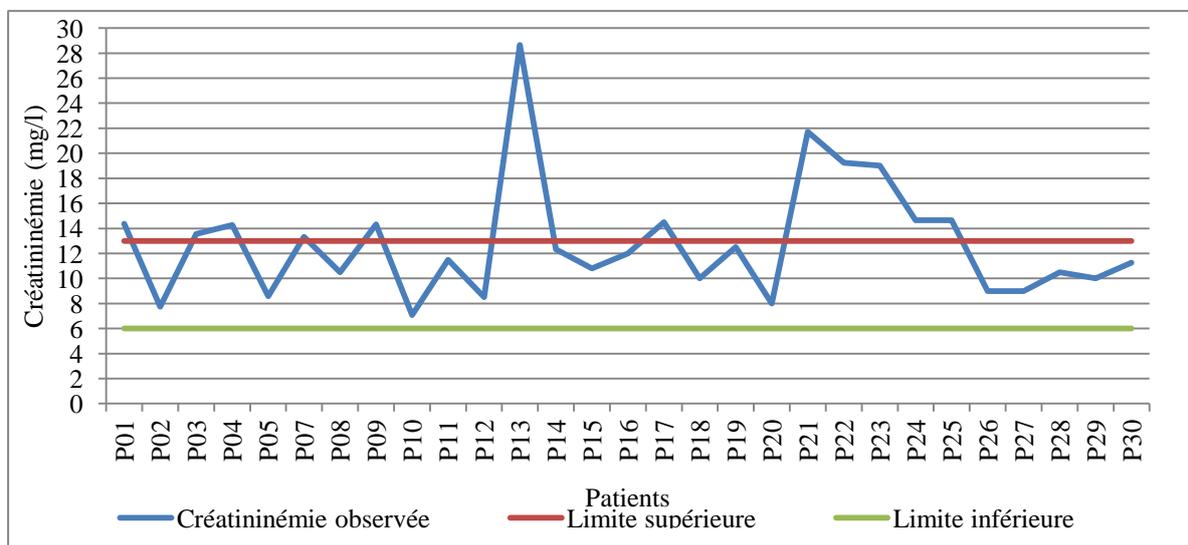
67% des patients de ce groupe ont présenté des créatininémies moyennes dans les normes contre 33% qui ont eu des créatininémies moyennes supérieures aux normes (**Graphe 30**).



Graphe 30: Variation des créatininémies moyennes par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- Délai post-greffe d'au-delà de 6 semaines

59% des patients de ce groupe ont présenté des créatininémies moyennes normales contre 41% qui ont eu des créatininémies moyennes supérieures à la norme (**Graphe 31**).



Graphe 31 : Variation des créatininémies moyennes par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations de la créatininémie en fonction du délai post-greffe**

Dans cette étude ; ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients.

Durant les 6 premières semaines post-greffe ; 75% des valeurs observées de la créatininémie sont situées entre 6 mg/l et 14 mg/l, avec une moyenne (\pm l'écartype) de 12.08 (\pm 5) mg/l.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe ; 75% des valeurs observées de la créatininémie sont situées entre 7,08 mg/l et 14.36 mg/l. Avec une moyenne (\pm l'écartype) de 12.81 (\pm 4.6) mg/l.

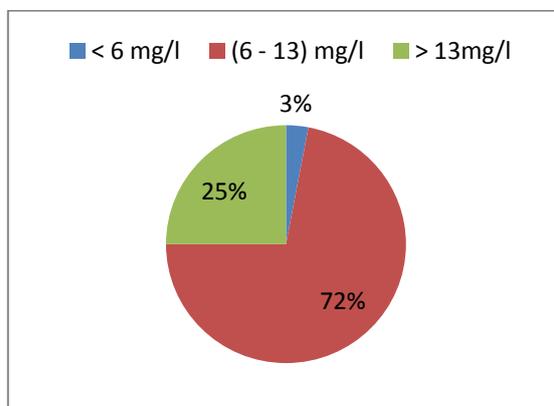
Notons que le maximum a été atteint chez le groupe d'au-delà de 6 semaines post greffe avec 28.66mg/l (**Tableau 27**).

Tableau 27: Paramètres de distribution de la créatinémie (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.

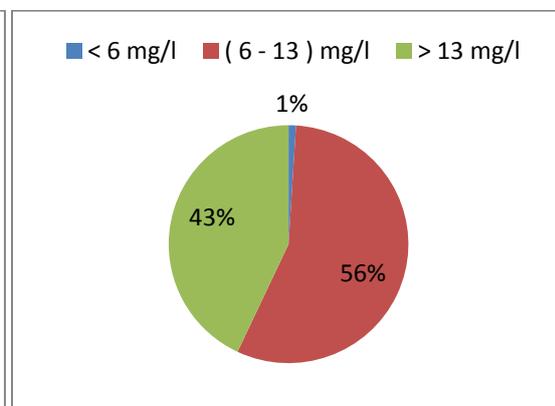
Délai post-greffe	De 0 à 6 semaines	Au-delà de 6 semaines
Nombre de patients (n)	6	29
Nombre de prélèvements	32	128
Moyennes	12.08	12.81
Ecartypes	5	4.6
1^{er} quartile	9.49	9
Médiane	11.	12
3^{em} quartile	14	14.36
Minimum	6	7.08
Maximum	34	28.66

➤ **Etude de toutes les créatininémies observées en fonction de délai post-greffe**

La majorité des créatininémies observées sont dans les normes avec un pourcentage de 72% du groupe de 0 à 6 semaines et 56% pour le groupe d'au-delà de 6 semaines (**Graphe 32 ; Graphe 33**).



Graphe 32: pourcentage des créatininémies (de 0 à 6 semaines post-greffe).



Graphe 33: Pourcentage des créatininémies (au-delà de 6 semaines post-greffe).

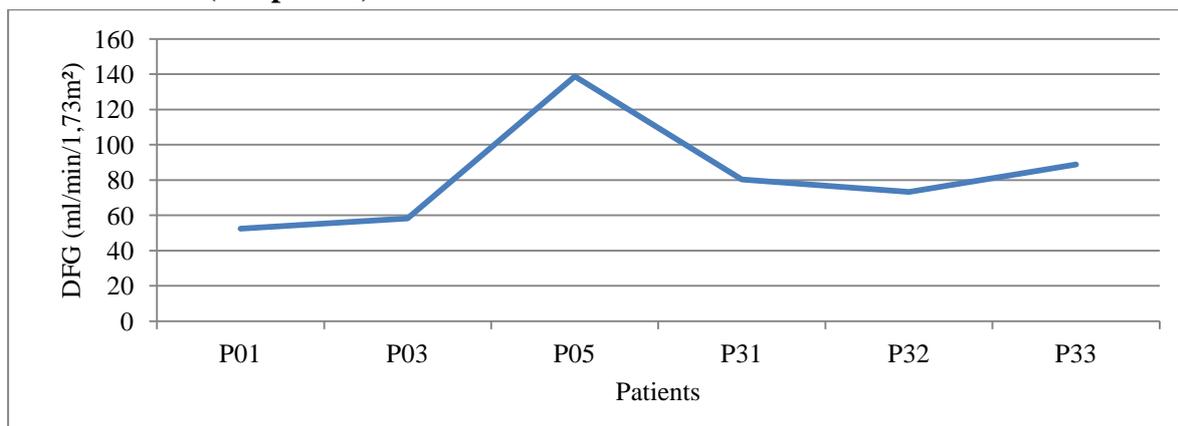
2.2.2. Débit de filtration glomérulaire (DFG)

➤ Variation des valeurs du DFG moyen par rapport aux valeurs normales

Dans cette étude ; ce sont les valeurs de DFG moyennes des patients tout au long de la période du suivi (4 mois) qui sont prise en compte.

- Délai post-greffe de 0 à 6 semaines

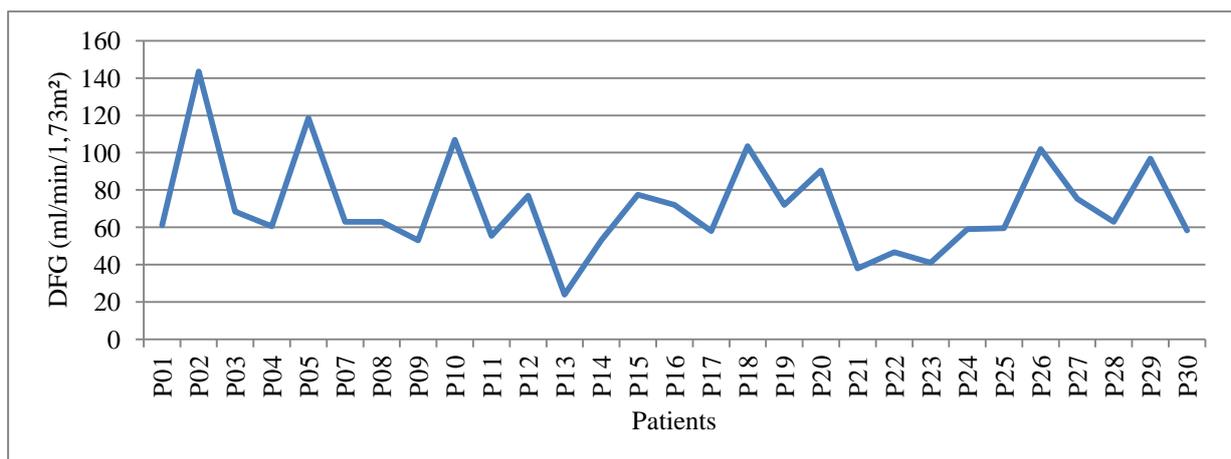
67% des patients de ce groupe ont présenté des valeurs du DFG moyen supérieures à 60 ml/min/1.73m² (**Grappe 34**).



Grappe 34 : Variation des valeurs du DFG moyen (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- Délai post-greffe au-delà de 6 semaines

62% des patients de ce groupe ont présenté des valeurs du DFG moyen supérieures à 60 ml/min/1.73m² (**Grappe 35**).



Grappe 35: Variation des valeurs du DFG moyen (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations des valeurs du DFG en fonction du délai post-greffe**

Dans cette étude ; ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients.

Dans le groupe de 0 à 6 semaines, 75% des valeurs du DFG sont situées entre 52.49 ml/min/1,73m² et 86,67 ml/min/1,73m².

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines, 75% des valeurs du DFG sont situées entre 23.78ml/min/1,73m² et 77,58 ml/min/1,73m².

Notons que le maximum a été atteint chez le groupe d'au-delà de 6 semaines post greffe avec 143,13 ml/min/1,73m² (**Tableau 28**).

Tableau 28: Paramètres de distribution du DFG (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.

Délai post-greffe	De 0 à 6 semaines	Au-delà de 6 semaines
Nombre de patients (n)	6	29
Nombre de prélèvements	32	128
Moyennes	81.96	71.05
Ecartypes	28.21	25.37
1 ^{er} quartile	62	58
Médiane	76.79	62.87
3 ^{em} quartile	86.67	77.58
Minimum	52.49	23.78
Maximum	138.7	143.13

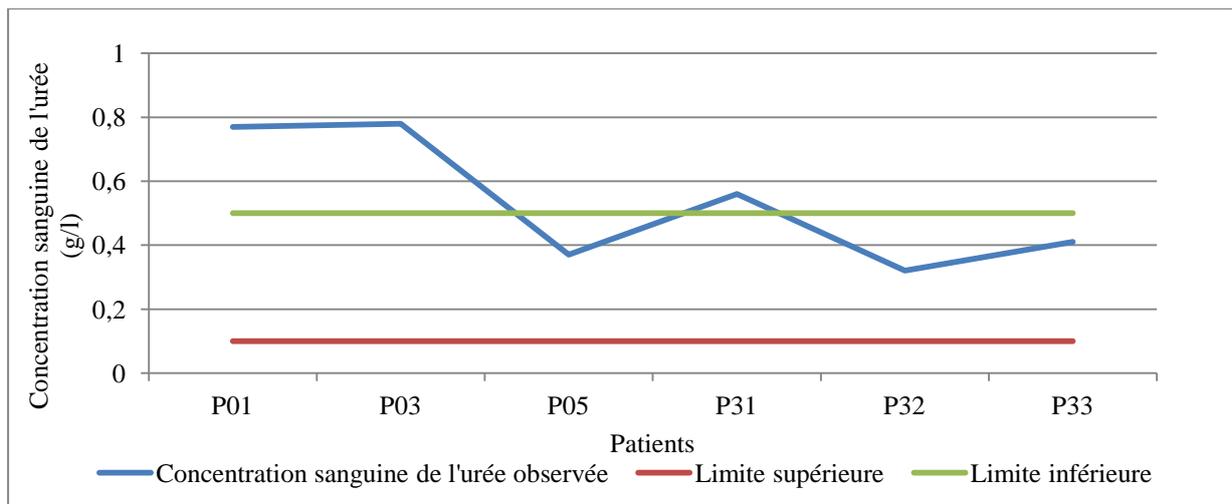
2.2.3. Urée

➤ **Variation des concentrations sanguines moyennes de l'urée par rapport aux valeurs normales**

Dans cette étude ; ce sont les concentrations sanguines moyennes d'urée des patients tout au long de la période du suivi (4 mois) qui sont prise en compte.

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

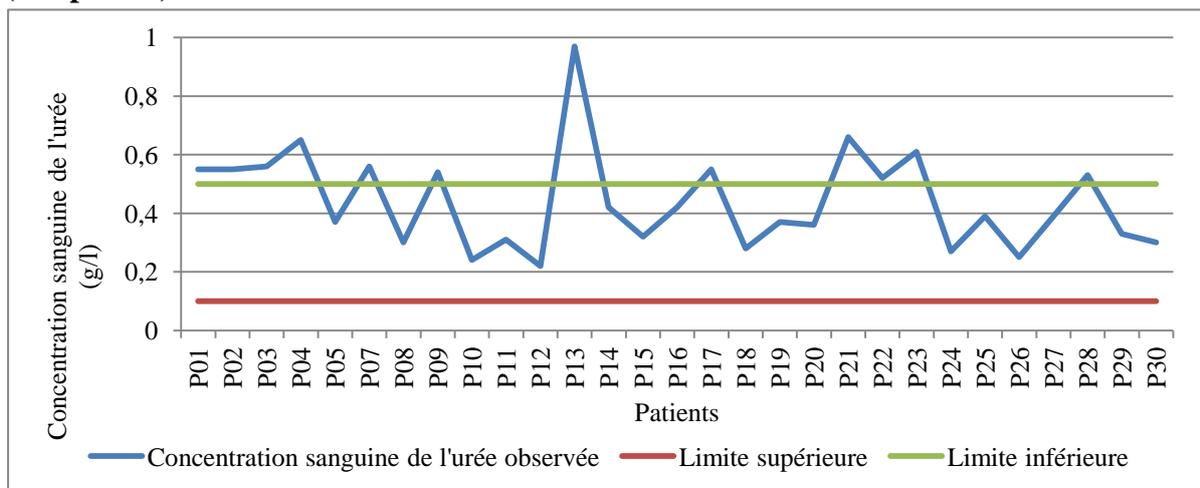
50% des patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'urée dans les normes contre 50% qui ont eu des concentrations moyennes supérieures aux normes (**Graphe 36**).



Graph 36 : Variation des concentrations sanguines moyennes de l'urée par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- Délai post-greffe au-delà de 6 semaines

59% des patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'urée dans les normes contre 41% qui ont eu des concentrations moyennes supérieures aux normes (**Graph 37**).



Graph 37 : Variation des concentrations sanguines moyennes de l'urée par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations des concentrations sanguines de l'urée en fonction du délai post-greffe**

Dans cette étude ; ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients.

Dans le groupe de 0 à 6 premières semaines post-greffe, 75% des valeurs des concentrations sanguines de l'urée sont situées entre 0.18g/l et 0.69g/l.

Dans le groupe d'au delà de 6 semaines post-greffe, 75% des valeurs des concentrations sanguines de l'urée sont situées entre 0.16g/l et 0.46 g/l.

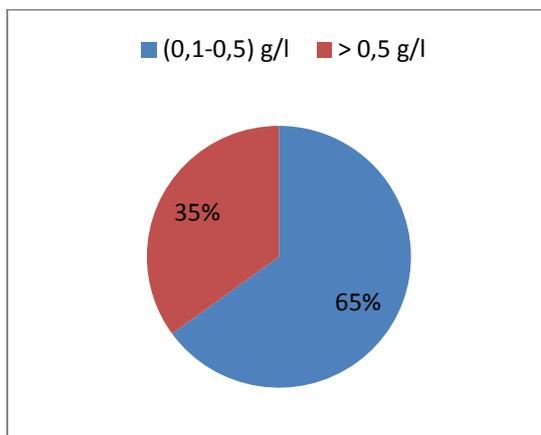
Notons que le maximum de 1.39 g/l a été atteint dans le groupe de 0 à 6 semaines post-greffe (Tableau 29).

Tableau 29: Paramètres de distribution de l'urémie (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.

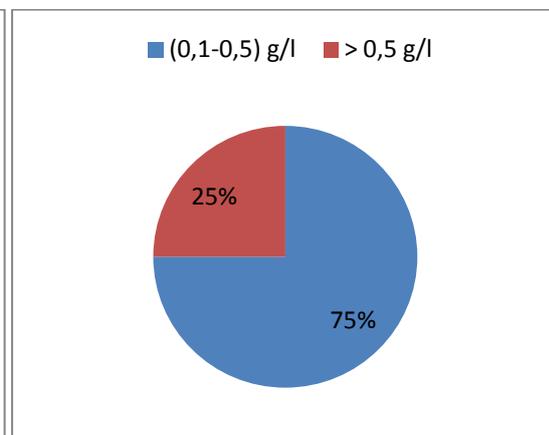
Délai post-greffe	De 0 à 6 semaines	Au-delà de 6 semaines
Nombre de patients (n)	6	29
Nombre de prélèvements	32	128
Moyennes	0.53	0.44
Ecartypes	0.18	0.15
1 ^{er} quartile	0.33	0.31
Médiane	0.43	0.39
3 ^{em} quartile	0.69	0.46
Minimum	0.18	0.16
Maximum	1.39	01.22

➤ **Etude de toutes les urémies observées en fonction de délai post-greffe**

La majorité des urémies observées sont dans les normes avec un pourcentage de 65% du groupe de 0 à 6 semaines et 75% pour le groupe d'au-delà de 6 semaines (Graphe 38 ; Graphe 39).



Graphe 38 : Pourcentage des urémies (de 0 à 6 semaines post greffe).



Graphe 39 : Pourcentage des urémies (au-delà de 6 semaines post greffe).

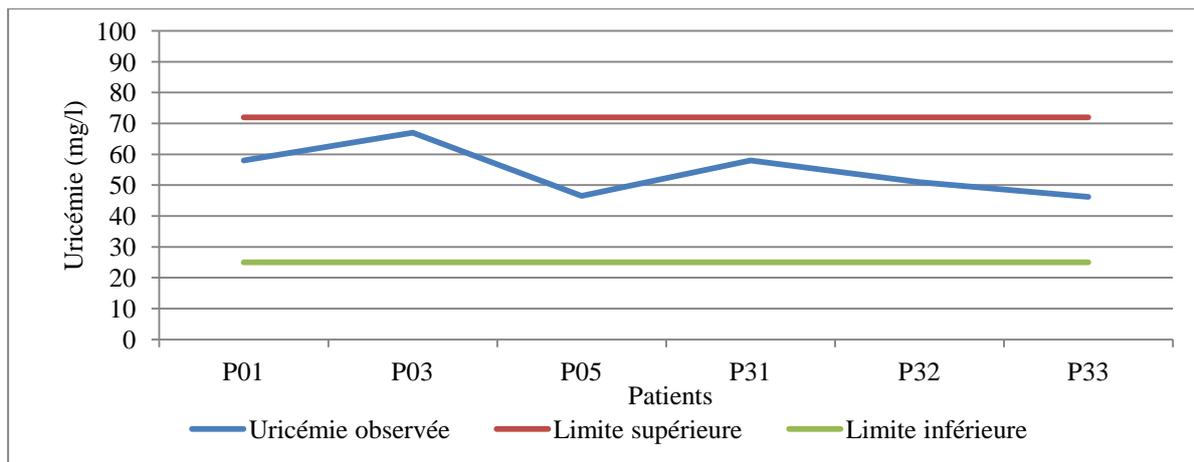
2.2.3. Uricémie

➤ **Variation des uricémies moyennes par rapport aux valeurs normales**

Dans cette étude ; ce sont les uricémies moyennes des patients tout au long de la période du suivi (4 mois) qui sont prise en compte.

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

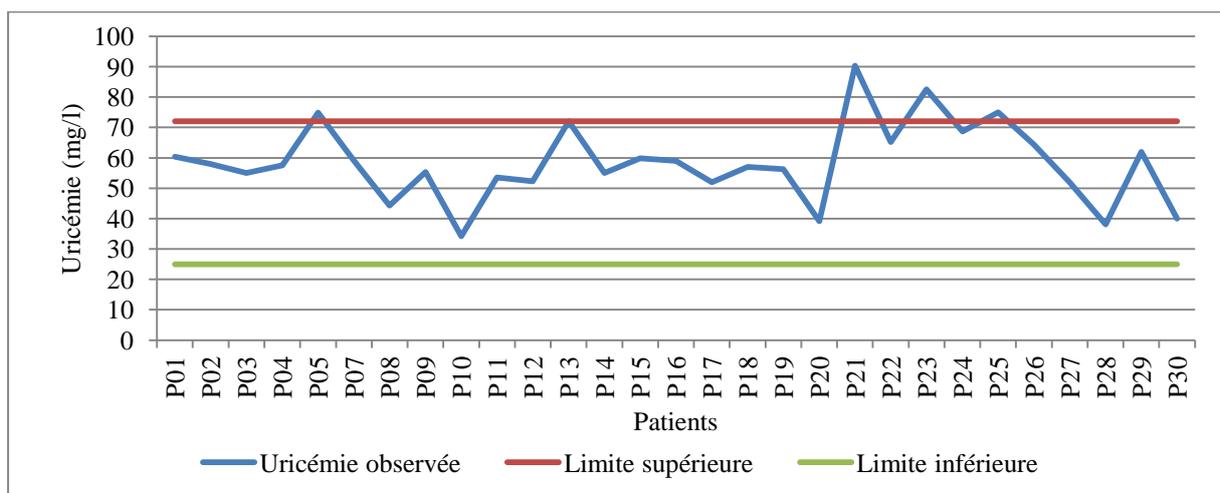
Tous les patients de ce groupe ont eu des valeurs des uricémies moyennes dans les normes (Graphe 40).



Graph 40 : Variations des uricémies moyennes par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- Délai post-greffe au-delà de 6 semaines

86% des patients de ce groupe ont présenté des valeurs des uricémies moyennes dans les normes contre 14% qui ont eu des uricémies moyennes supérieures aux normes (**Graph 41**).



Graph 41 : Variation des uricémies moyennes par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations de l'uricémie en fonction du délai post-greffe**

Dans cette étude ; ce sont les prélèvements qui sont pris en compte et non pas les patients.

Dans le groupe de 0 à 6 semaines post-greffe, 75% des valeurs de l'uricémie sont situées entre 46.25mg/l et 58mg/l.

Dans le groupe d'au delà de 6 semaines post-greffe, 75% des valeurs de l'uricémie sont situées entre 34.3mg/l et 64.33mg/l.

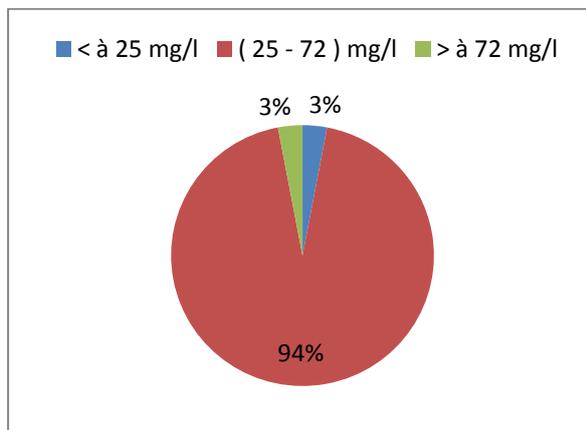
Notons qu'un maximum de 90.28mg/l a été atteint dans le groupe d'au delà de 6 semaines post greffe (**Tableau 30**).

Tableau 30: Paramètres de distribution de l'uricémie (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe.

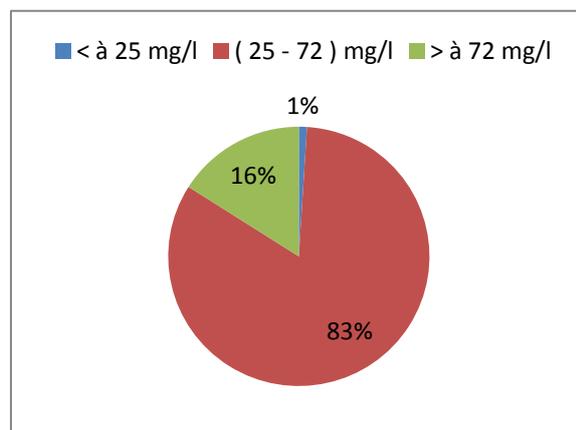
Délai post-greffe	De 0 à 6 semaines	Au-delà de 6 semaines
Nombre de patients (n)	6	29
Nombre de prélèvements	32	128
Moyennes	54.46	58.37
Ecartypes	7.36	12.62
1^{er} quartile	47.62	52.7
Médiane	54.5	57.3
3^{em} quartile	58	64.33
Minimum	46.23	34.3
Maximum	67	90.28

➤ **Etude de toutes les uricémies observées en fonction de délai post-greffe.**

La majorité des uricémies observées sont dans les normes avec un pourcentage de 94% du groupe de 0 à 6 semaines et 83% pour le groupe d'au-delà de 6 semaines (**Graphe 42 ; Graphe 43**).



Graphe 42 : Pourcentage des uricémies (de 0 à 6 semaines post-greffe).

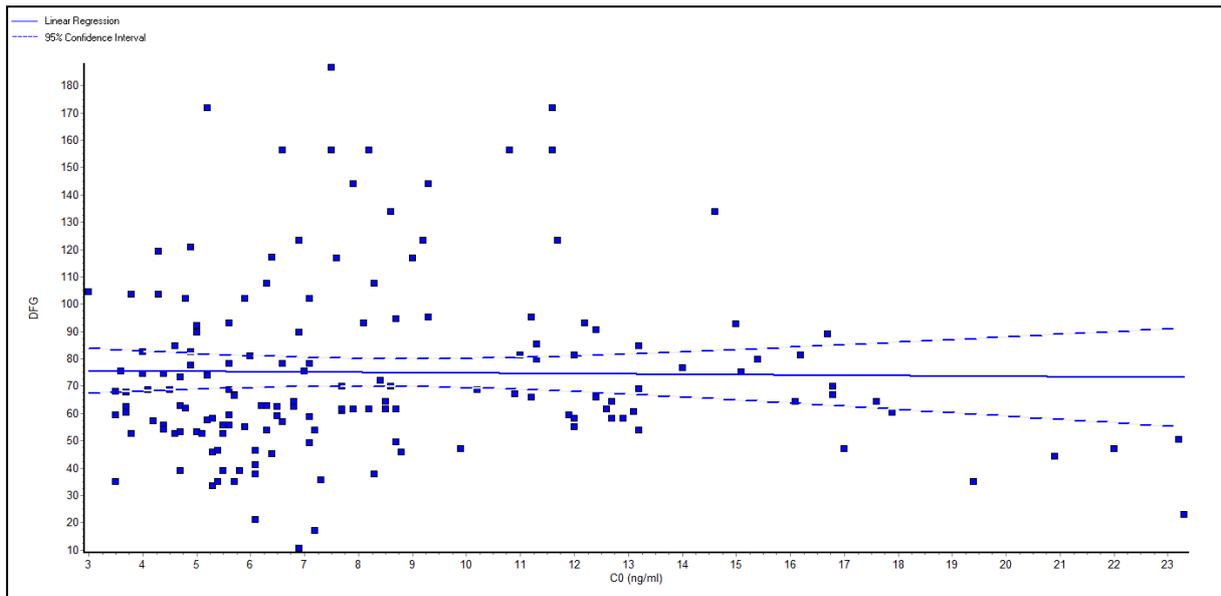


Graphe 43 : Pourcentage des uricémies (au-delà de 6 semaines post-greffe).

2.3. Etude de la corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus et le DFG

Le graphe ci-dessous montre qu'il n'y a pas une linéarité entre les deux variables (Concentration sanguine du tacrolimus/DFG). Cela doit être complété par la détermination du coefficient de corrélation.

Dans notre étude, le coefficient de corrélation de Pearson entre la concentration résiduelle en tacrolimus et le DFG est de -0.01 (le r est proche de 0) et non significatif (P value : 0.83) (**Graphe 44**).



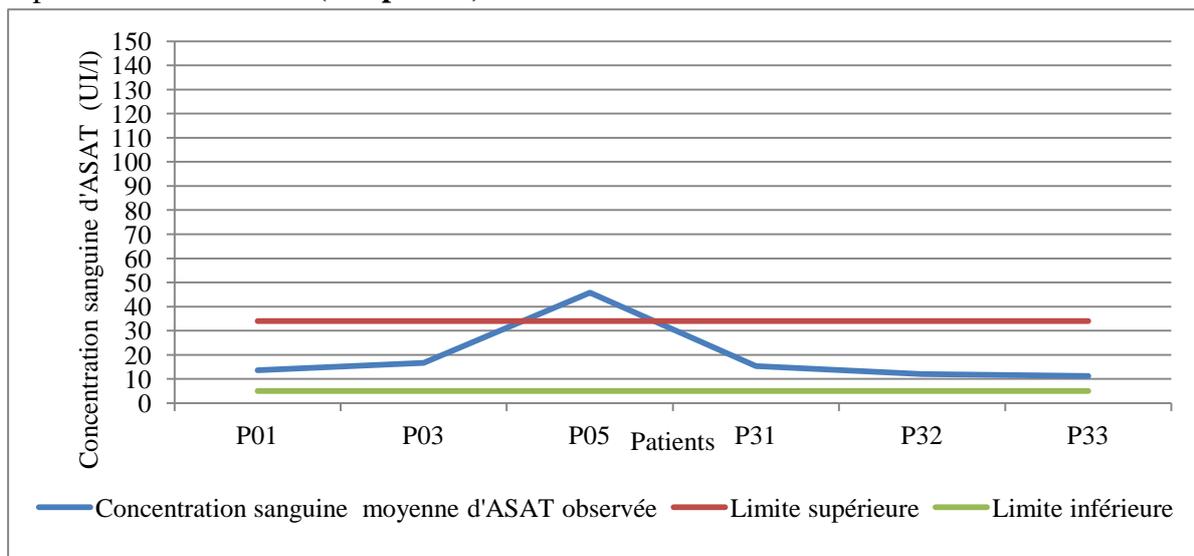
Graphe 44: Corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus et le DFG.

2.4. Suivi biologique de la fonction hépatique des patients greffés traités par tacrolimus

➤ **Etude des variations des concentrations sanguines moyennes d'ASAT en fonction du délai post-greffe**

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

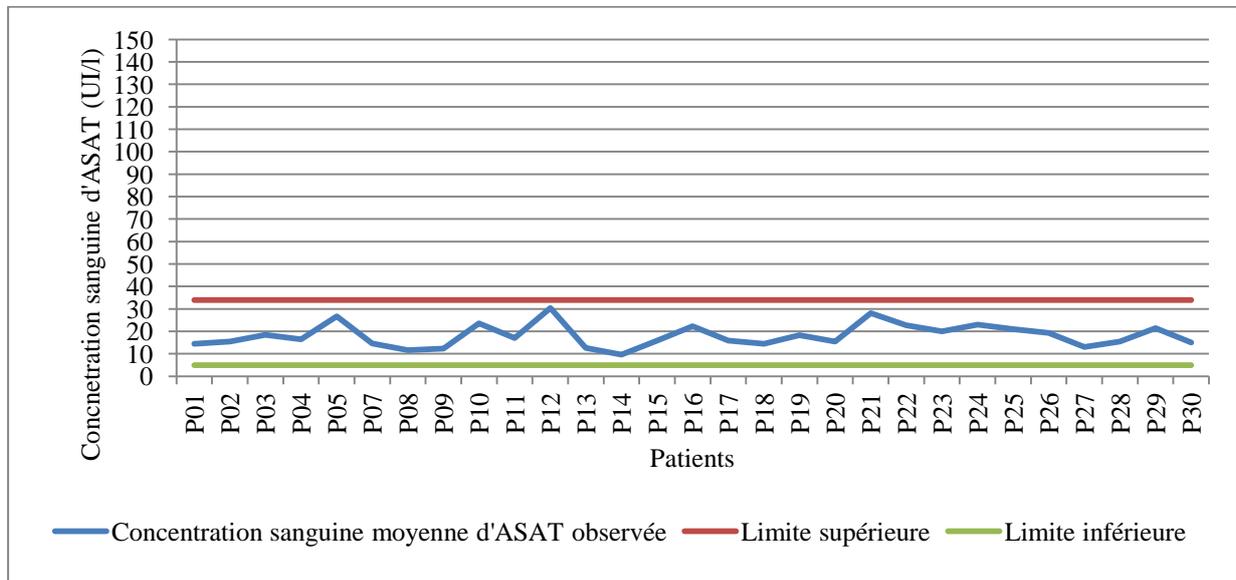
83% des patients ce groupe, soit 5 patients ont présenté des valeurs dans les normes contre 17%, soit un patient qui ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'ASAT supérieures aux normes (**Graphe 45**).



Graphe 45: Variation des concentrations sanguines moyennes d'ASAT par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- **Délai post-greffe au-delà de 6 semaines**

100% des patients de ce groupe ont présenté des valeurs dans les normes (**Grappe 46**).

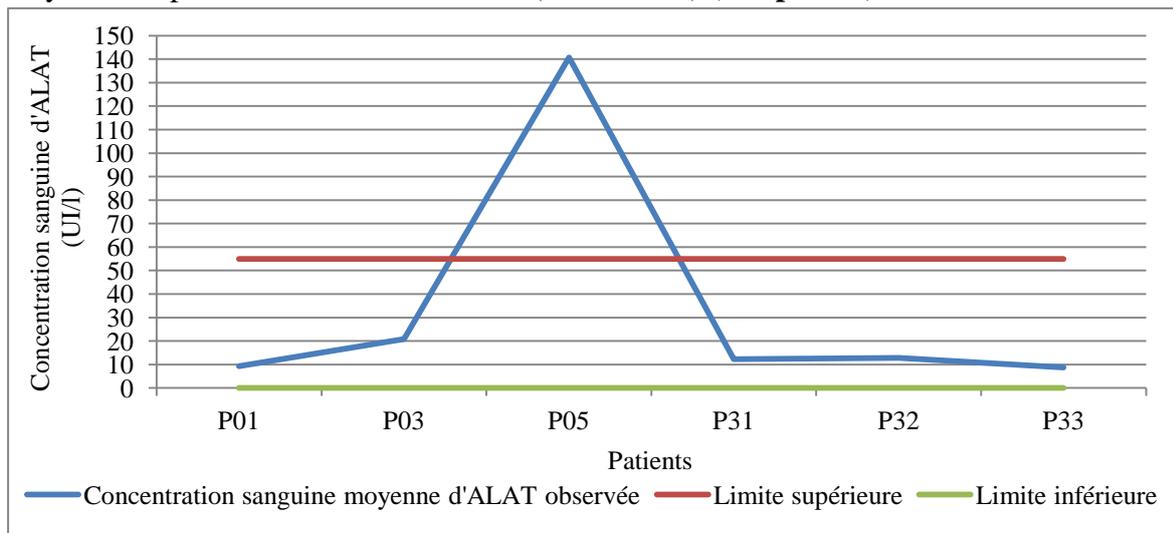


Grappe 46 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ASAT par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations des concentrations sanguines moyennes d'ALAT en fonction du délai post-greffe**

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

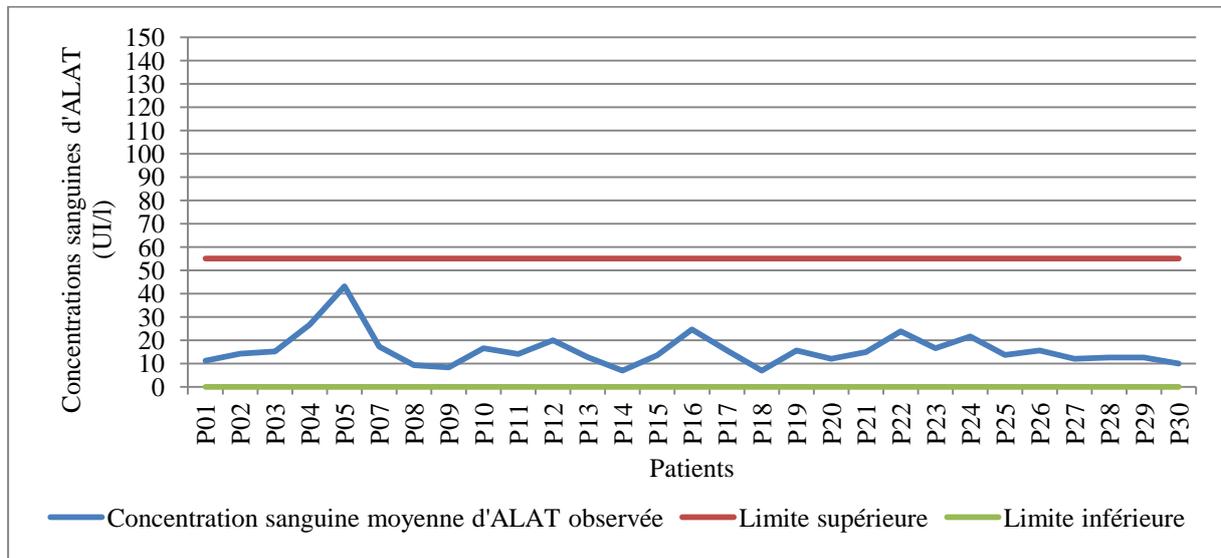
83% des patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes d'ALAT dans les normes contre 17% qui ont eu des valeurs supérieures aux normes, notons que la moyenne du patient P05 était très élevée (140.75 UI/l) (**Grappe 47**).



Grappe 47 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ALAT par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- **Délai post-greffe d'au-delà de 6 semaines**

100% des patients de ce groupe ont présenté des valeurs dans les normes (**Grappe 48**).

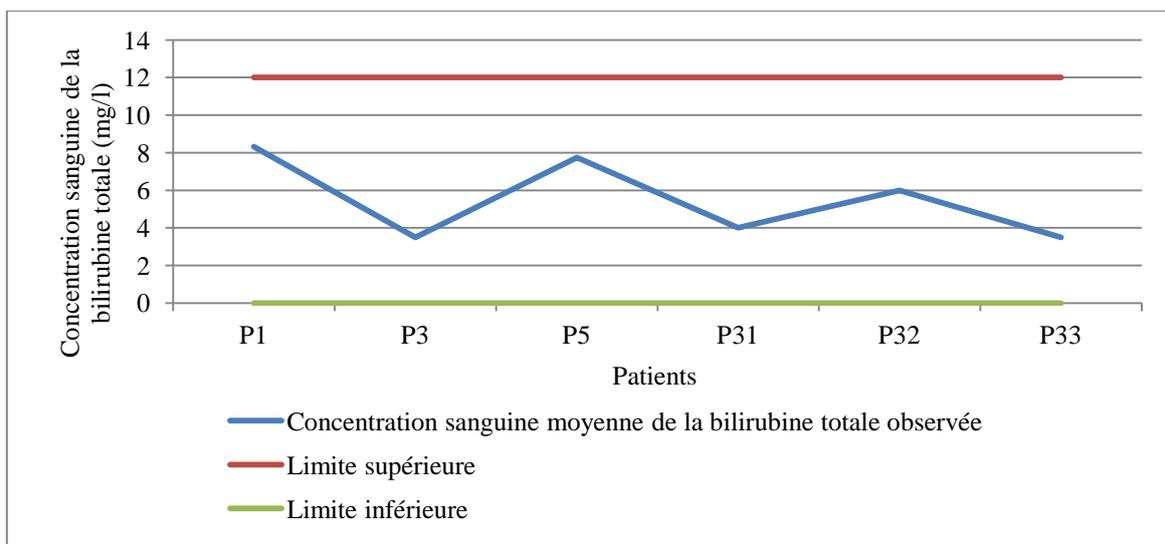


Grappe 48 : Variation des concentrations sanguines moyennes d'ALAT par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

➤ **Etude des variations des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale en fonction du délai post-greffe**

- **Délai post-greffe de 0 à 6 semaines**

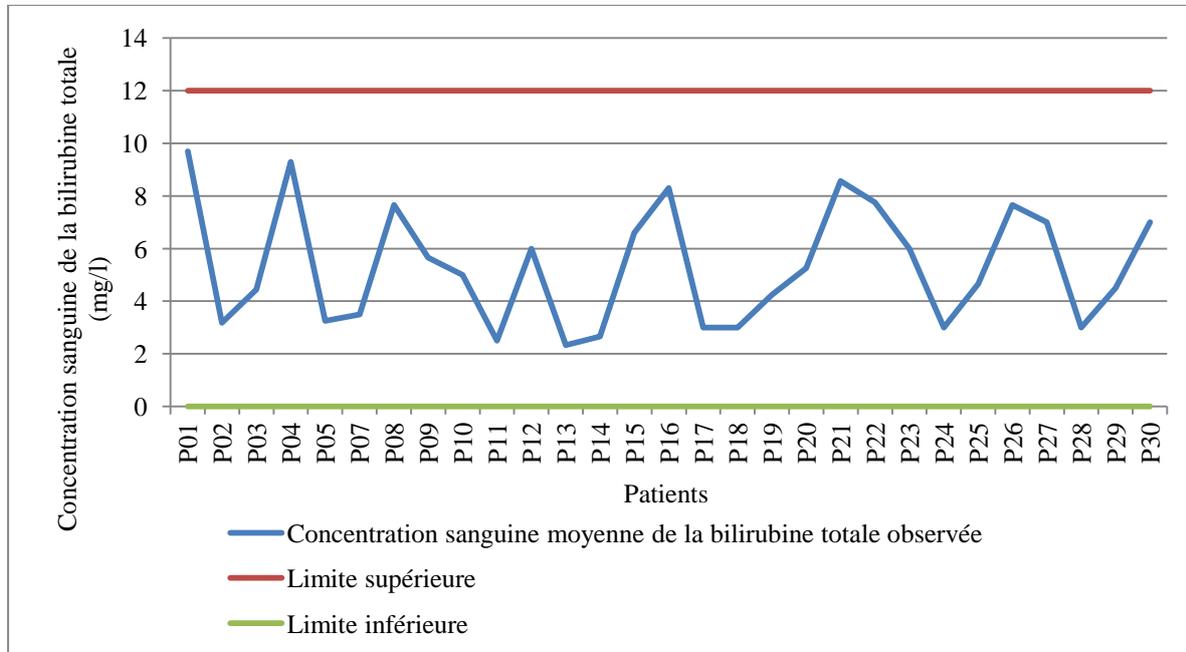
Tous les patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale dans les normes (**Grappe 49**).



Grappe 49 : Variations des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale par rapport aux valeurs normales (de 0 à 6 semaines post-greffe).

- Délai post-greffe au-delà de 6 semaines

90% des patients de ce groupe ont présenté des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale dans les normes contre 10% qui ont eu des concentrations en dessous des normes (**Graphe 50**).



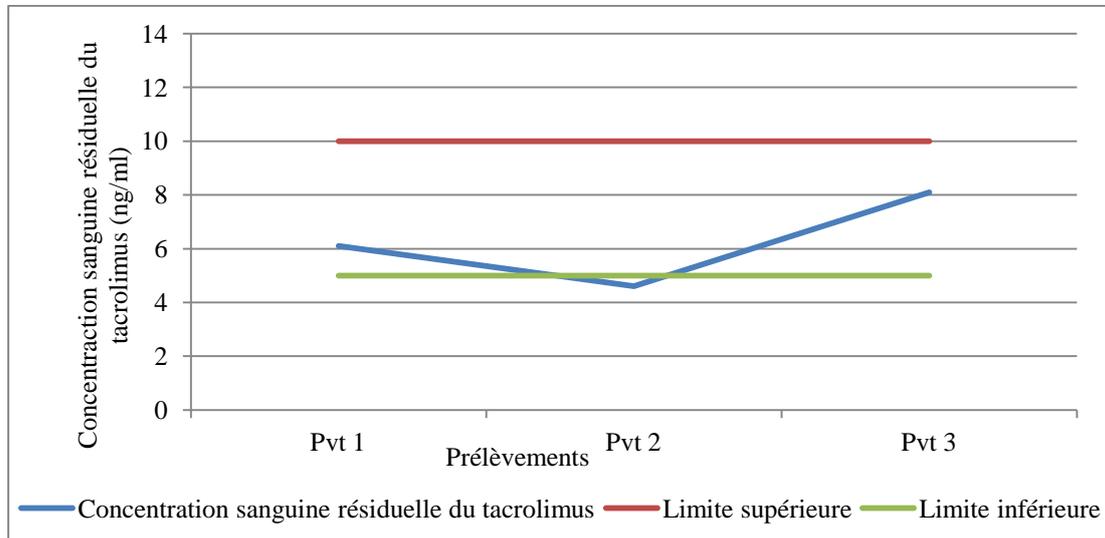
Graphe 50 : Variation des concentrations sanguines moyennes de la bilirubine totale par rapport aux valeurs normales (au-delà de 6 semaines post-greffe).

2.5. Etude des cas particuliers**2.5.1. Cas de rejet**

La survenue du rejet a été observée chez la patiente P06 durant la période d'au-delà de 6 semaines post-greffe.

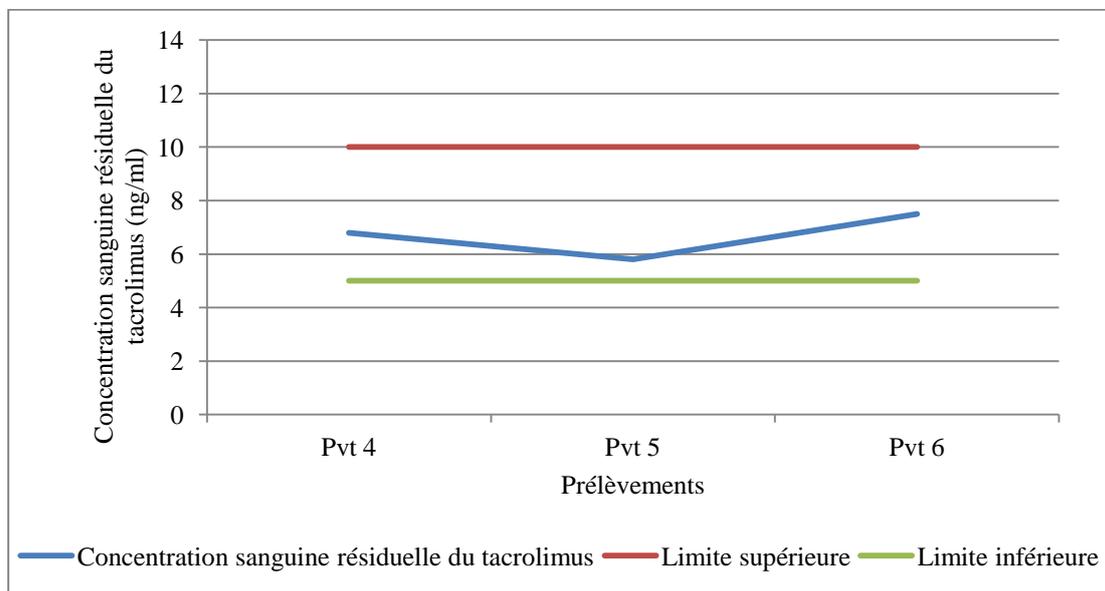
➤ **Tacrolémies**

-Sous 6mg/j : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont variables avec une fluctuation observée allant de 4.6 ng/ml à 8.1 ng/ml (**Graphe 51**).



Graphe 51 : Variation des tacrolémies du patient P06 (posologie : 6 mg/j).

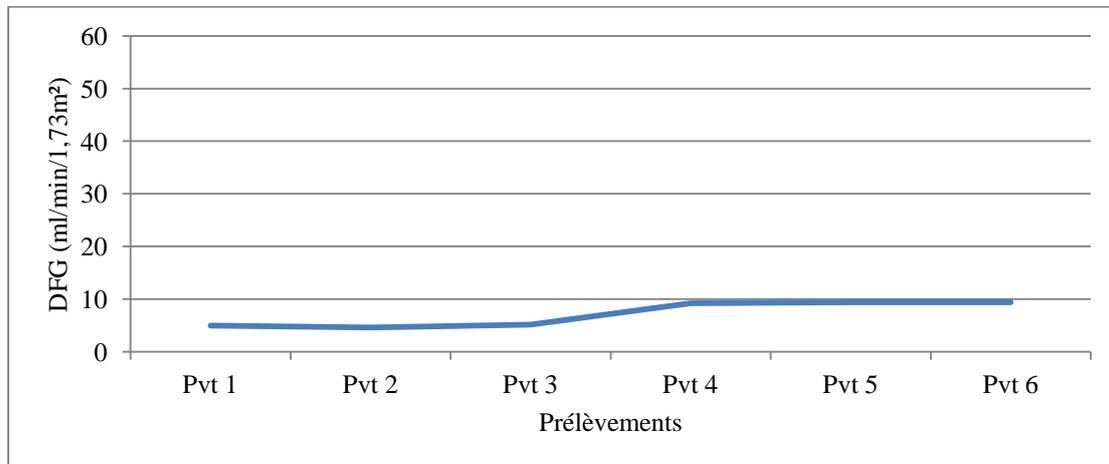
-Sous 8mg/j : Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont peu variables et restent dans les normes (**Graphe 52**).



Graphe 52: Variation des tacrolémies du patient P06 (posologie : 8 mg/j).

➤ **DFG**

Les valeurs du DFG sont extrêmement basses ($<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) (**Graphe 53**).

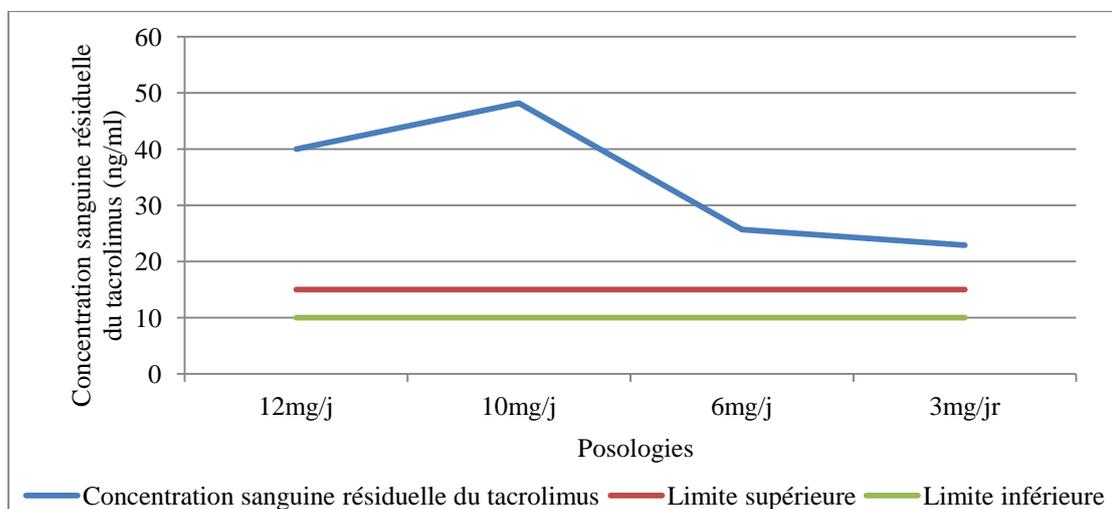


Graphe 53 : Variation du DFG du patient P06.

2.5.4. Cas de toxicité (patient P34)

➤ **Tacrolémies**

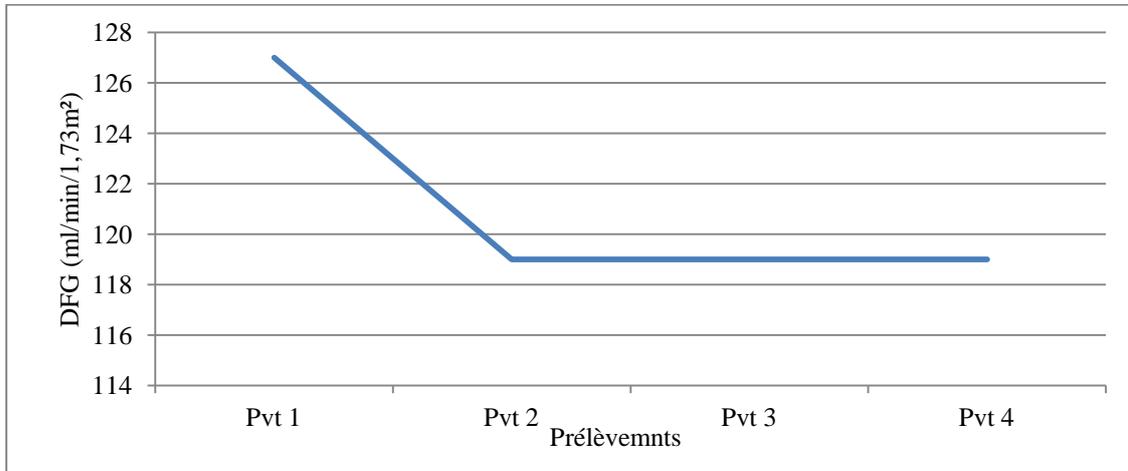
Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont extrêmement élevées allant jusqu'à 48.2 ng/ml (**Graphe 54**).



Graphe 54 : Variation des tacrolémies du patient P34 sous différentes posologies.

➤ **DFG**

Les valeurs du DFG sont $>60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ (**Graphe 55**).

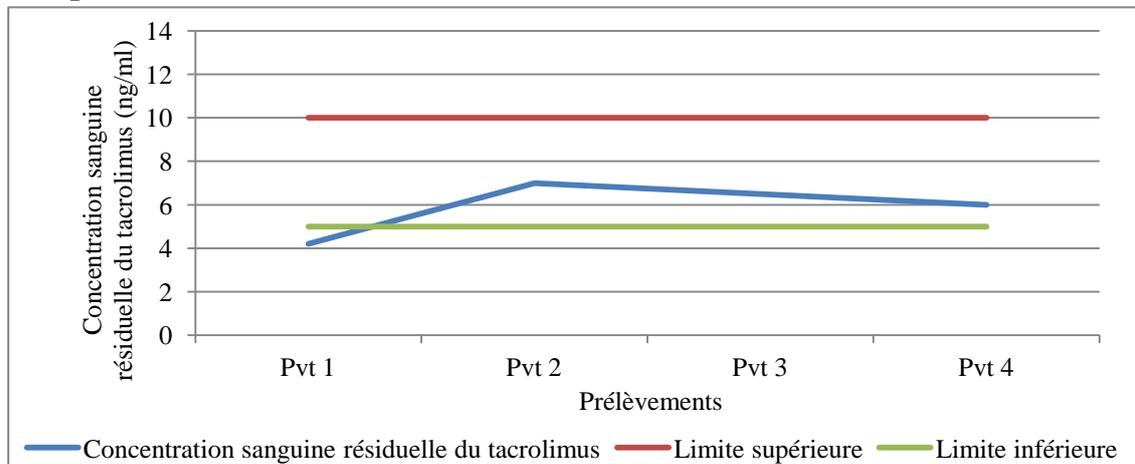


Graphe 55 : Variation du DFG du patient P34.

2.5.5. Cas de grossesse (patient P27)

➤ **Tacrolémies**

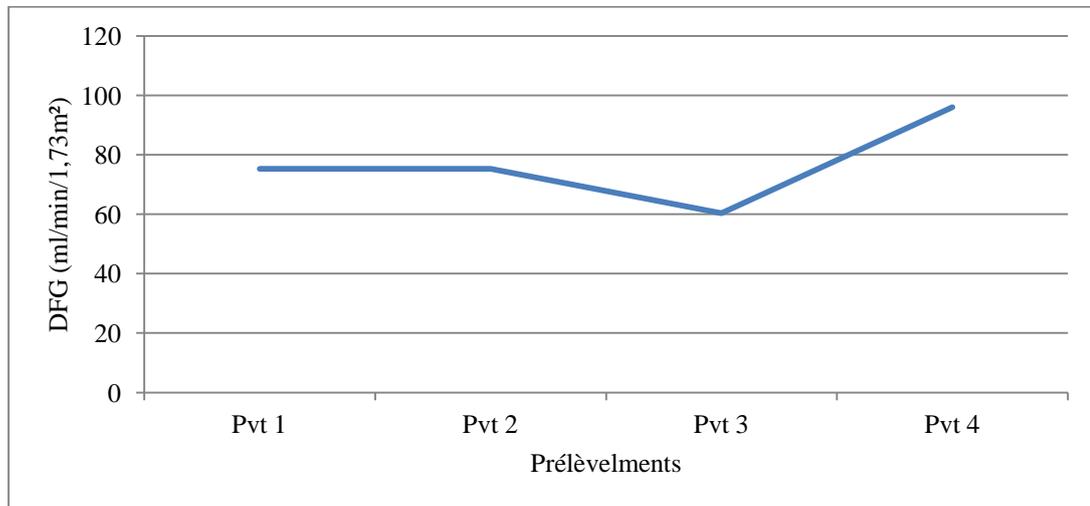
Les concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus sont pratiquement dans les normes (**Graphe 56**).



Graphe 56 : Variation des tacrolémies du patient P27 (posologie : 1mg/j).

➤ **DFG**

Les valeurs du DFG sont $>60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ (**Grphe 57**).



Grphe 57 : Variation du DFG du patient P27.

CHAPITRE III : DISCUSSION

Résumé des objectifs

Notre discussion portera sur 4 points essentiels :

- L'analyse de la population étudiée.
- Le suivi thérapeutique du tacrolimus :
 - Etude des concentrations sanguines résiduelles observées.
 - Etude de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle.
- Le suivi biologique des patients greffés.
- Etude des cas particuliers.

Limites de l'étude

Notre étude est une étude prospective, de ce fait, les principales limites sont dues au nombre réduit de patients suivis et surtout des patients nouvellement greffés (08 nouveaux greffés seulement de décembre 2017 jusqu'à avril 2018) ainsi qu'à l'hétérogénéité de notre population. Ces limites ont rendu également difficile l'étude de la variabilité inter-individuelle, en effet, le nombre de patients de même tranche d'âge et de même période post-greffe été réduit.

De plus, 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 les dosages des paramètres biochimiques, ces derniers ont été effectués au niveau du laboratoire de Biochimie du C.H.U. Tizi Ouzou à la demande du médecin traitant, les prélèvements ont été alors traités comme des prélèvements de routine émanant du service de néphrologie. Le choix d'effectuer tous les dosages sur un seul automate n'été pas alors possible. De plus les normes des paramètres biochimiques effectués ont été choisies sur la base des normes de l'automate « ARCHITECT » sur lequel la majorité des prélèvements ont été réalisés.

Toutes ces difficultés nous ont retenus de faire un travail plus enrichi, plus approfondi et plus étalé dans le temps. Malgré cela, notre étude a tout de même fourni des informations très intéressantes.

1. Analyse de la population étudiée

Notre étude a concerné une population hétérogène de 34 patients de 15 à 55 ans avec une moyenne d'âge au moment de la greffe de 31 ± 9 ans. La population de notre étude est donc une population jeune qui répond aux critères exigés pour la sélection des patients en vue d'une greffe rénale et chez laquelle on a noté **97%** d'évolution favorable. En effet, OLMER.M a bien démontré que la survie des reins transplantés est meilleure chez les sujets jeunes que chez des sujets de plus de 60 ans [12].

Afin de mieux interpréter les résultats obtenus, notre population a été divisée en deux groupes en fonction du délai post-greffe : un groupe de 0 à 6 semaines post greffe (nouveaux greffés) et un groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe. Les valeurs thérapeutiques du tacrolimus qui diffèrent en fonction du délai post-greffe justifient ce choix.

L'étude du profil immunologique des patients de notre étude montre que **64%** des patients ne possèdent pas d'anticorps anti HLA ce qui est en faveur d'un faible risque de rejet, ceci est très bien reflété par l'évolution favorable de nos patients soit **97%** d'évolution favorable contre **3%** d'évolution défavorable soit un seul patient qui a présenté un rejet de greffe. L'incidence du rejet est très faible par rapport à celle rapporté par l'étude faite par Mueller AR, Platz KP, Blumhard TG et all (**31.2%**) [84].

Cliniquement, **68%** des patients de notre étude ont développés au delà de 6 semaines post greffe des complications, dont **18%** d'HTA, **12%** de diabète et **15%** d'anémie. Ces complications sont des effets secondaires majeurs du tacrolimus (comme rapporté précédemment dans notre partie théorique).

L'incidence du diabète observée (**12%**) est comparable à l'étude réalisée par Netgen qui rapporte que l'apparition d'un diabète de novo après transplantation rénale est un événement fréquent dont l'incidence est de **4 à 25%** et dont les répercussions sont sévères puisqu'il constitue un facteur de risque indépendant de diminution de la survie du greffon et du patient [11].

Dans notre étude **18 %** des patients ont développés une HTA, cette incidence est relativement basse par rapport à celle rapportée par les études de Skalli S, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C et Rioufol C qui ont montré que l'incidence d'HTA chez les patients greffés

rénaux est de **50 à 60 %**, elle peut être causée par la sténose de l'artère rénale du transplant, la néphropathie chronique du greffon et/ou les traitements immunosuppresseurs [7].

La survenue d'une anémie a concerné **15 %** des patients de notre étude. Ce chiffre peut atteindre **30 à 40 %** dans l'étude de Werner C et Giostra E. Son origine est souvent multifactorielle : médicamenteuse (inhibiteurs m-TOR, tacrolimus, azathioprine, mycophénolate mofétil et IEC), déficit de sécrétion d'érythropoïétine dès une IRC de stade 3, et déficit ferrique ou vitaminique) [85].

La survenue d'infections était observée chez les patients du groupe d'au-delà de 6 semaines avec un pourcentage de **26%**. ce pourcentage est identique à celui présenté par l'étude de Wallemacq PE et Reding R réalisée à l'hôpital universitaire St. Luc, Université de Louvain, Bruxelles, Belgique [86].

Malgré que le niveau d'immunosuppression thérapeutique soit moins intense, cette incidence peut être justifiée par le fait que les traitements prophylactiques sont généralement interrompus au delà de 6 mois post greffe. En outre d'autres facteurs peuvent contribuer à l'apparition de ces infections. En effet, ces patients sont livrés à eux même, à domicile, leur hygiène de vie ainsi que leur hygiène alimentaire ne sont pas surveillées et peuvent les exposer à de nombreux germes. De plus le contrôle médicale est plus espacé (1fois par mois ou 1 fois tout les 2 mois).

En revanche, bien que ce sont les patients du groupe de 0 à 6 semaines qui reçoivent des doses plus élevées de tacrolimus (immunosuppression plus importantes), ce sont les moins sujets aux infections étant donné qu'ils reçoivent systématiquement et par précaution des antibiotiques, des antifongiques et des antiviraux durant ces 6 semaines et jusqu'à 6 mois après la greffe.

2. Le suivi thérapeutique du tacrolimus

❖ Etude des concentrations sanguines résiduelles obtenues

Le tacrolimus fait l'objet d'une recommandation de suivi thérapeutique régulier du fait de sa marge thérapeutique étroite et de sa pharmacocinétique qui présente une grande variabilité intra et interindividuelle.

L'étude des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus des patients durant les quatre mois de suivi montre que **83%** des patients de 0 à 6 semaines post- greffe ont des

concentrations sanguines résiduelles moyennes dans les normes alors **69%** des patients d'au-delà de 6 semaines post-greffe ont des concentrations sanguines résiduelles moyennes dans les normes. Cette différence des pourcentages n'est pas significative au risque **5%**. Donc, les pourcentages ne diffèrent pas et la différence observée est due aux fluctuations d'échantillonnage.

Néanmoins, nous tenons à souligner que le nombre élevé et rapproché des prélèvements par patient pendant les 6 premières semaines post-greffe permet une adaptation posologique rapide et donc un retour plus rapide aux valeurs normales. Alors que pour les patients d'au-delà de 6 semaines post-greffe, les prélèvements sont plus espacés.

Le pourcentage de **21%** des patients d'au-delà de 6 semaines post greffe ayant des concentrations sanguines résiduelles moyennes inférieures aux normes est toléré. Cependant ces patients ont vécu auparavant des épisodes de surdosage ce qui justifie le maintien des tacrolémies légèrement inférieures aux normes pour éviter le retour à de nouveaux épisodes de surdosage (risque de toxicité).

Cette analyse n'exclue pas qu'un même patient durant son suivi, ait une concentration sanguine résiduelle supérieure ou inférieure à la norme.

L'étude de tous les prélèvements reçus des patients du groupe de 0 à 6 semaines post-greffe montre que **43.75%** des résultats sont dans les normes alors que **60.94%** des résultats appartenant aux patients d'au-delà de 6 semaines post-greffe sont dans les normes. Cette différence des pourcentages n'est pas significative au risque 5%. Les pourcentages ne diffèrent pas et la différence observée est due aux fluctuations d'échantillonnage.

Dans le groupe de 0 à 6 semaines post-greffe **15.63%** sont en dessous des normes et **25.12%** sont au dessus des normes (concentrations toxiques non incluses). En revanche, **12.5%** des résultats, soit 4 prélèvements appartenant à 2 patients, dépassent le seuil de toxicité. Les tacrolémies de ces 4 prélèvements correspondent aux premiers dosages après la greffe. Une adaptation de la posologie a été réalisée et a permis un retour aux valeurs normales.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe, aucun résultat au dessus du seuil de toxicité n'a été observé. En effet, **14%** sont en dessous des normes et **25%** sont au dessus des normes. L'étude réalisée par OUZIZI.B à L'hôpital militaire d'instruction Mohamed.V à

Rebat-Maroc a donné un pourcentage de **43,9 %** des prélèvements au-dessous des normes, **37,8%** dans les normes et **18,29%** au-dessus des normes [68].

Tous ces résultats reflètent l'efficacité du suivi dans l'adaptation des posologies afin de prévenir tous risque de sous-dosage (risque de rejet) et surdosage (risque de toxicité).

❖ **Etude de la variabilité inter-individuelle**

L'étude de la variabilité inter-individuelle a confirmé l'existence des fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre les patients se trouvant sous la même posologie et appartenant à la même période post-greffe.

Les variations inter-individuelles sont importantes, ce qui est compatible avec l'idée que le profil génétique soit un des déterminants de la réponse aux traitements, c'est-à-dire de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (efficacité et effets indésirables).

Le tacrolimus, est essentiellement pris en charge par les enzymes du métabolisme cytochromes P450 (CYP450) ainsi que celles du transport dont la Pgp.

Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 3A5 (CYP 3A5) joue un rôle important dans la variabilité pharmacocinétique interindividuelle du tacrolimus. En effet, les études de Ploeger BA, den Hartigh J, van der Straaten et all montrent que seuls les individus avec au moins un allèle CYP 3A5*1 expriment la protéine CYP3A5 qui représente alors 50% du contenu total en CYP3A. Les porteurs de l'allèle CYP 3A5*3 ont une variabilité de séquences qui crée un codon stop prématuré donnant une protéine tronquée, inactive. Ainsi, les patients homozygotes exprimant le génotype CYP 3A5*1/*1 et les patients hétérozygotes ayant le génotype 3A5*1/*3 nécessitent des doses de tacrolimus plus élevées (0,30 mg/kg/jour) que les patients non expresseurs CYP 3A5*3/*3 (0,15 mg/kg/jour). [87,88]

Néanmoins, d'autres facteurs peuvent aussi expliquer ces variations, à savoir les interactions médicamenteuses, l'alimentation et de l'état physiopathologique des patients.

Cette forte variabilité inter-individuelle justifie le recours au suivi thérapeutique, permettant d'adapter le schéma posologique à chaque patient.

❖ **Etude de la variabilité intra-individuelle**

Les fluctuations observées dans les graphes de 18 à 29 rendent compte de l'importance de la variabilité intra-individuelle.

L'identification des causes à l'origine des concentrations inattendues peuvent être multiples et peuvent être expliquées de façon pertinente pour certains patients (P2 et P31).

Pour le patient (P2), les prélèvements étudiés appartiennent à la période d'au-delà de 6 semaines post-greffe. Pour le prélèvement 1 sous 7mg/j, la concentration de tacrolimus est au dessus des normes avec une valeur de 15ng/ml cela revient au fait que le patient était avant sous la posologie de 12mg/j (période de transition de 6 semaines post-greffe à au-delà de 6 semaines post-greffe). La diminution de la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus entre les prélèvements 1 et 2 (15ng/mg à 8.6ng/mg) montre que le patient commence à se stabiliser. Une élévation de la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus est observée entre le prélèvement 4 et le prélèvement 5 (7.5ng/mg à 10.8ng/mg), sachant que durant cette élévation, le patient ne prenait pas de traitement associé et n'était pas affecté par une quelconque maladie. D'autres facteurs peuvent aussi expliquer ces variations, à savoir la pharmacocinétique, l'alimentation, ou les conditions de prélèvement.

Pour le patient (P31), les prélèvements étudiés appartiennent à la période de 0 à 6 semaines post-greffe. Du prélèvement 1 au prélèvement 3, le patient était sous un régime alimentaire, les concentrations de tacrolimus étaient dans les normes et ne présentent pas de fluctuations. Cependant, une élévation brutale de la concentration de tacrolimus allant de 11 ng/ml à 16.2 ng/l à partir du prélèvement 3 peut être expliquée par l'interruption du régime et la reprise de l'alimentation (qui influence la pharmacocinétique du tacrolimus) et l'introduction de l'oméprazole (Mopral) qui est un inhibiteur enzymatique qui contribue à la hausse des concentrations sanguines du tacrolimus comme rapporté précédent [34].

En revanche, certains patients présentent de faibles fluctuations (P01, P07, P10, P19, P21). Le manque d'informations concernant les autres patients nous limite dans l'interprétation des fluctuations intra-individuelles observées. Ces variations de concentrations peuvent être expliquées par : la pharmacocinétique (absorption, distribution et métabolisme), l'alimentation (prise de jus de pamplemousse), co-administration du tacrolimus avec un repas riche en graisse (l'absorption du tacrolimus diminue fortement), l'état physiopathologique (diarrhée et constipation) ou dues au conditions de prélèvement (non respect des 12 h après la dernière prise). comme cité dans l'étude de Éliane Billaud et all [37]. Cependant, tous ces paramètres échappent au clinicien et au toxicologue.

❖ Etude de la corrélation entre la posologie et la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus

L'étude de la corrélation entre la posologie et la concentration sanguine résiduelle du tacrolimus montre une faible corrélation entre dose et concentration ($r^2=0,25$; Cela signifie que 75% de la variance n'est pas partagée par les deux variables). Ce résultat se rapproche de celui de l'étude faite par Guendouz A et MOUILAH M.A au niveau du service de néphrologie du CHU – Tlemcen qui a montré une faible corrélation avec un r value 0.34 [89]. Cette faible corrélation dose-concentration sanguine de tacrolimus démontre une fois de plus la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle qui est clairement observée dans notre étude.

L'adaptation de posologie, qui consiste en la proposition d'une nouvelle posologie basée sur la concentration sanguine du tacrolimus n'est pas toujours simple, le schéma posologique choisi a généralement pour but de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique (en augmentant ou en diminuant les doses) et il est nécessaire de proposer une adaptation individuelle de posologie, qui reposera sur la prise en compte des modifications attendues de la pharmacocinétique chez le patient traité (Associations médicamenteuses : induction et inhibition enzymatique, état physiopathologique du patient, alimentation, âge, poids...).

Dans cette optique, l'étude des profils d'évolution des tacrolémies de tous les patients greffés rend compte de la difficulté de l'adaptation individuelle de la posologie qui est un vrai challenge pour le clinicien et le toxicologue (Annexe V).

Lors de l'interprétation des concentrations sanguines du tacrolimus, plusieurs paramètres doivent alors être pris en considération. En plus des aspects analytiques, d'autres facteurs sont susceptibles d'influencer les résultats à savoir :

- La forte variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus ;
- L'existence d'un grand nombre d'interactions médicamenteuses ;
- L'existence d'un impact significatif de pharmacogénétique sur la destruction du médicament (les exprimeurs de CYP3A5 ont besoin de doses élevées) ;
- L'état physio pathologique du patient (la diarrhée chronique qui en altérant les P-gp augmente les niveaux du tacrolimus).

Ceci rend le suivi thérapeutique et l'adaptation de la posologie nécessaire et indispensable durant toute la vie du greffé.

3. Suivi biologique

Pour le suivi biologique, on a étudié les concentrations sanguines moyennes des différents paramètres de la fonction rénale et hépatique des patients durant les quatre mois de suivi.

❖ Suivi biologique de la fonction rénale

La surveillance de la fonction rénale est nécessaire durant toute la vie du transplanté afin de pouvoir identifier et traiter les atteintes suspectées.

Dans le groupe de 0 à 6 semaines post-greffe, **67%** des patients présentent des créatininémies moyennes dans les normes et **67%** ont des valeurs de $DFG > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe, **59%** des patients présentent des créatininémies moyennes dans les normes et **62%** ont des valeurs de $DFG > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Dans le groupe de 0 à 6 semaines post-greffe, **33%** des patients présentent des créatininémies moyennes supérieures aux normes et **33%** ont des valeurs de $DFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Ces élévations des créatininémies sont survenues en période post-opératoire où la fonction rénale n'avait pas encore bien repris.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post-greffe, **41%** des patients présentent des créatininémies moyennes supérieures aux normes et **38%** ont des valeurs de $DFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Notons que ces élévations de créatininémies moyennes ont été observées chez des patients qui présentaient des infections qui peuvent se compliquer de septicémies, voire des chocs septiques et d'insuffisance rénale aiguë.

Nous tenons à souligner que les tacrolémies chez ces patients au moment de ces élévations de créatininémies étaient dans les normes ce qui exclu que la toxicité du tacrolimus soit la cause.

Concernant les variations des concentrations sanguines moyennes de l'urée, les résultats rapportent que **50%** des patients du groupe de 0 à 6 semaines post-greffe ont des concentrations sanguines moyennes supérieures aux normes, cela peut être justifié par la prise

de corticoïdes par ces patients, en effet, l'hypercatabolisme protéique est l'un des effets indésirables des corticoïdes.

Dans le groupe d'au-delà de 6 semaines post greffe, ce sont les mêmes patients qui ont présenté des valeurs élevées de créatininémies et des valeurs basses du DFG, qui ont présenté également des concentrations sanguines moyennes d'urée supérieures aux normes, ceci serait toujours du aux infections développées par ces patients.

L'analyse générale de tous les résultats des paramètres biologiques de la fonction rénale montre que plus de 50% des résultats étaient dans les normes et cela chez les deux groupes à savoir de 0 à 6 semaines post-greffe et au-delà de 6 semaines post-greffe.

Ces résultats sont satisfaisants et rendent compte du bénéfice non négligeable qu'apporte la prise en charge clinique et biologique des patients en transplantation rénale.

❖ **Etude de la corrélation entre la tacrolémie et le DFG**

Le Coefficient de corrélation entre le DFG et la tacrolémie est de -0,01, il est non significatif (P value : 0.83). Indiquant qu'il n'existe pas de corrélation.

En effet la fonction rénale n'est pas affectée par la les variations des concentrations résiduelles du tacrolimus car sa pharmacocinétique est indépendante du rein. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (DFG et créatininémie) [38].

❖ **Suivi biologique de la fonction hépatique**

Nous avons également au cours de notre étude évalué la fonction hépatique de nos patients, en effet, plusieurs perturbations de cette fonction en période post-greffe peuvent être expliquées par les effets indésirables du tacrolimus comme rapporté précédemment dans la partie théorique.

Les variations des concentrations sanguines moyennes des ASAT et ALAT montrent que tous les patients ont des concentrations sanguines moyennes dans les normes, seul un patient (P05) présentait une concentration sanguine moyenne d'ALAT supérieure aux normes (140.75 UI/l) avec 2 prélèvements au cours de son suivi 5 fois supérieurs à la norme, à savoir prélèvement 1 de 300 UI/l et prélèvement 2 de 218 UI/l. Cela peut être du aux effets métaboliques du tacrolimus mais le diagnostic d'imputabilité est difficile à prouver.

4. Etude des cas particuliers

Trois cas particuliers ont été étudiés, à savoir un cas de rejet (P06), un cas de toxicité (P34) et un cas de grossesse (P27).

Durant notre étude, un cas de rejet aigu irréversible seulement a été observé 2 mois après la greffe rénale avec le patient P06. En effet, cliniquement le patient présentait une forte fièvre avec des CRP élevées ainsi qu'une fonction rénale très perturbée (des DFG<10, créatininémies jusqu'à 117 mg/l) alors que les valeurs des tacrolémies étaient normales. Par conséquent, il semble impossible d'établir un lien éventuel avec un sous-dosage.

Nous avons également relevé un cas de toxicité chez un nouveau greffé (P34) qui a présenté des concentrations sanguines résiduelles toxiques de tacrolimus allant jusqu'à 48.2 ng/ml et ceci depuis le premier dosage (9 jours après la greffe) qui correspond à la première introduction du tacrolimus. Le retour aux valeurs normales n'a pas été observé malgré la diminution des posologies du tacrolimus de 12 mg/j à 3 mg/j. Néanmoins aucune perturbation de la fonction rénale n'a été notée (créatininémies normales et DFG>60). Cette toxicité du tacrolimus peut être expliquée par la pharmacogénétique (absorption rapide et métabolisme lent du patient) et donc le maintien des concentrations sanguines élevées. Un switch vers un autre immunosuppresseur (ciclosporine) semble nécessaire si la toxicité persiste.

Le cas de grossesse (P27) a été présenté comme étant un cas particulier étant donné que dans la littérature l'indication du tacrolimus en cas de grossesse est controversée. L'étude de Hugues, Marie-Laure recommande une contre indication de tacrolimus [38], d'autres études récentes comme celle de Goarin A-C et Homer L, n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse durant le traitement par le tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs (Cellcept à l'origine de malformation fœtale qui doit être forcément remplacé par l'Imurel habituellement bien toléré chez les femmes transplantées enceintes) [54]. La patiente P27 était à 8 semaines de grossesse lorsque nous avons commencé le suivi, elle présente des concentrations sanguines résiduelles normales de tacrolimus, une fonction rénale normale et la grossesse évolue favorablement.

CONCLUSION

Le suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus est un élément clé dans la prise en charge thérapeutique des patients greffés rénaux, permettant une adaptation individuelle de la prescription qui consiste à maintenir l'exposition du médicament dans un intervalle de concentrations prédéfinies (cibles thérapeutiques) et d'améliorer ainsi l'efficacité tout en limitant la toxicité.

Le dosage des concentrations résiduelles du tacrolimus reste largement utilisé comme un guide pour individualiser les doses du tacrolimus.

Ainsi, la connaissance par les praticiens des facteurs pouvant influencer les concentrations sanguines ainsi qu'une bonne compréhension et une bonne observance du traitement par les patients sont nécessaires pour optimiser l'utilisation du tacrolimus.

Pour notre part, nous avons dosé le tacrolimus, par une technique immunologique (CMIA), chez un échantillon de 34 patients greffés rénaux.

Nos résultats confirment l'intérêt du suivi thérapeutique dans l'individualisation des doses en fonction des concentrations mesurées. En effet, une sur-immunosuppression exposerait le patient à un risque de néphrotoxicité, et une sous-immunosuppression à un risque de rejet pouvant aboutir la perte du greffon. Cela confirme la nécessité d'une prise en charge individualisée du patient afin de maintenir les concentrations dans la fourchette thérapeutique. Le suivi permet, ainsi, l'évaluation des variations inter-individuelles et intra-individuelles. Il est, également, utile dans détection des risques liés aux interactions médicamenteuses.

Pour conclure, nous rappellerons qu'en vue du nombre réduit de patients greffés suivis ainsi que de la durée réduite du suivi, qui nous ont retenus de faire un travail plus enrichi, plus approfondi et plus étalé dans le temps. Notre étude a tout de même fourni des informations très intéressantes et a permis d'apporter un bénéfice non négligeable dans la prise en charge des patients en transplantation rénale, tant au niveau de la gestion des interactions médicamenteuses que de l'éducation thérapeutique du patient. Elle a également montré la nécessité et l'importante qu'apporte la forte collaboration clinico-biologique dans cette prise en charge.

Références bibliographiques

1. Transplantation rénale. In: Psychopathologie en service de pédiatrie [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 2 avr 2018]. p. 310-7. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294706899000429>
2. BOUDEHANE , O. 1995. Anesthésie réanimation pour transplantation rénale à partir de donneur vivant apparenté. 1, Constantine : JAM, 1995, Vol. Volume V.
3. Archives; Service de Néphrologie, C.H.U Nedir Mohamed, Tizi Ouzou.2018.
4. Matignon M, Dahan K, Fruchaud G, Audard V, Grimbert P, Lang P. Transplantation rénale: indications, résultats, limites et perspectives. Presse Médicale. déc 2007;36(12):1829-34.
5. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. Immunologie clinique: De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. De Boeck Supérieur; 2004. 374 p.
6. Masson E. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/176082/figures/immunologie-de-la-transplantationc-rejets-et-infec>
7. Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, Rioufol C. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. 2013;
8. MARKS R, FINKE J. Biologics in the prevention and treatment of graft rejection. Springer Semin Immunopathol 2006, 27 : 457-476.
9. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. N Engl J Med. 11 déc 2003;349(24):2326-33.
10. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel M-F, Martinez F, Legendre C. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie Thérapeutique. déc 2011;7(7):566-81.
11. Netgen. Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/Prise-en-charge-medicale-des-patients-greffes-renaux-au-dela-de-la-premiere-annee-post-transplantation>
12. OLMER,M. 2007. Vivre avec une maladie (La Dialyse,La Transplantation Rénale). s.l. : LIEN (Liaison Information en Néphrologie), 2007. p. 68. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2013. 2013, Biomnis, p. 1.
13. H.A.S. 2007. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. novembre 2007, pp. 3-4-5.
14. Legendre C, Zuber J, Anglicheau D, Le Quintrec M, Martinez F, Mamzer-Bruneel M-F, Thervet E. Immunosuppression en transplantation rénale. Ann Urol. déc 2007;41(6):276-84.
15. Faure S, Clere N. Immunosuppresseurs (1/2). Actual Pharm. sept 2015;54(548):53-6.
16. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>.

17. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to Improve Long-Term Outcomes after Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):580-90.
18. Mayes JT, Thistlethwaite JR, Stuart JK, Buckingham MR, Stuart FP. Reexposure to OKT3 in renal allograft recipients. *Transplantation.* févr 1988;45(2):349-53.
19. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995 ; 59 : 1194-1200.
20. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Pharmacology of immunosuppressive drugs. *Drugs Today (Barc)* 1998;34:463—79.
21. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2).
22. Thervet E, Zuber J, Sberro R, et al. Immunosuppressive treatments: Mechanisms of action and clinical use. *Nephrol ther* 2011 Dec,7(7) : 566-81.
23. Abramovicz D, Wissing KM, Broeders N. Stratégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Paris : Flammarion médecine sciences – Actualités Néphrologiques, 2000. In.
24. Woodward RS, Kutinova A, Schnitzler MA, et al. Renal graft survival and calcineurin inhibitor. *Transplantation* 2005 ; 80 : 629-33. In.
25. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005 ; 80 : 41-6.
26. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. *Ann Pharm Fr.* mars 2008;66(2):102-14.
27. Krensky AM, Clayberger C : Transplantation immunity. *Clin Immunol* 1994 ; 41 : 819-39.
28. Wilckens T., De Rijk R. Glucocorticoids and immune function : unknown dimensions and new frontiers. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 418-24.
29. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. *Progrès en urologie* 2011 ; 21 : 250-3.
30. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, Godin S, Labussiere-Wallet H, Sanhamut N, Charbonnier A, de Berranger E, Konopacki-Potet J, Turlure P, Yakoub-Agha I. Immunosuppresseurs dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte : rapport de la SFGM-TC. *Pathol Biol.* août 2014;62(4):197-203.
31. Ansermot N. Suivi thérapeutique de la ciclosporine : approche analytique et pharmacogénétique. University of Geneva (Switzerland); 2007.
32. Hibberd P. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. Uptodate Literature review current through septembre 2013.
33. Thériaque, disponible sur www.theriaque.org.
34. Thésaurus- ANSM, disponible sur <http://ansm.sante.fr/> Haut Conseil de la Santé Publique.

35. Pharmacie centrale du C.H.U Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.2018.
36. Christophe LEGENDRE. La transplantation rénale. LAVOISIER MSP; 2011.
37. Éliane Billaud, Rodolphe Garraffo, Marie-José Royer-Morrot, Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus, Volume , Issue , /2003, Pages , ISSN 2211-9698.
38. Hugues, Marie-Laure. 1996. Tacrolimus (FK 506). 1996, p. 8.
39. VIDAL. 2012. VIDAL Expert . 2012.
40. Garraffo R. Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs: données actuelles. Rev Fr Lab. juin 1998;1998(304):75-82.
41. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet. 2004;43(10):623-53.
42. ANSERMOT , N. Janvier 2004. DOSAGE SANGUIN D'IMMUNOSUPPRESSEURS : MISE AU POINT D'UNE METHODE D'ANALYSE. Genève : s.n., Janvier 2004, p. 10.
43. Thier R, Golka K, Brüning T, Ko Y, Bolt HM. Genetic susceptibility to environmental toxicants: the interface between human and experimental studies in the development of new toxicological concepts. Toxicol Lett. 28 févr 2002;127(1-3):321-7.
44. Ernst E. St John's Wort supplements endanger the success of organ transplantation. Arch Surg Chic Ill 1960. mars 2002;137(3):316-9.
45. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. juin 2005;5(6):1383-91.
46. Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. oct 1992;20(5):753-61.
47. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. J Biol Chem. 25 mars 1993;268(9):6077-80.
48. Hays A, Apte U, Hagenbuch B. Organic Anion Transporting Polypeptides Expressed in Pancreatic Cancer May Serve As Potential Diagnostic Markers and Therapeutic Targets for Early Stage Adenocarcinomas. Pharm Res. sept 2013;30(9):2260-9.
49. Lamba J, Lamba V, Strom S, Venkataramanan R, Schuetz E. Novel single nucleotide polymorphisms in the promoter and intron 1 of human pregnane X receptor/NR1H2 and their association with CYP3A4 expression. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. janv 2008;36(1):169-81.
50. Zhang J, Kuehl P, Green ED, Touchman JW, Watkins PB, Daly A, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Wrighton SA, Hancock M, Kim RB, Strom S, Thummel K, Russell CG, Hudson JR, Schuetz EG, Boguski MS. The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants. Pharmacogenetics. oct 2001;11(7):555-72.

51. Prograf®, MONOGRAPHIE DE PRODUIT:. 26 Septembre 2013. s.l. : Astellas Pharma Canada, Inc, 26 Septembre 2013.
52. Assmann T, Homey B, Ruzicka T. Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology*. mai 2000;47(2-3):203-13.
53. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*. oct 1993;46(4):746-94.
54. Goarin A-C, Homer L. Transplantation hépatique et grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2010;39(7):529-36.
55. Mourad G, Garrigue V, Bismuth J, Szwarz I, Delmas S, Iborra F. Suivi et complications non immunologiques de la transplantation rénale. *EMC - Néphrologie*. mai 2005;2(2):61-82.
56. Kamar N, Rostaing L. [Monitoring of calcineurin inhibitors induced-nephrotoxicity]. *Nephrol Ther*. juin 2008;4 Suppl 1:S13-7.
57. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF, ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 20 déc 2007;357(25):2562-75.
58. Glowacki F. Susceptibilité individuelle à la néphrotoxicité du Tacrolimus après transplantation rénale [Internet]. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2012LIL2S003/document>
59. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet*. mars 2010;49(3):141-75.
60. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*. août 2011;11(4):274-86.
61. Astellas Pharma, Europe B.V. 2009. <http://www.ema.europa.eu>. [En ligne] 2009.
62. Niaudet P. Traitement immunosuppresseur. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2011;7(7):592-8.
63. Eliane M, Billaud EM, Garaffo R, Royer-Morrrot MJ. 2004. Suivi thérapeutique du tacrolimus. [auteur du livre] Pierre Marquet. Suivi thérapeutique pharmacologique. Paris : Elsevier, 2004, p. 297.
64. Haut Conseil de la Santé Publique. 16 Février 2012. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 16 Février 2012.
65. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open*. 8 juill 2014;5(8):205427041453112.
66. Watson I, Potter J, Yatscoff R, et al. Editorial. *Ther Drug Monit* 1997;19:125.
67. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm*. oct 2015;54(549):39-41.

68. OUZIZI B. Suivi thérapeutique de la Tacrolémie en transplantation rénale expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V Rabat. [Internet]. UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-; 2010. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/2033>
69. Yargui, L, Berhoune A. Adaptation de la trousse Emit 2000 Tacrolimus sur analyseur Roche Hitachi 902. 2008;
70. Böttiger, Brattström, Tydén, Säwe, Groth. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients: Short report. *Br J Clin Pharmacol*. 24 déc 2001;48(3):445-8.
71. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, McMaster P, Wong SH, Zylber-Katz E, Christians U, Winkler M, Fitzsimmons WE, Lieberman R. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit*. déc 1995;17(6):606-14.
72. Marchal S. Prise en charge par le pharmacien d'officine du patient transplanté. université henry Poincare-Nancy 1; 2009.
73. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier; 2004.
74. Corteel P. Caractéristiques immuno-analytiques du dosage sanguin du tacrolimus. *Immuno-Anal Biol Spéc*. avr 2013;28(2-3):144-7.
75. BENKALI, K. 2008. 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. Limoges : s.n., 29 Octobre 2008, p. 40.
76. Duchassaing D. Phase pré-analytique en biochimie : processus de maîtrise de la qualité. *Rev Fr Lab*. nov 1999;1999(317):27-34.
77. Shenfield, G. 2000. Therapeutic drug monitoring. *Pharmacol*. 2000, pp. 53-63.
78. Widmer N, Csajka C, Grouzmann E, Decosterd LA, Buclin T, Biollaz J, Werner D. Suivi thérapeutique des médicaments (I) les principes. 2008;4. 1644-1648.
79. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Toenshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. avr 2009;31(2):139-52.
80. Boudennaia TY, Napoli KL. Validation of a practical liquid chromatography with ultraviolet detection method for quantification of whole-blood everolimus in a clinical TDM laboratory. *Ther Drug Monit* 2005;27:171-7.
81. Fiche technique CEDIA Tacrolimus Assay , Microgenics laboratories.
82. Fiche technique, Tacrolimus-Architect® System, Abbott Laboratories, 2012.
83. Keevil BG, McCann SJ, Cooper DP, Morris MR. Evaluation of a rapid micro-scale assay for tacrolimus by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem*. sept 2002;39(Pt 5):487-92.

84. Mueller AR, Platz KP, Blumhard TG et al. The superior immunosuppressant according to diagnosis : FK 506 or cyclosporine A. *Transplant Proc* 1995.
85. Werner C, Giostra E. Elévation des tests hépatiques – HUG – DMCPRU – Service de médecine de premier recours. 2013;
86. Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem*. nov 1993;39(11 Pt 1):2219-28.
87. Press RR, Ploeger BA, den Hartigh J, van der Straaten T, van Pelt J, Danhof M, de Fijter JW, Guchelaar H-J. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. avr 2009;31(2):187-97.
88. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, Elens L, De Meyer M, Eddour DC, Malaise J, Lison D, Mourad M. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2006;6(11):2706-13.
89. Guendouz A, MOUILAH MA. SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS. [Tlemcen]: UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN; 2014.

ANNEXES

Annexe I : Calendrier du suivi de l'adulte transplanté rénal au delà de 3 mois après transplantation (H.A.S, 2007)

Suivi	4 à 6mois	7 à 12 mois	Au-delà de 1 an
Examen clinique / Anamnèse. Ionogramme sanguin : Na, K, Cl, HCO ₃ ⁻ , protides. Bilan hépatique : ALAT, ASAT, gamma-GT.	1 x 2 / semaine	1 x / mois	1 x / 1 à 4mois
Surveillance de la fonction rénale et du transplant			
Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire. - Protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie. - Bandelette urinaire et ECBU si bandelette positive	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Ponction-biopsie rénale.	En cas d'altération inexplicée de la fonction rénale, ou d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie.		
Suivi immunologique			
- Recherche d'anticorps anti-HLA (classes I et II)	1 x / an et en cas de rejet, de diminution de l'immunosuppression ou d'événement immunisant.		
Surveillance des immunosuppresseurs			
- Effets indésirables des immunosuppresseurs - Suivi pharmacologique : - Immunosuppresseurs à index thérapeutique étroit (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : concentration sanguine.	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Pour tout immunosuppresseur : concentration sanguine ou plasmatique.	En cas d'adaptation posologique ou de risque d'interaction médicamenteuse.		

Observance thérapeutique	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Prévention du risque cardio-vasculaire			
- Pression artérielle. - Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun). - Anomalies lipidiques : bilan lipidique. - Obésité : indice de masse corporelle (IMC).	1 x / 2 semaines	1x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie).	1 x / an		
Homocystéinémie.	Dosage non recommandé.		
Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échocardiographie	1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé.		
Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie			
- Hémogramme.	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Autres suivis biologiques			
- Uricémie.	1 x / an		
- Magnésémie	En cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs		
Suivi carcinologique			
Lymphomes :			
Chez les patients à risque : signes cliniques.	Au moins 1 x / 3 mois	1 x / an	
Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif : réplication virale par PCR	Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de signes cliniques	En cas de signes cliniques	

Cancers cutanés : examen cutanéomuqueux :			
Chez tous les patients.	Avant la transplantation, sinon dans les 6 mois d'après.	1 x / an	
- En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome	1 x / 3 mois		
- En présence d'autres lésions pré malignes ou malignes	1 x / 3 à 6 mois		
- Biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse	En cas de lésion à caractère inflammatoire		
Cancers urologiques :			
Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas appareil urinaire. tomodynamométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs	En cas d'hématurie macroscopique isolée.		
Tumeur rénale : échographie des reins Natifs.	1 x / an		
Suivi osseux			
Ostéopénie et ostéoporose :			
Mesure de la taille.	1 x / an		
Interrogatoire : recherche des facteurs de risque de fracture.	1 x / an		
Calcémie et phosphatémie	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Dosage sérique de vitamine 25(OH) D3 et Parathormone	À 3 mois	À 12 mois	1 x / an

- Examen densitométrique osseux.	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans.
- Ostéonécrose : IRM du bassin.	Au moindre doute clinique
Suivi infectieux	
- Infection et maladie à cytomégalovirus (CMV) :	
- Réplication virale	En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytolysé hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif).
- Statut sérologique du patient et réplication virale.	En fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation.
- Infection à <i>parvovirus B19</i>	Pas de sérodiagnostic systématique
- Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux	1 x / an
- Infection à herpes virus humain 8 (HHV8) : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositif.	1 x / an
- Infections à virus Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) : traitement et prophylaxie idem population générale, sauf : <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection à HSV ou VZV. ○ Pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage. 	<p>Traitement parentéral par <i>aciclovir</i> en urgence.</p> <p>Prophylaxie par <i>valaciclovir per os</i> (hors AMM).</p>

- Pneumocystose : prophylaxie	Prophylaxie par cotrimoxazole, ou en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine, pendant au moins 6 mois.		
- Toxoplasmose	Diagnostic à évoquer devant une fièvre inexplicée ou des symptômes neurologiques centraux chez les patients séronégatifs pour le toxoplasme.		
- Infection à BK virus (BKV) : recherche dans le sang ; si test positif : à confirmer dans les 4 semaines et/ou suivi d'un test quantitatif dans le sang.	- Dépistage systématique pendant les deux premières années post-transplantation (modalités précises non définies) - En cas de lésions évocatrices sur biopsie rénale.		
- Hépatite B (VHB) : - Dosage plasmatique des anticorps anti-HBs. - Recherche des marqueurs de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.	1 x / 12 mois (rappel ou revaccination si Ac-anti-HBs < 10 mUI/ml) En cas d'hépatite chronique liée au VHB.		
- Hépatite C (VHC) : recherche d'une évolution vers une cirrhose ou un cancer, ainsi que les signes d'atteinte rénale et systémique liée au VHC.	1 x / 12 mois		
- Infection par le VIH : - Recherche d'infection ano-génitale à Papillomavirus.	1 x / 6 mois		
- Tuberculose : - Radiographie du thorax. - Test tuberculinique cutané, ou intradermoréaction à la tuberculine (IDR). - Bilan hépatique.	Post-transplantation si non fait avant la transplantation : - Test positif si lésion > 5 mm à la 48-72e heure. - Si test négatif, refaire 2 semaines après. En cas de prophylaxie par isoniazide (traitement de 6 ou 9 mois) : au moins 1 x / 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis 1 x / mois.		
- Infections à pneumocoque	Vaccination antipneumococcique tous les 3 ans		
- Vaccinations	- Vaccins vivants atténués (polio oral, BCG, varicelle) contre indiqués. - Vaccins inactivés autorisés		
Suivi urologique et chirurgical			
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette Positive	1 x / 2 semaines	1 x /mois	1 x / 1 à 4 mois

Recherche d'un reflux vésico-urétéral - Recherche d'un obstacle de la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie du transplant.	En présence de pyélonéphrites aiguës récidivantes 1 x / an
- Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle.
Contraception et grossesse	
-- Contraception progestative. - Contraception oestroprogestative.	-La plus souvent proposée. -Peut être utilisée (mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux).
- Dispositifs intra-utérins	-Généralement contre-indiqués.
- Grossesse : information et prise en charge Adaptée.	Suivi obstétrical effectué en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation.
Suivi de la qualité de vie	Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire.

Annexe II : Interactions médicamenteuses des immunosupresseurs

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la ciclosporine selon le thesaurus de l'ANSM de juillet 2013

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM
PHARMACO-CINETIQUES	Acide fusidique	Risque d'augmentation des concentrations de ciclosporine et de la créatininémie	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Acides biliaires	Risque de variation des concentrations de ciclosporine	APEC	
	Aliskiren	Augmentation de près de 5 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration de ses effets indésirables	CI	
	Ambrisentan	Doublement des concentrations d'ambrisentan, avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées)	APEC	
	Amiodarone	Augmentation des concentrations de la ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4 par l'amiodarone)	AD	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Analogues de la somatostatine	Diminution des concentrations de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	PE	Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques
	Atorvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats)	PE	Ne pas dépasser la posologie de 10 mg/jour d'atorvastatine

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
		du CYP 3A4)		
	Azithromycine	Augmentation des concentrations de la ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Bosentan	Diminution importante des concentrations de la ciclosporine (effet inducteur du bosentan sur le CYP 3A4) et augmentation des concentrations plasmatiques du bosentan (effet inhibiteur du CYP 3A4 par la ciclosporine)	CI	
	Chloroquine	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine et de la créatininémie	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Cimétidine	Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine pour des doses de cimétidine > 800 mg/j (inhibition du CYP 3A4)	APEC	
	Clindamycine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage rapproché de ciclosporine)
	Colchicine	Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine par inhibition de son élimination par la ciclosporine (inhibition PgP)	AD	
	Dabigatran	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran (inhibition de la PgP)	CI	

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
	Danazol	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Diurétiques hypokaliémiants	Risque d'augmentation de la créatininémie et de l'hyperuricémie.	APEC	
	Évérolimus	Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par la ciclosporine.	PE	Dosage des concentrations sanguines de l'évérolimus et suivi de la fonction rénale
	Ezetimibe	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par augmentation des concentrations d'ézetimibe et possible augmentation des concentrations de ciclosporine	AD	
	Fénofibrate	Risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine	PE	Surveillance clinique et biologique de la fonction rénale
	Josamycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Lercanidipine	Augmentation des concentrations de ciclosporine et de lercanidipine (effet de compétition des 2 substrats du CYP 3A4)	PE	Décaler les prises des deux médicaments et suivi biologique (dosage ciclosporine)
	Méthotrexate	Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine par diminution réciproque des clairances rénales des deux médicaments	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et méthotrexate)

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
	Méthylprednisolone (voie IV)	Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie par diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine	APEC	
	Midecamycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Modafinil	Risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de la ciclosporine (induction CYP 3A4)	AD	
	Orlistat	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	AD	Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures) et suivi biologique (dosage ciclosporine)
	Prednisolone	Augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides par diminution de la clairance à la prednisolone	APEC	
	Répaglinide	Augmentation des concentrations de repaglinide (compétition entre deux substrats du CYP 3A4 et augmentation de son absorption par les transporteurs organiques des anions)	AD	
	Rosuvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type	CI	

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
		de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats du CYP 3A4)		
	Roxithromycine	Augmentation des concentrations de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition CYP 3A4)	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Sévélamer	Diminution des concentrations de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale	PE	Prendre le sévélamer à distance de la ciclosporine (plus de deux heures)
	Simvastatine	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (compétition entre deux substrats du CYP 3A4)	PE	Ne pas dépasser la posologie de 10 mg/j de simvastatine
	Sirolimus	Augmentation des concentrations sanguines de sirolimus par la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association	PE	Administration du sirolimus 4 heures après la ciclosporine. Suivi de la fonction rénale
	Terbinafine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
	Ticlopidine	Diminution des concentrations de ciclosporine	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
	Triméthoprime	Diminution des concentrations de ciclosporine	APEC	
	Vérapamil	Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique), et majoration du risque de gingivopathies	PE	Suivi biologique (dosage ciclosporine et suivi de la fonction rénale)
PHARMACO-DYNAMIQUES	Aminosides	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	APEC	
	Amphotéricine B (voie IV)	Synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	APEC	
	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	Risque d'addition des effets néphrotoxiques	PE	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par AINS
	Diurétiques épargneurs potassiques	Hyperkaliémie potentiellement létale	AD	
	Nifédipine	Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies	AD	Utiliser une autre dihydropyridine
	Potassium	Hyperkaliémie essentiellement létale	AD	N'utiliser que s'il existe une hypokaliémie préalable

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du mycophénolate mofétil selon le thesaurus de l'ANSM de juillet 2013

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM
PHARMACOCINETIQUES	Antisécrétoires Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers (diminution de la résorption digestive)	APEC	
	Fluoroquinolones	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers	APEC	
	Pénicilline A	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers	APEC	

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'azathioprine selon le thesaurus de l'ANSM de juillet 2013

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thesaurus ANSM
PHARMACO-CINETIQUES	Antivitamines K (AVK)	Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique	PE	Contrôle rapproché de l' <i>International normalized ratio</i> (INR) et adaptation de la posologie si nécessaire
	Dérivés de l'acide aminosalicylique (ASA)	Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine par inhibition de son métabolisme hépatique	APEC	
	Ribavirine	Risque majoré d'effets indésirables hématologiques graves, par inhibition du métabolisme de	AD	

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
		l'azathioprine par la ribavirine		
PHARMACODYNAMIQUES	Allopurinol	Risque d'insuffisance médullaire	CI	
	Immunosuppresseurs	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru d'infections et de lympho-prolifération	APEC	
	Inhibiteurs de la xanthane oxydase	Risque d'insuffisance médullaire	CI	

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sirolimus ciclosporine selon le thésaurus de l'ANSM de juillet 2013

	Molécule	Mécanisme d'action	Niveau de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
PHARMACOCINETIQUES	Ciclosporine	Augmentation des concentrations de sirolimus (inhibition de la P-gp par la ciclosporine) La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association	PE	Il est recommandé d'administrer le sirolimus 4 heures après la ciclosporine Contrôle de la fonction rénale
	Vérapamil	Augmentation des concentrations du sirolimus. (inhibition du CYP 3A4 par le vérapamil)	PE	Suivi biologique (dosage de sirolimus et suivi de la fonction rénale)

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'évérolimus selon le thésaurus de l'ANSM de juillet 2013

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
PHARMACOCINETIQUES	Ciclosporine	Augmentation des concentrations de l'évérolimus (inhibition CYP 3A4 et P-gp par la ciclosporine) La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de	PE	Suivi biologique (dosage évérolimus, et suivi de la fonction rénale)

	Molécules	Mécanismes d'action	Niveaux de contrainte	Conduite à tenir préconisée par le thésaurus ANSM
		l'association		
	Vérapamil	Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil	PE	Suivi biologique (dosage évérolimus, et suivi de la fonction rénale)

AD : association déconseillée ; APEC : à prendre en compte ; CI : contre-indication ; PE : précaution d'emploi

Annexe III : Effets indésirables du tacrolimus

Effets indésirables	Gravité				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections cardiaques		Coronopathies ischémiques, tachycardies.	Insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, anomalies de l'ECG, hypertrophie ventriculaire, palpitations, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque.	Epanchements péricardiques	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose.	Coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement.		
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements	Troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathie périphériques, sensations vertigineuses, paresthésies et dysesthésies, altération de	Encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie	Hypertonie	Myasthénie

		l'écriture			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales	Insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme	Syndrome de détresse respiratoire aiguë.	
Affections vasculaires	Hypertension	Accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique	Thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus		
Affections oculaires		Troubles oculaires, vision trouble, photophobie	Cataracte	Cécité	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes.	Hypoacousie.	Surdité neurosensorielle	Troubles de l'audition

Affections gastrointestinales	Diarrhées, nausées	Signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastrointestinales et abdominales, inflammations gastrointestinales, hémorragies gastrointestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles.	Pancréatite aiguë et chronique, péritonite, hyperamylasémie, iléus paralytique, reflux gastroœsophagien, altération de la vidange gastrique.	Pseudokyste pancréatique, subiléus	
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte de la fonction rénale	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles du tractus urinaire, oligurie, affection vésicale et troubles urétraux	Syndrome hémolytique et urémique, anurie		Néphropathie, cystite hémorragique.

Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique	Affections des voies biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère.		Maladie veinoocclusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique	Insuffisance hépatique
Affections psychiatriques	Insomnies.	Confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars.	Troubles psychotiques		
Affections endocriniennes				Hirsutisme.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation	Dermatite, photosensibilité	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).	Syndrome de StevensJohnson
Affections musculosquelettiques et systémiques		Arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres	Troubles articulaires		
Affections des organes de reproduction et du			Dysménorrhées et saignements utérins		

sein					
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie	Anorexie, acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie	Déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie		
Infections et infestations		Un risque accru d'infections virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de température corporelle, augmentation de la phosphatase alcaline	Perte de poids, état pseudo-grippal, augmentation du lactate déshydrogénase sanguine, sensation de nervosité, sensation d'état anormal, défaillance multiviscérale, sensation	Chutes, ulcères, oppression thoracique, diminution de la mobilité, soif	Accroissement du tissu adipeux.

		sanguine, prise de poids.	d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Dysfonction primaire du griffon			

Annexe IV : Fiche du suivi thérapeutique

**Centre Hospitalo-universitaire Nedir Mohamed – Tizi Ouzou
Service de Néphrologie**

Fiche du suivi thérapeutique

Renseignements sur le patient

-Nom/Prénom : - Age : -Sexe :
-Poids : - Adresse:
-Antécédents :
.....

Renseignements médicaux

*Transplantation : -Type :
-Date et lieu:
-Délai post greffe :

*Maladies associées :
.....

*Traitements associés :

Médicament	Posologie

Renseignements posologiques

- Date de début de traitement :
- Posologie :
- Modification de posologie :

Date	Posologie

Bilan biologique

-Bilan Rénal :

Urée :
Créatinine :
Uricémie :

-Bilan Hépatique :

TGO :
TGP :
Bilirubinémie :

Echantillonnage :

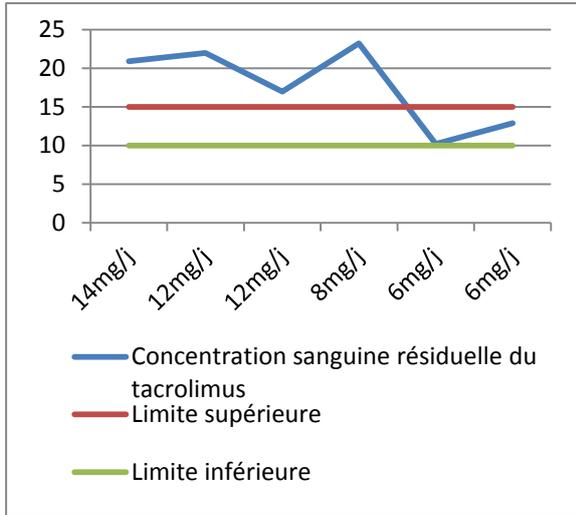
-Date et heure de prélèvement :
-Date et heure de la dernière prise :
-Résultat :

Date : .../.../.....

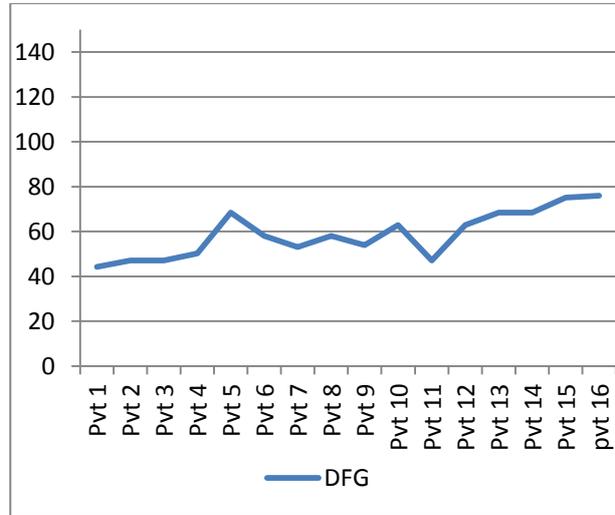
Annexe V : Profils des variations des tacrolémies et du DFG de tous les patients.

P01 :

De 0 à 6 semaines post-greffe :

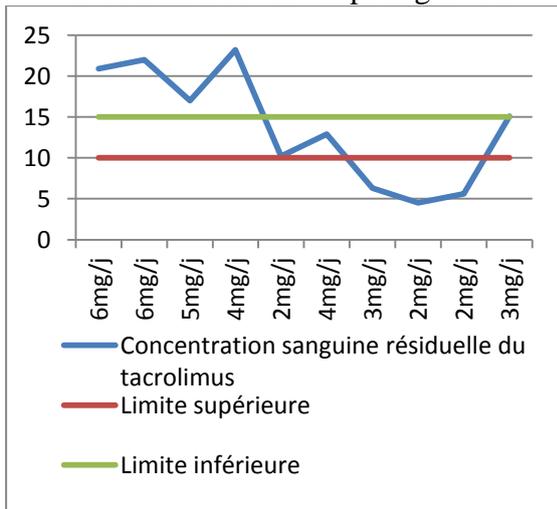


Variation des tacrolémies du P01



Variation des valeurs du DFG du P01

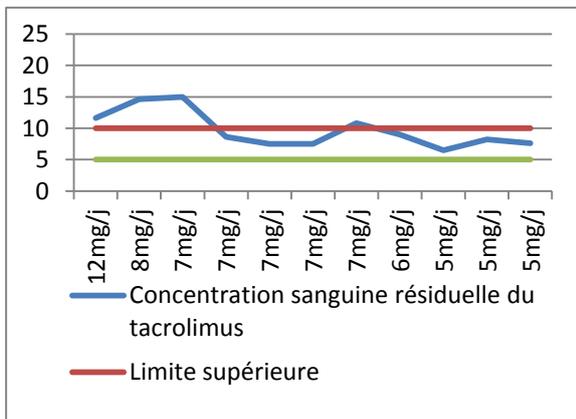
Au-delà de 6 semaines post-greffe :



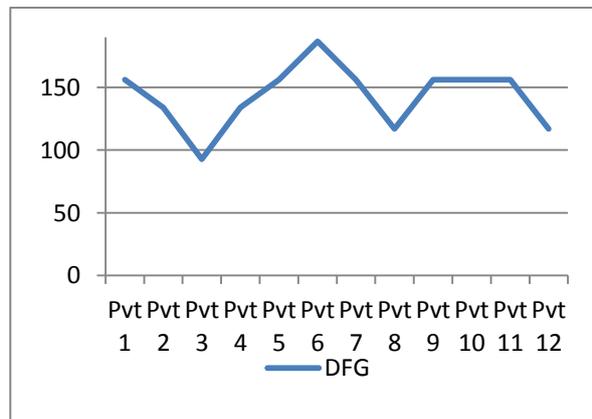
Variation des tacrolémies du P01

P02 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



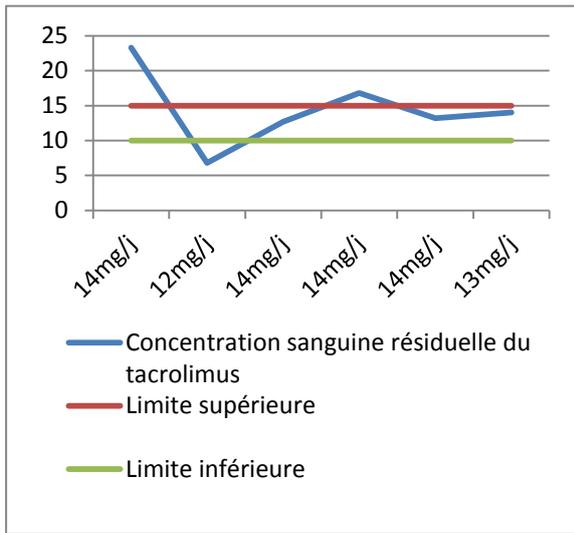
Variation des tacrolémies du P02



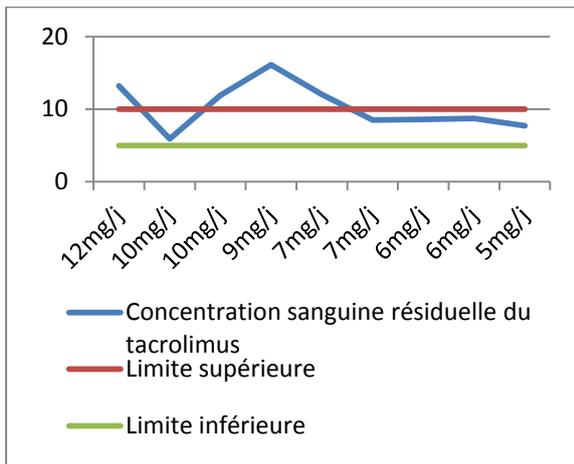
Variation des valeurs du DFG du P02

P03 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



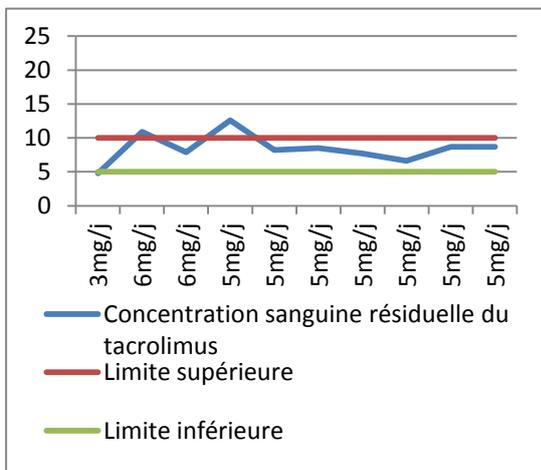
Variation des tacrolémies du P03
Au-delà de 6 semaines post greffe



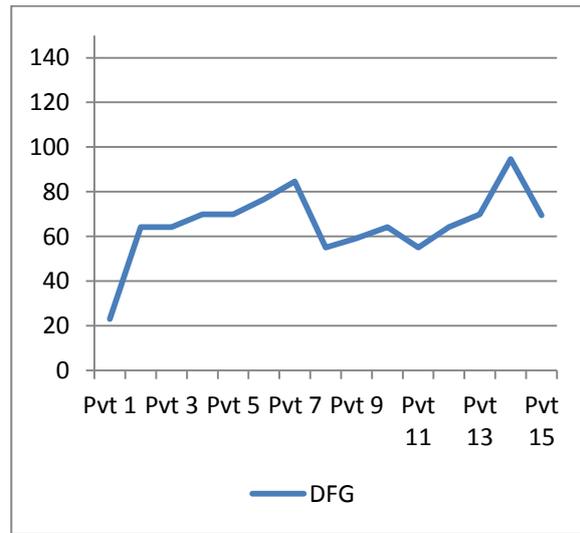
Variation des tacrolémies du P03

P04 :

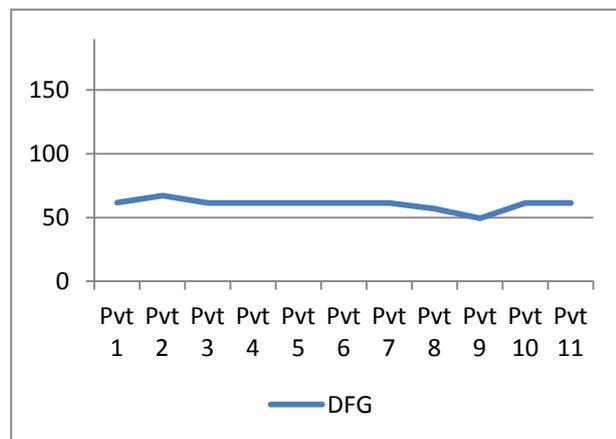
Au-delà de 6 semaines post-greffe



Variation des tacrolémies du P04



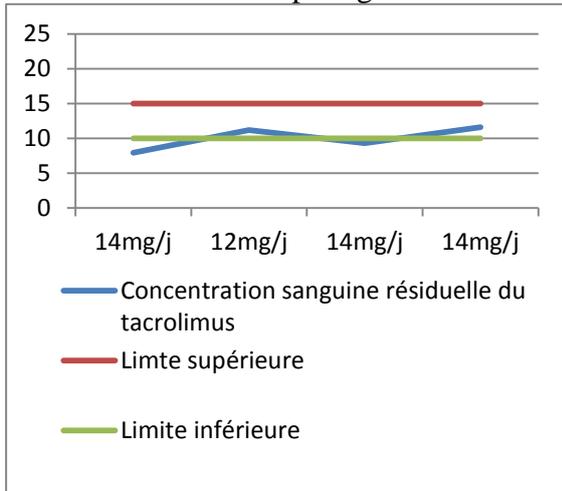
Variation des valeurs du DFG du P03



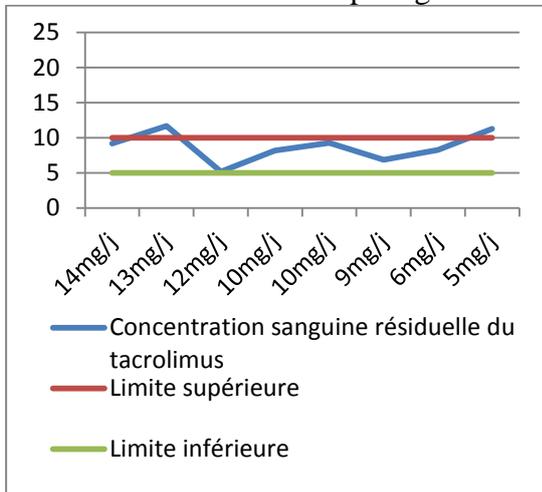
Variation des valeurs du DFG du P04

P05 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



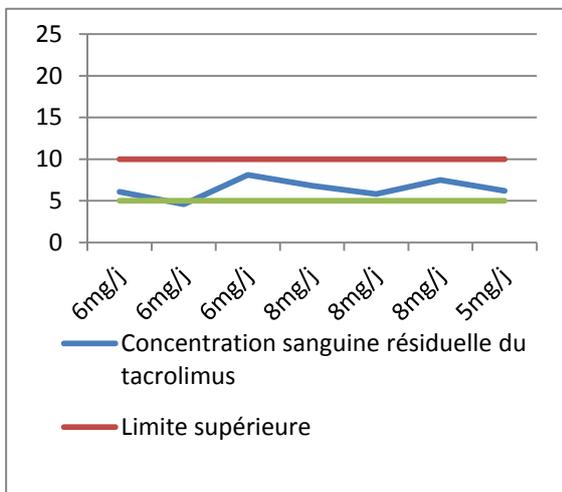
Variation des tacrolémies du P05
Au-delà de 6 semaines post-greffe



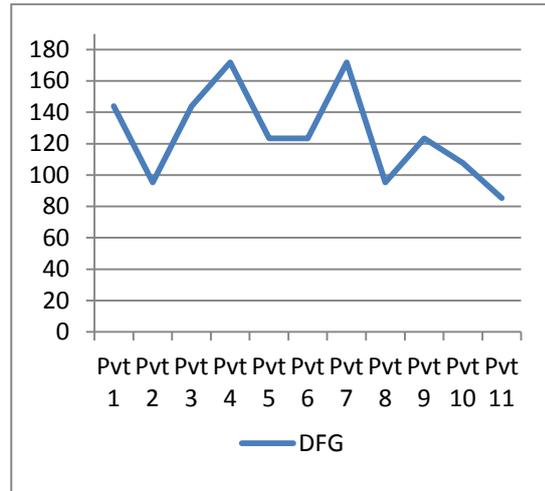
Variation des tacrolémies du P05

P06 :

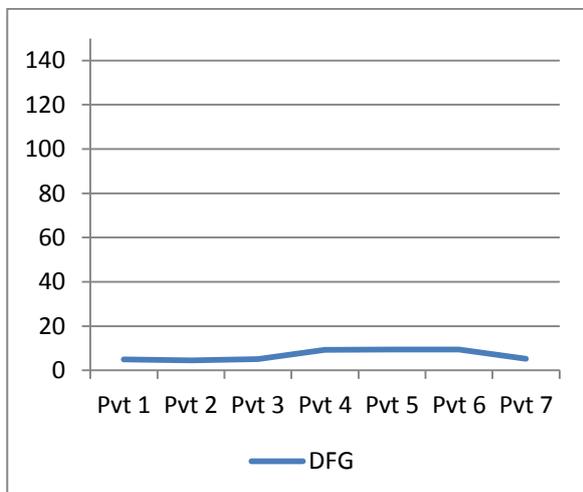
Au-delà de 6 semaines post-greffe



Variation des tacrolémies du P06



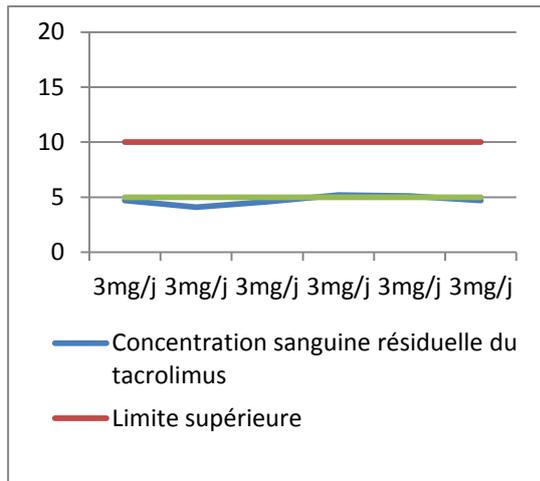
Variation des valeurs du DFG du P05



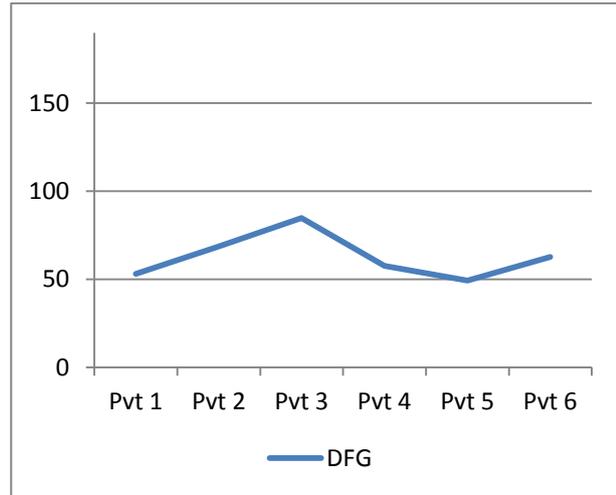
Variation des valeurs du DFG du P06

P07 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



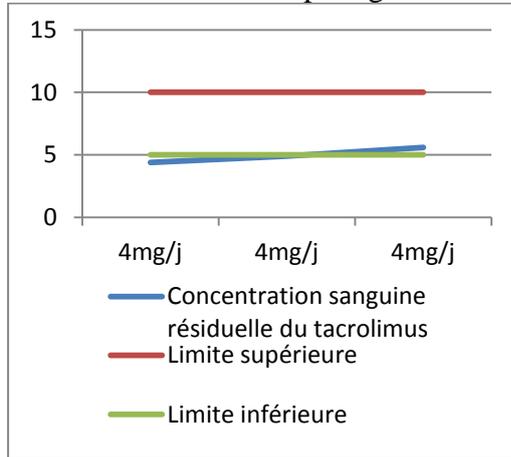
Variation des tacrolémies du P07



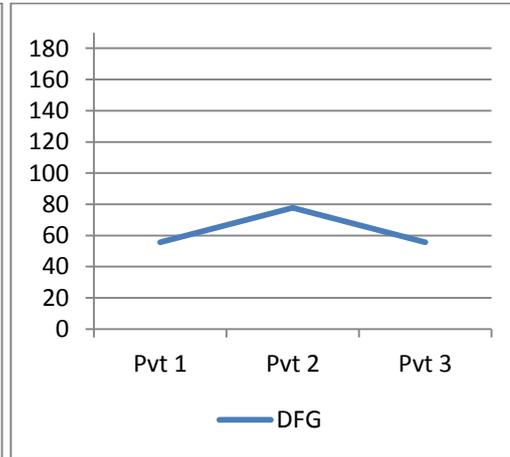
Variation des valeurs du DFG du P07

P08 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



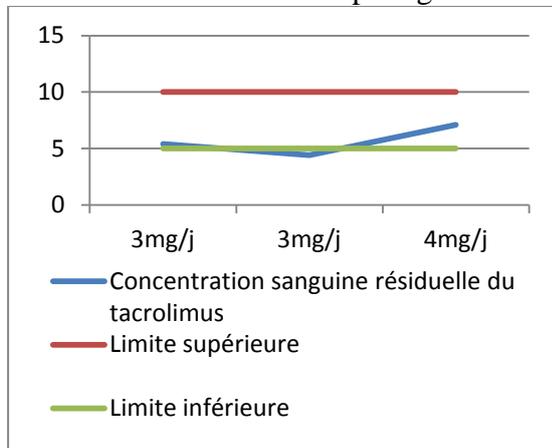
Variation des tacrolémies deu P08



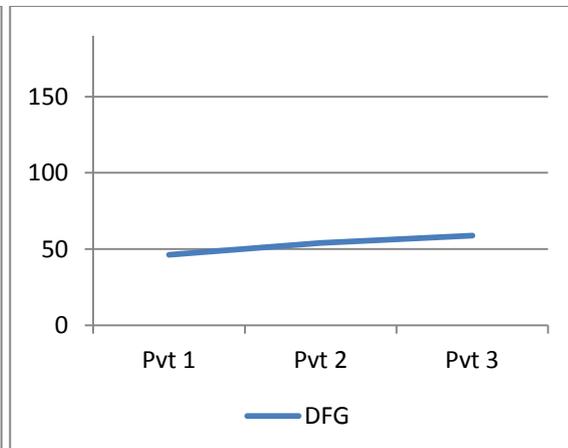
Variation des valeurs du DFG du P08

P09 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



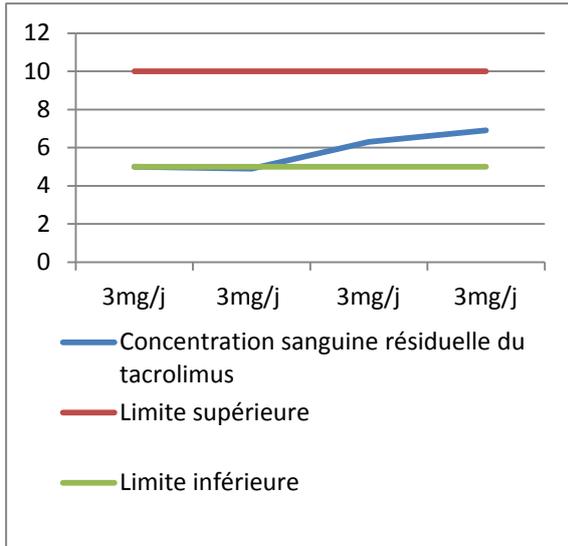
Variation des tacrolémies du P09



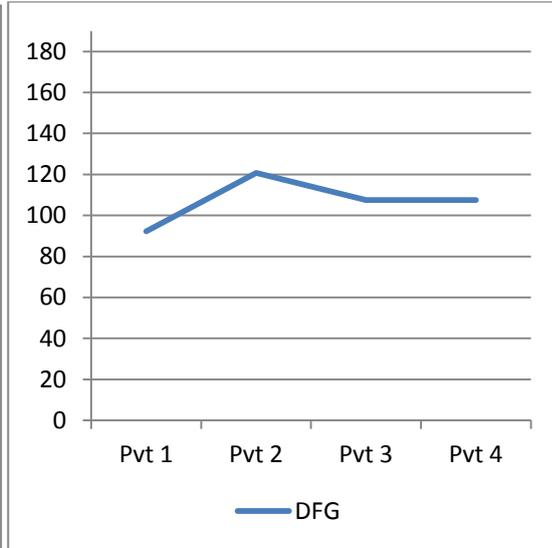
Variation des valeurs du DFG du P09

P10 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



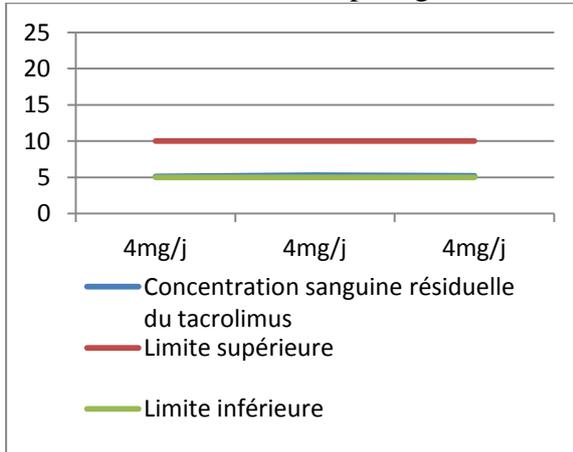
Variation des tacrolémies du P10



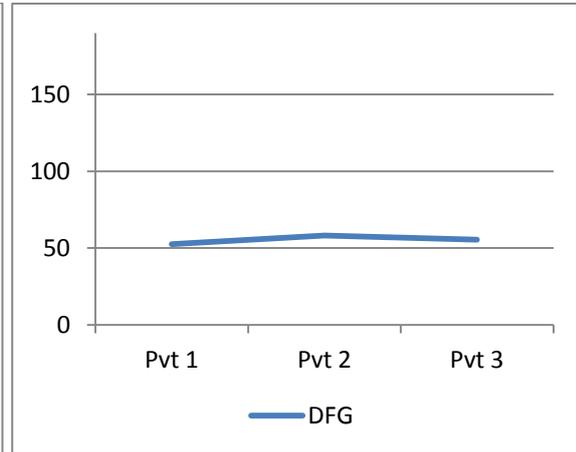
Variation des valeurs du DFG du P10

P11 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



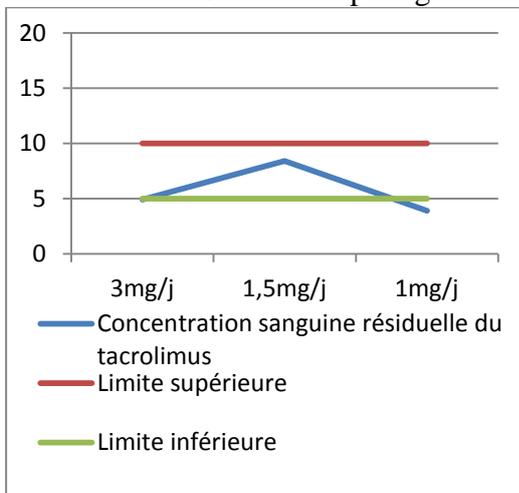
Variation des tacrolémies du P11



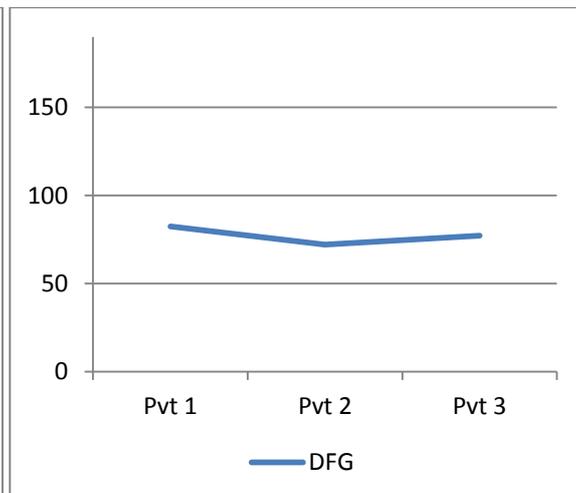
Variation des valeurs du DFG du P11

P12 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



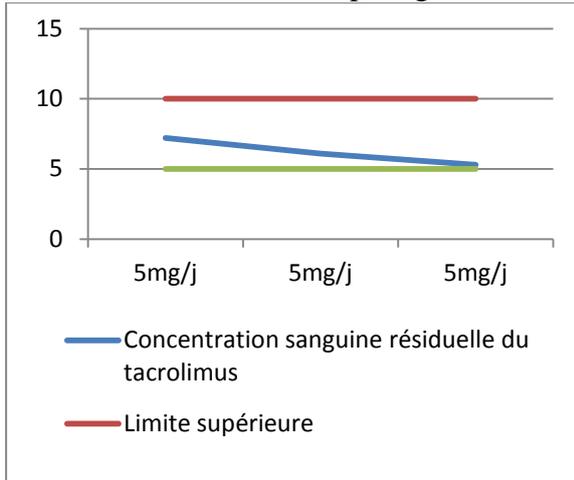
Variation des tacrolémies du P12



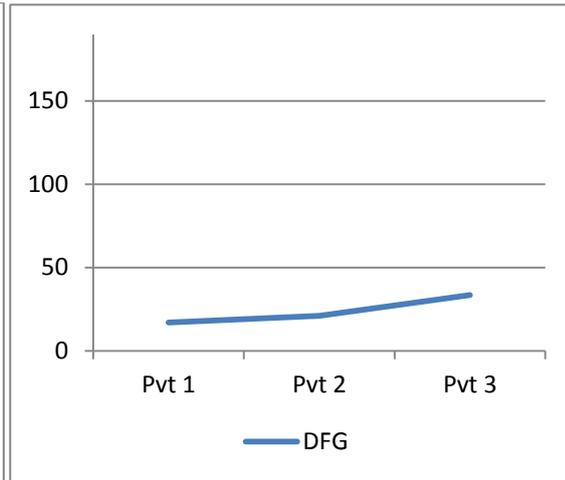
Variation des valeurs du DFG du P12

P13 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



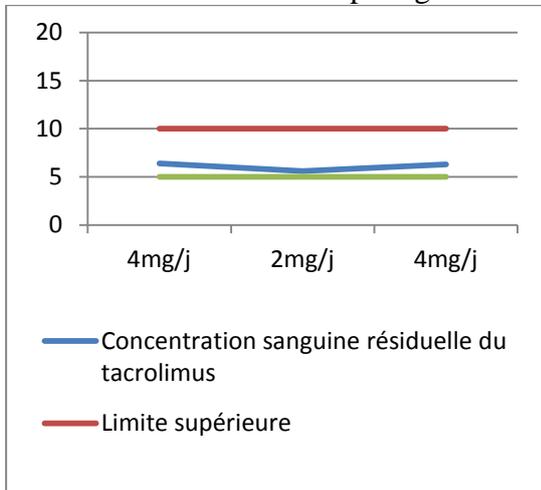
Variation des tacrolémies du P13



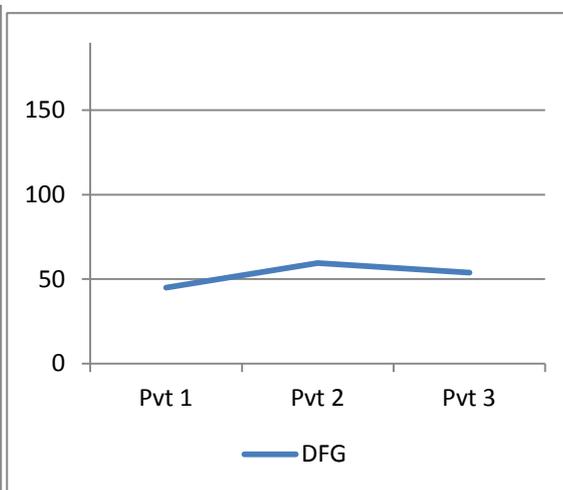
Variation des valeurs du DFG du P13

P14 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



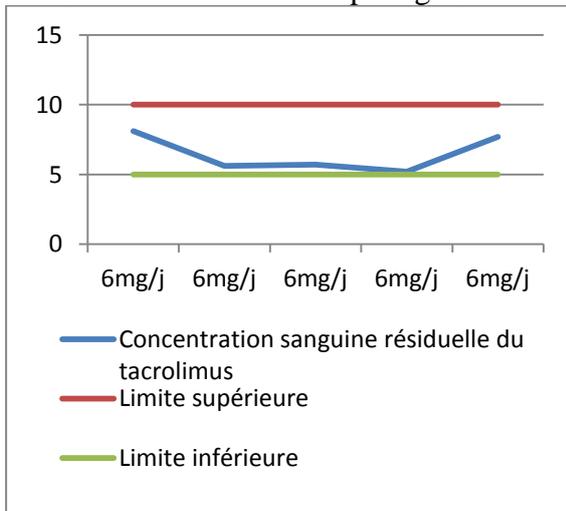
Variation des tacrolémies du P14



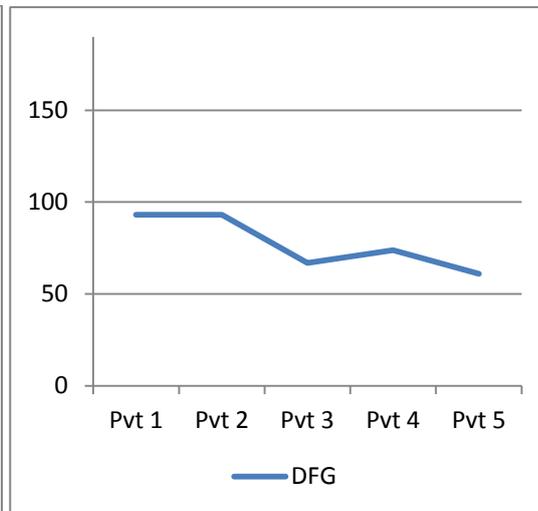
Variation des valeurs du DFG du P14

P15 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



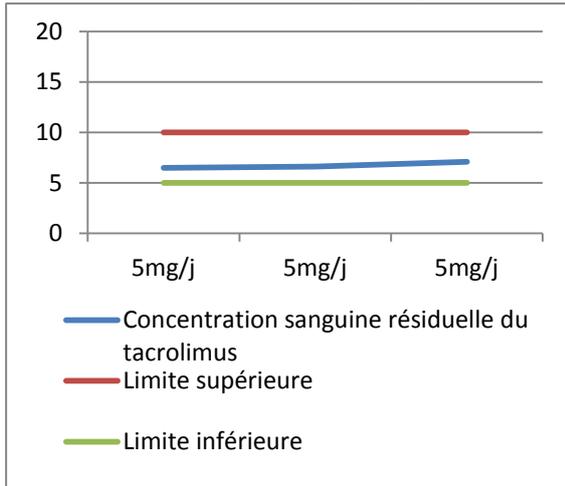
Variation des tacrolémies du P15



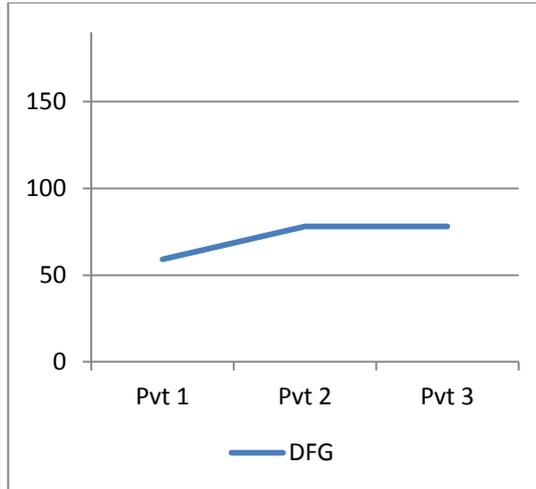
Variation des valeurs du DFG du P15

P16 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



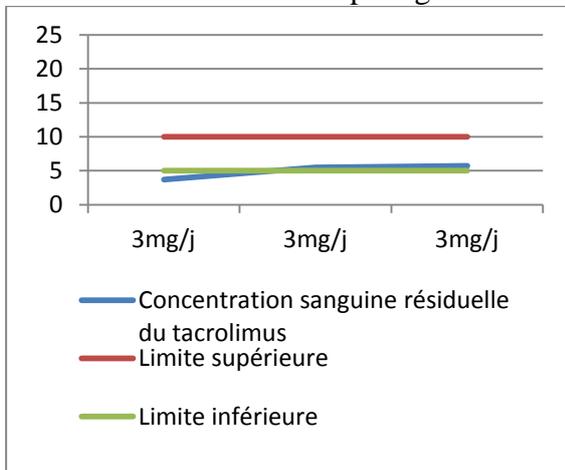
Variation des tacrolémies du P16



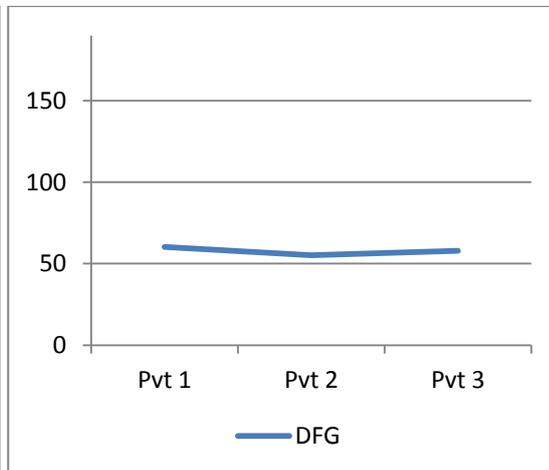
Variation des valeurs du DFG du P16

P17 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



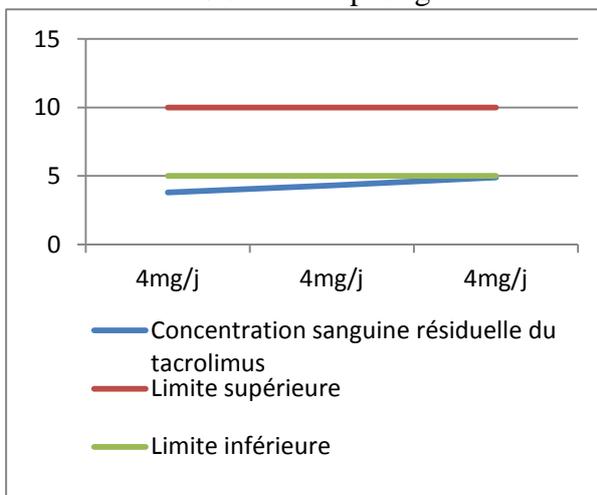
Variation des tacrolémies du P17



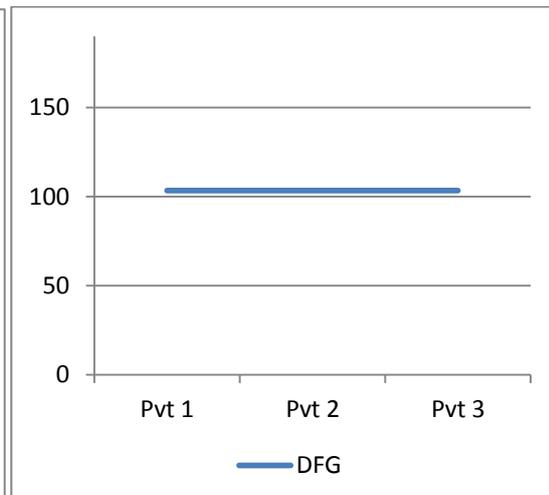
Variation des valeurs du DFG du P17

P18 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



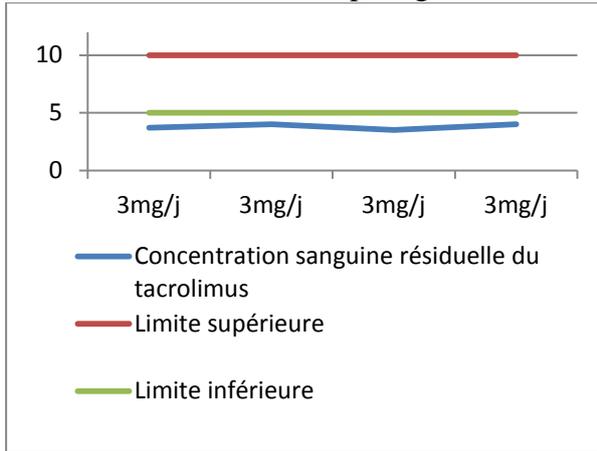
Variation des tacrolémies du P18



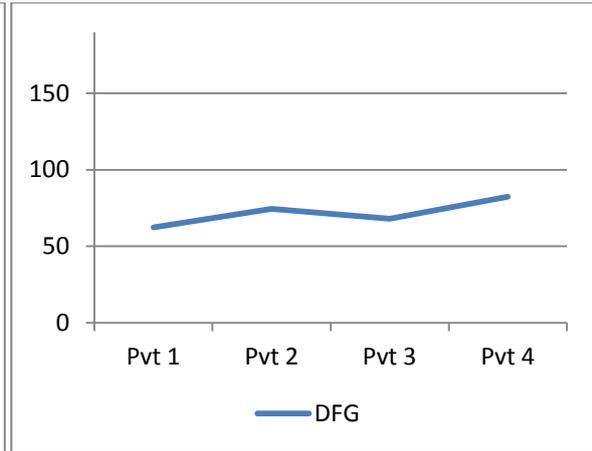
Variation des valeurs du DFG du P18

P19 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



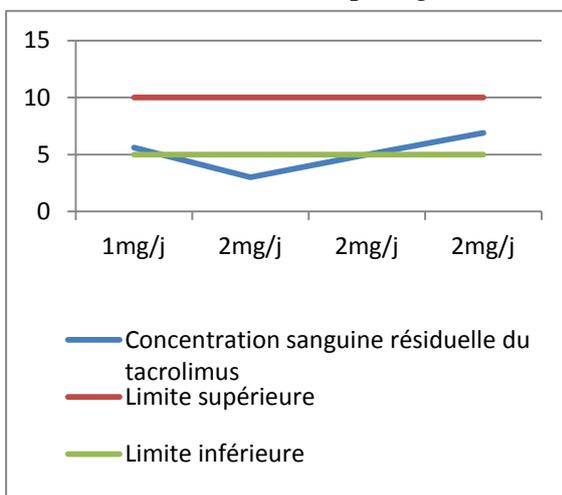
Variation des tacrolémies du P19



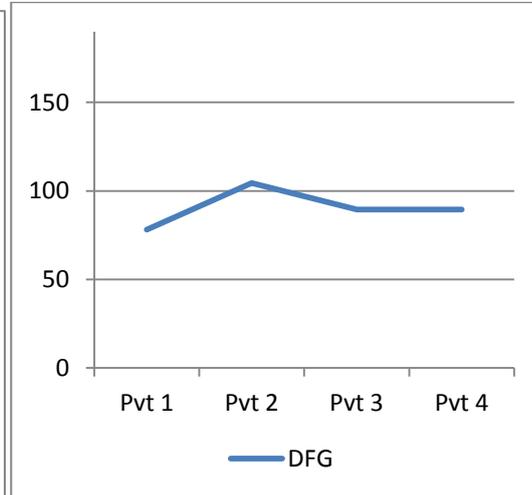
Variation des valeurs du DFG du P19

P20 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



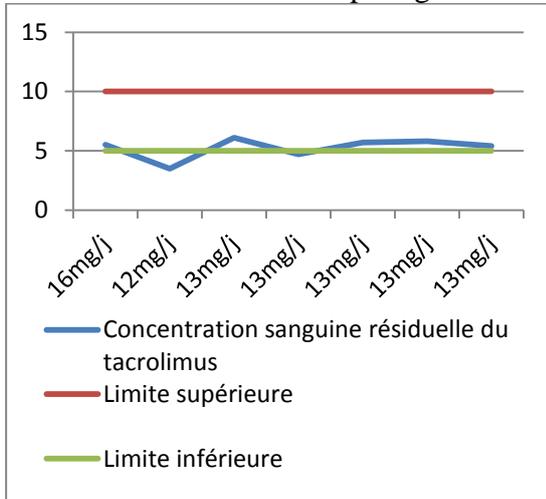
Variation des tacrolémies du P20



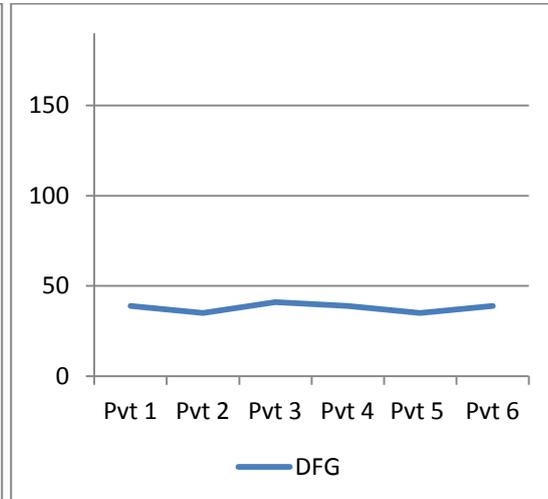
Variation des valeurs du DFG du P20

P21 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



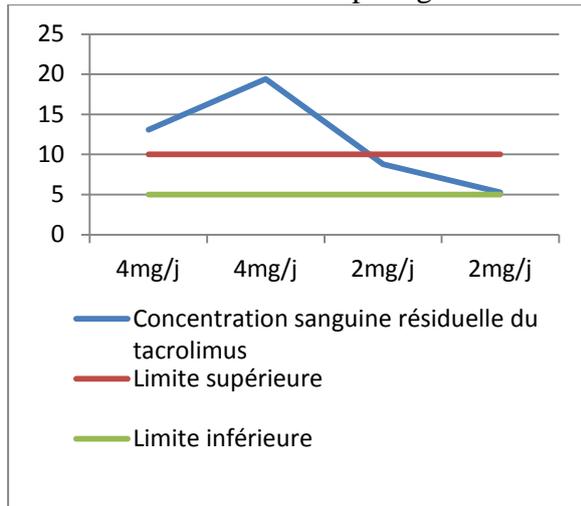
Variation des tacrolémies du P21



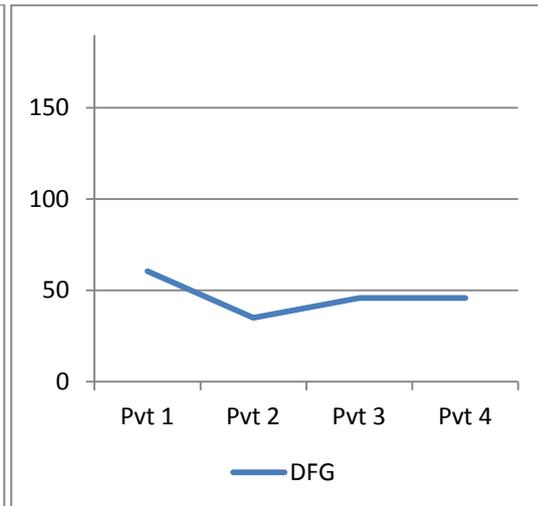
Variation des valeurs du DFG du P21

P22 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



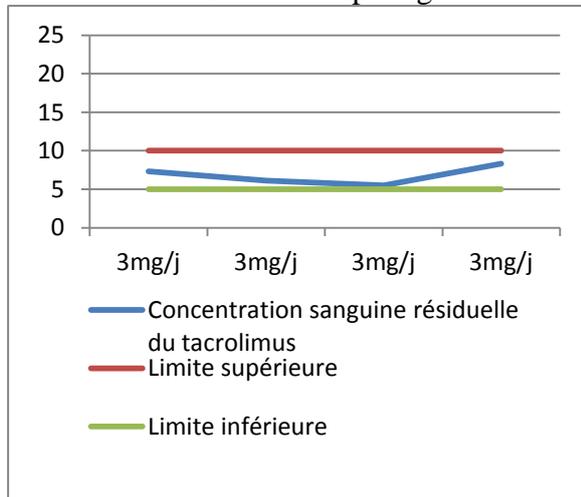
Variation des tacrolémies du P22



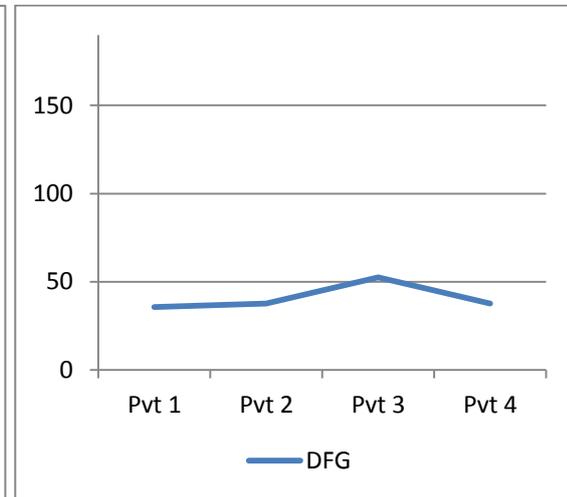
Variation des valeurs du DFG du P22

P23 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



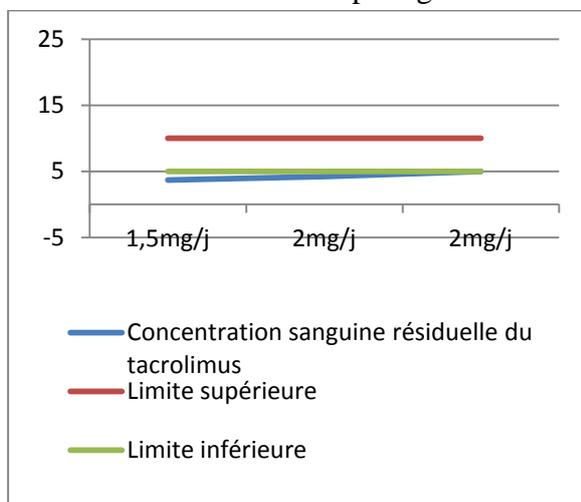
Variation des tacrolémies du P23



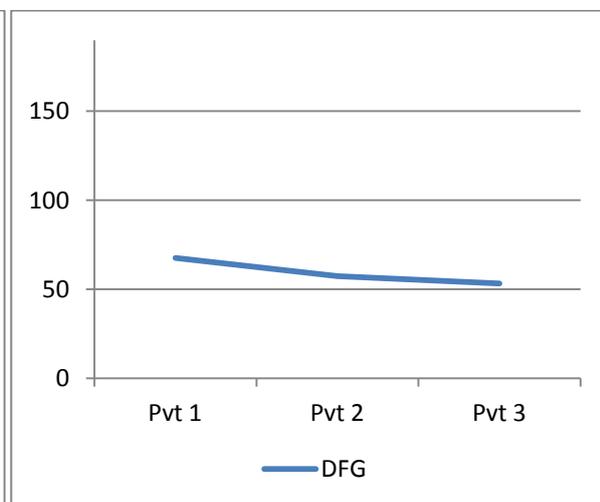
Variation des valeurs du DFG du P23

P24 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



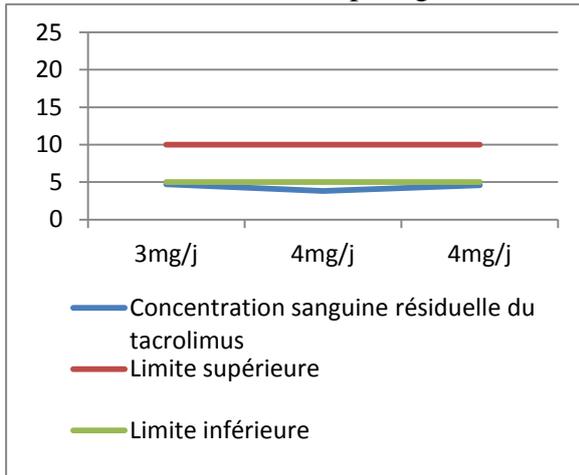
Variation des tacrolémies du P24



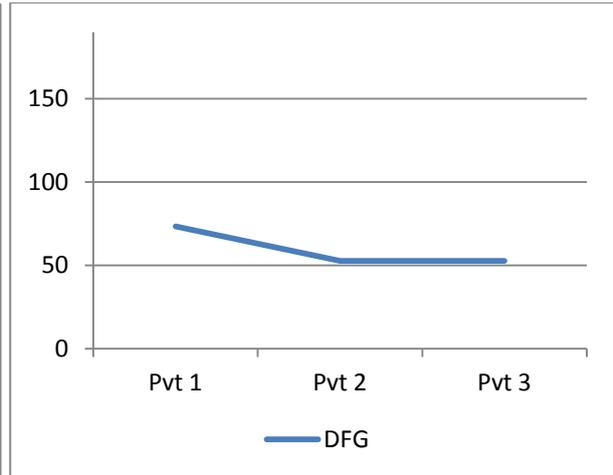
Variation des valeurs du DFG du P24

P25 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



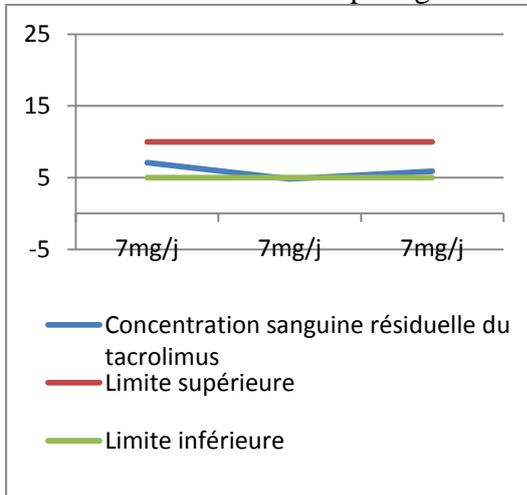
Variation des tacrolémies du P25



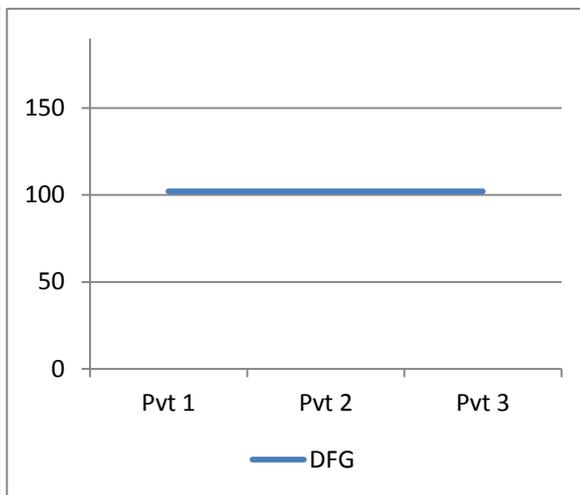
Variation des valeurs du DFG du P25

P26 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



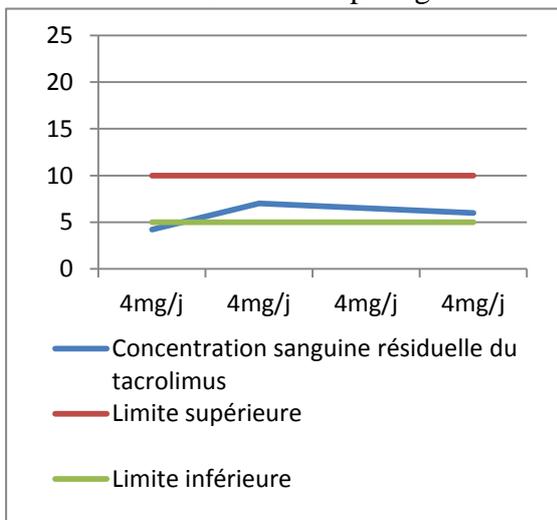
Variation des tacrolémies du P26



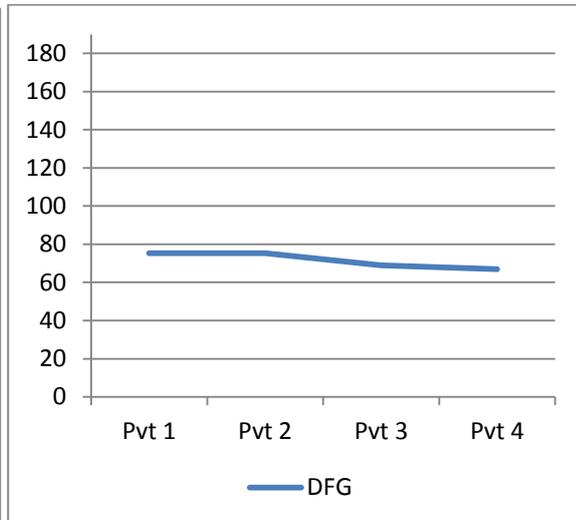
Variation des valeurs du DFG du P26

P27 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



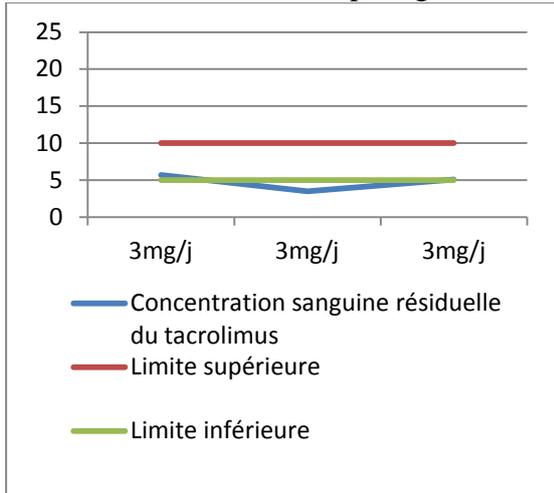
Variation des tacrolémies du P27



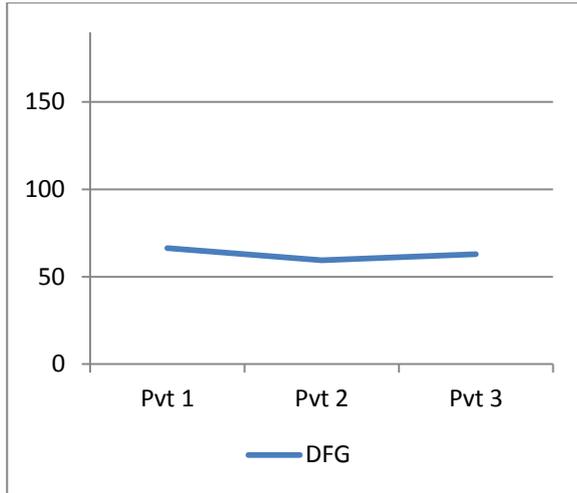
Variation des valeurs du DFG du P27

P28 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



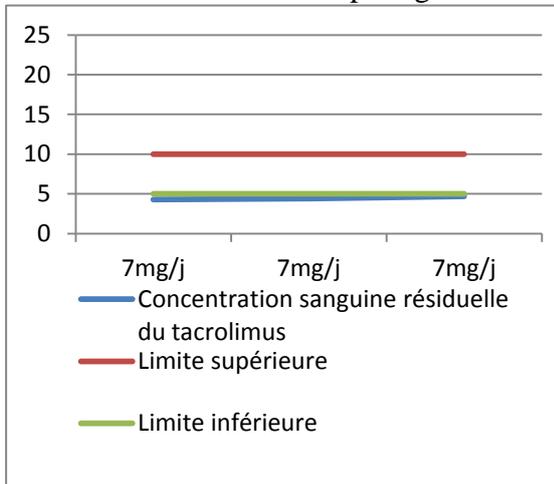
Variation des tacrolémies du P28



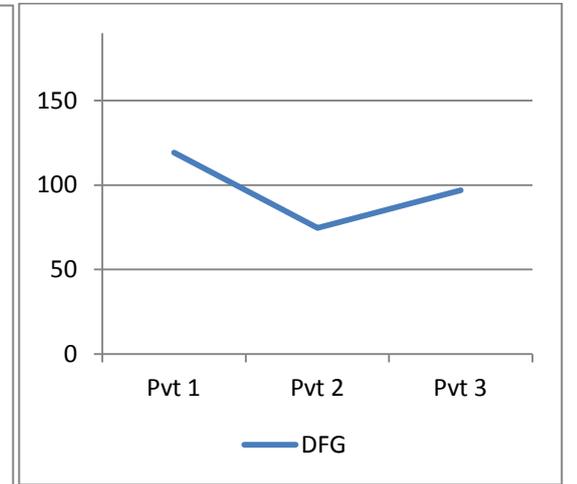
Variation des valeurs du DFG du P28

P29 :

Au-delà de 6 semaines post-greffe



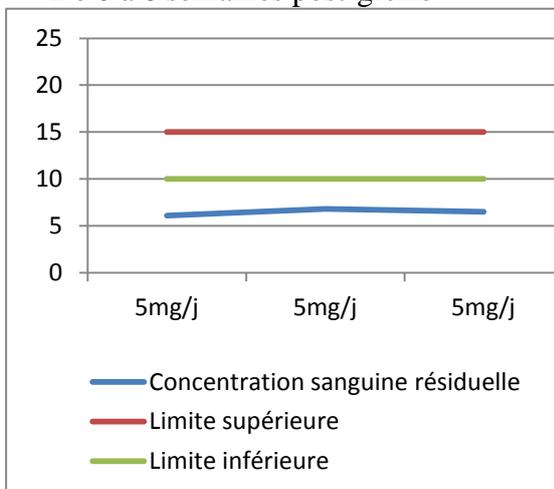
Variation des tacrolémies du P29



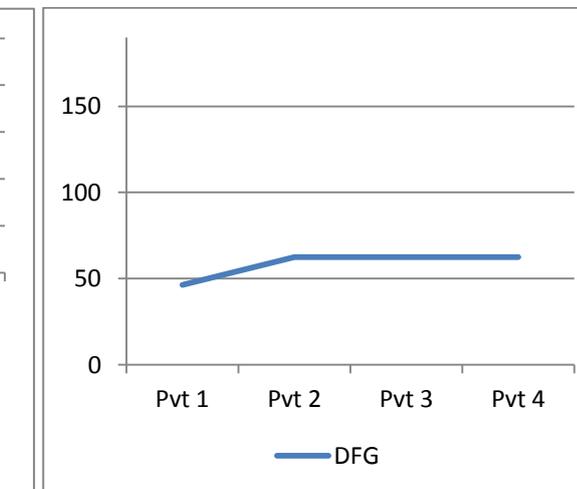
Variation des valeurs du DFG du P29

P30 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



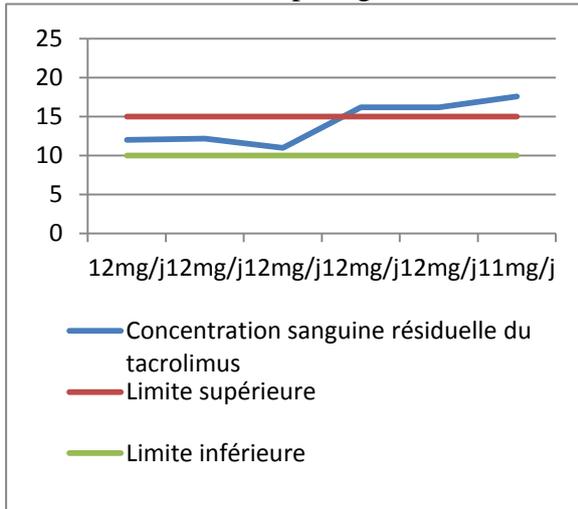
Variation des tacrolémies du P30



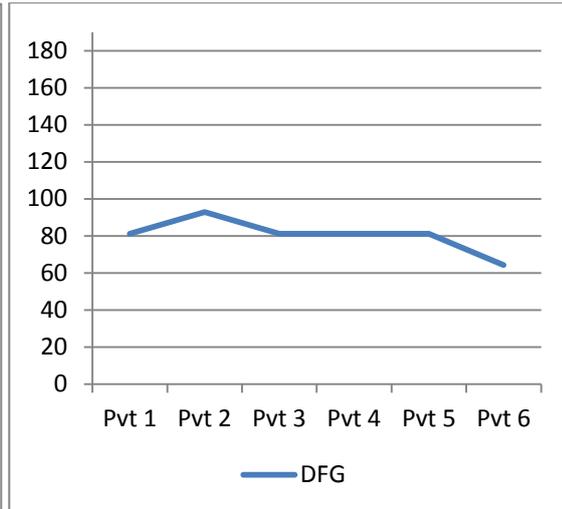
Variation des valeurs du DFG du P30

P31 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



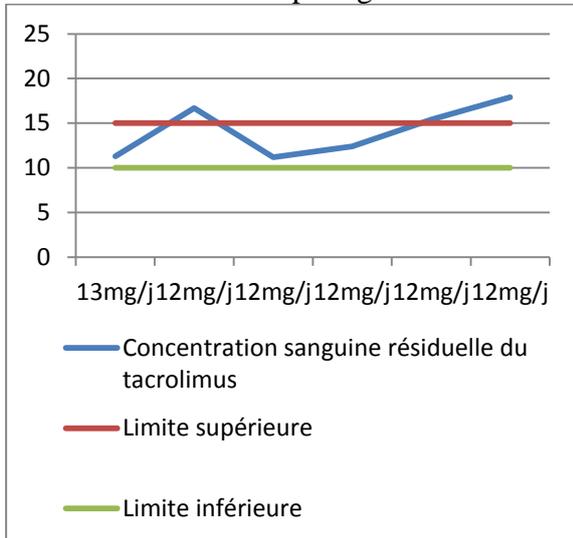
Variation des tacrolémies du P31



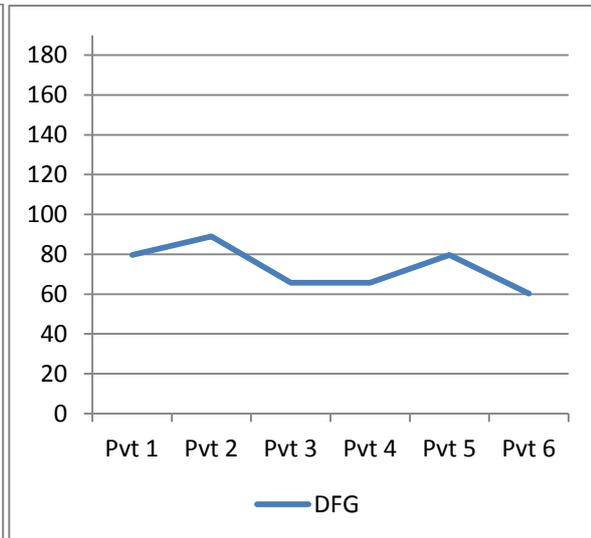
Variation des valeurs du DFG du P31

P32 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



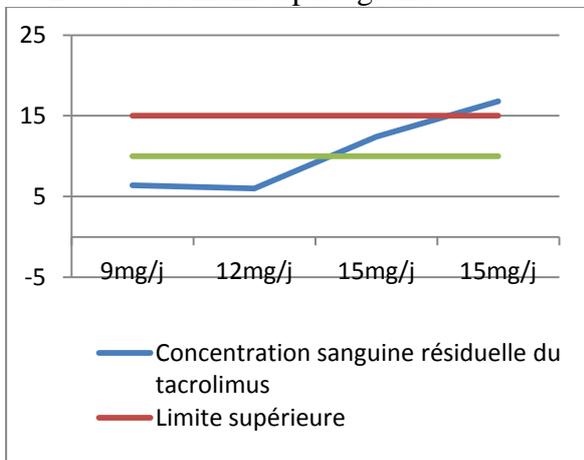
Variation des tacrolémies du P32



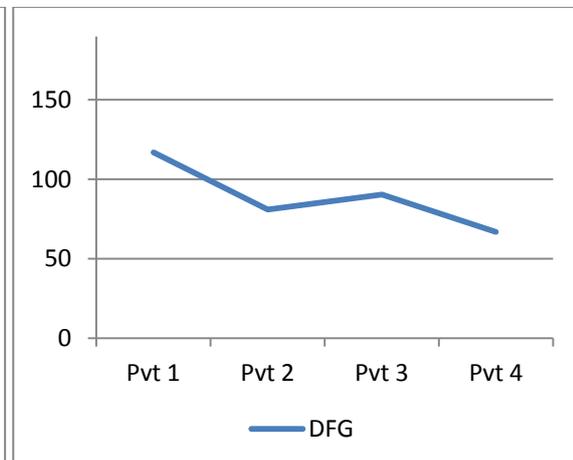
Variation des valeurs du DFG du P32

P33 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



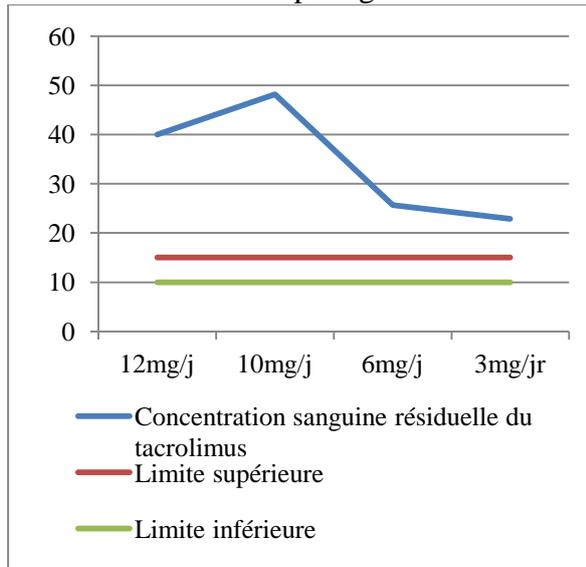
Variation des tacrolémies du P33



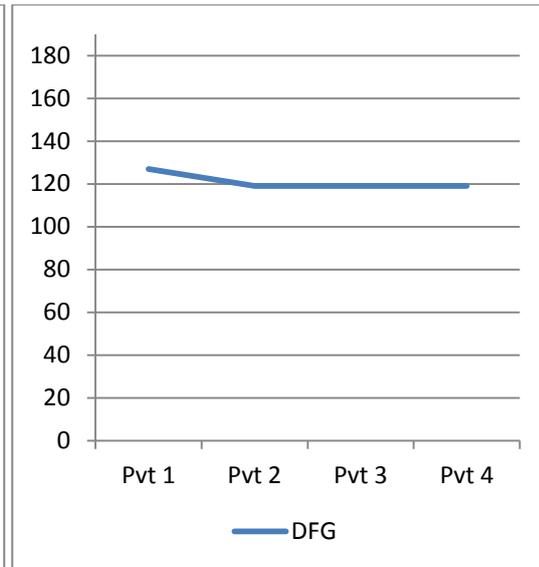
Variation des valeurs du DFG du P33

P34 :

De 0 à 6 semaines post-greffe



Variation des tacrolémies du P34



Variation des valeurs du DFG du P34

Résumé

Le suivi thérapeutique du tacrolimus est un outil essentiel dans la prise en charge des patients après transplantation rénale. L'objectif de cette étude est de mettre en avant l'intérêt du suivi thérapeutique du tacrolimus dans l'adaptation posologique dans différentes situations cliniques en transplantation rénale chez 34 patients transplantés rénaux suivis au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou par le biais d'une étude prospective descriptive réalisée durant une période de 4 mois. Ce suivi permis d'étudier les variations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus en fonction de la dose et en fonction des patients notamment la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle.

L'étude s'est basée initialement sur le dosage du taux résiduel du tacrolimus (160 prélèvements) par une technique immunologique (CMIA), secondairement sur l'évaluation des bilans biologiques.

Les résultats montrent que durant les 6 premières semaines post-greffe la moyenne observée de C_0 était de 13.48 (± 2.62) ng/ml. Au-delà de 6 semaines post-greffe, la moyenne observée de C_0 était de 6.09 (± 1.98) ng/ml. De plus **83%** des patients du groupe de 0 à 6 semaines post-greffe et **69%** des patients d'au-delà de 6 semaines post-greffe ont des C_0 moyennes dans les normes. Une grande variabilité intra et interindividuelle a été démontré, en raison notamment d'une biodisponibilité sujette à une large fluctuation (il n'existe pas de forte corrélation entre la dose et les concentrations sanguines ($r=0.5$)) et du métabolisme hépatique par le CYP450 important. Pour le suivi biologique, les concentrations sanguines moyennes des différents paramètres étaient comprises dans les normes et n'ont pas présenté de grandes altérations à l'exception de quelques variations de la fonction rénale chez quelques patients et pour qui elles étaient non dépendantes du tacrolimus et justifiées par d'autres causes.

Notre suivi a donc clairement démontré et prouvé son efficacité dans l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients greffés.

Mots clés : Transplantation rénale, Tacrolimus, Suivi thérapeutique, Concentration résiduelle.

Abstract

Therapeutic monitoring of tacrolimus is an essential tool in the management of patients after renal transplantation. The objective of this study is to put forward the interest of therapeutic monitoring of tacrolimus in the optimization of the management of patients after renal transplantation. It is Descriptive prospective study on a random sample of 34 renal transplant treated with tacrolimus and followed at the department of Nephrology CHU – Tizi Ouzou and during a period of 4 months. Our study investigates the variations of the residual level of tacrolimus according to the dose and the patients (variability intra-individual and inter-individual).

This monitoring is initially based on the determination of residual levels of tacrolimus (160 samples) by an immunological technique (CMIA), secondarily on the evaluation of biological profiles. The results show that during the first 6 weeks post-transplant the observed mean of C_0 was 13.48 (± 2.62) ng / ml. Beyond 6 weeks post-transplant, the observed means of C_0 was 6.09 (± 1.98) ng / ml. In addition, 83% of patients in the 0 to 6 weeks post-transplant group and 69% of patients beyond 6 weeks post-transplant had C_0 means in the standards. A large intra and inter-individual variability has been demonstrated, in particular because of a bioavailability subject to a large fluctuation (there is no strong correlation between the dose and the residual level of tacrolimus ($r = 0.5$)) and of the important hepatic metabolism by the CYP450. For biological monitoring, the means levels of the different parameters were included in the standards and without any major alterations with the exception of some changes in renal function in some patients and for whom they were not dependent on tacrolimus and justified by other causes.

Our monitoring has clearly demonstrated and proved its efficiency in improving the management of transplant patients.

Keywords: Renal Transplantation, Tacrolimus, Therapeutic Drug Monitoring, residual levels of tacrolimus.