RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ D'ORAN I « AHMED BENBELLA »

N° d'ordre.....

FACULTÉ DE MÉDECINE
Département de Pharmacie

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Auteur : Dr Boudia Fatma
Spécialité : Pharmacologie

Apport de la pharmacogénétique dans l'optimisation du traitement aux immunossupresseurs : Application au tacrolimus et à la ciclosporine

Soutenue publiquement le 10/12/2018

Président du jury:	Pr Youcef HADEF	Faculté de Médecine d'Annaba
Membres :	Pr Kamel MANSOURI	Faculté de Médecine d'Alger
	Pr Nadjet LOUMI	Faculté de Médecine d'Alger
Directeur de thèse :	Pr Houari TOUMI	Faculté de Médecine d'Oran
Co-Directeur :	Pr Meriem ABERKANE	Faculté de Médecine d'Oran

— Année 2018 —

Remerciements

La réalisation de ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans la collaboration de nombreuses personnes. Je remercie sincèrement et chaleureusement :

Le Professeur TOUMI HOUARI,

Chef de Service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran, d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir offert la possibilité de la réaliser. Votre encadrement ; votre rigueur scientifique et vos conseils m'ont guides tout au long de l'élaboration de ce travail. Je vous remercie pour votre aide ; votre gentillesse ; votre disponibilité et votre sens de l'humour autant de qualités qui m'ont aidé à finaliser le projet mais aussi à travailler avec vous dans une ambiance agréable et dans une équipe que vous avez su maintenir en constante évolution. Cher professeur veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et infinie reconnaissance.

Le Professeur ABERKANE MERIEM,

Chef de Service de Cytogénétique et de Biologie-Moléculaire de l'EHU d'Oran. Vous êtes pour beaucoup dans la réalisation de ce travail ; fruit d'une collaboration étroite entre pharmacologues et généticiens. Vous avez le mérite de nous avoir initié à l'intérêt de la pharmacogénétique. Votre rigueur scientifique ; votre compétence ; vos qualités humaines m'ont aidé à réaliser ce travail. Veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux hommage.

Le Professeur HADEF YOUCEF,

Chef de Département de Pharmacie, Faculté de Médecine d'Annaba, d'avoir eu la bonté d'accepter d'être président de ce jury. Assurée de l'intérêt que vous portez à ce travail ; veuillez croire en mon éternel respect et ma sincère gratitude.

Le Professeur LOUMI MEDEDJEL NADJAT,

Directrice Générale du Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance d'Alger, d'avoir accepté avec une grande amabilité de faire partie de ce jury pour examiner cette thèse. Merci pour votre sens pédagogique ; votre lecture critique et votre disponibilité. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma considération respectueuse.

Le Professeur MANSOURI KAMEL,

Chef de Département de Pharmacie, Faculté de Médecine d'Alger, d'avoir accepté de faire partie de ce jury pour examiner cette thèse. C'est un honneur de vous avoir et de bénéficier de votre compétence. Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail et pour le temps consacré à l'examiner en dépit d'un emploi du temps charge. Veuillez croire à ma sincère gratitude.

Le Docteur BOUGHRARA WEFA du service de cytogénétique et de biologie-moléculaire de l'EHU d'Oran, un grand Merci pour ta disponibilité ; ton énergie ; ton savoir ; et ton soutien immense a la réalisation de ce travail. Merci d'avoir contribué à la lecture critique de ce manuscrit.

Remerciements

Les étoiles rayonnante du Service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran : **Docteur FETATI HABIBA ; Docteur MEKAOUCHE NADJET ; Docteur MEMOU ASMAA** d'avoir contribué sincèrement et avec beaucoup de gentillesse ; d'amabilité et de disponibilité à la réalisation de ce travail.

Le **Professeur KADDOUS ABBOU; Professeur HAMDANI ABDESLAM; Docteur DJOUDAD KADA** et toute l'équipe du service de Néphrologie de l'EHU d'Oran pour leur collaboration étroite à la réalisation de ce travail.

Le **Professeur MIDOUN NORI** Chef de Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive de l'EHU d'Oran, merci de m'avoir permis la consultation statistique au sein de votre service

Le **Professeur ZEMOUR LAKHDAR** du Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive de l'EHU d'Oran, merci pour les analyses statistiques et les conseils prodigues ; merci pour ta disponibilité et ta gentillesse malgré ton emploi du temps charge.

Le **Professeur MESSAOUDI AMAR** et le **Docteur BELARBI CHRIFA** Biochimistes pour leur aide et encouragements.

Le **Professeur BOUALI YOUCEF** Chef de Service d'Immunologie de l'EHU d'Oran pour les éclaircissements immunologiques.

Le **Professeur DJAZOULI MOHAMED EL AMINE** du Service de Médecine du Travail du CHU d'Oran pour son aide et sa disponibilité.

Le **Professeur NACHI MOURAD** du Service de Biochimie de l'EHU d'Oran pour sa contribution.

Le **Docteur BOUABDELLI MOKHTARIA** de l'unité réactif de la Pharmacie de l'EHU d'Oran pour son aide et ses encouragements ainsi que sa disponibilité.

Toute l'équipe du service de cytogénétique et de biologie-moléculaire de l'EHU d'Oran.

Toute l'équipe du service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran.

Enfin, je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A toutes et à tous, un grand merci !

A mes parents ;

A toute ma famille.

Ce travail de thèse a fait l'objet d'une publication et des communications suivantes :

Publications

1- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. Effects of CYP3A5 and ABCB1 genetics variant on tacrolimus pharmacokinetics in Algerian adult kidney transplant patients. Journal Of Medical Science And Clinical Research.2016, 04: 10182-10188.

2- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. Effet du polymorphisme génétique du CYP 3A5 et ABCB1 sur la pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients ayant eu une greffe de rein à Oran. Néphrologie & Thérapeutique. 2017, Volume 13, Issue 5 : Pages 265-426.

Communications

I. Communication internationale (Affichée) :

F BOUDIA, W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. « Effet du polymorphisme génétique du CYP 3A5 et ABCB1 sur la pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients ayant eu une greffe de rein à Oran ». Deuxième congrès de la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT) Nice: Septembre 2017.

II. Communications nationales (Orales) :

1- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. « Influence du polymorphisme génétique du CYP3A5 sur la cinétique du Tacrolimus : étude préliminaire ». Premier séminaire sur les actualités pharmaceutiques. Oran : 19 Novembre 2016

2- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. « Apport de la pharmacogénétique dans l'optimisation du traitement par Tacrolimus ». Colloque International Biosciences, Oran : 28-29 Octobre 2017.

3- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, H TOUMI. « Pharmacogénétique et suivi thérapeutique du Tacrolimus: Expérience du service de pharmacovigilance de l'EHU d'Oran ». 2ème Congrès International de Pharmacie Hospitalière et Oncologique, Alger : 04-06 Novembre 2017.

4- **F BOUDIA,** W BOUGHRARA, M ABERKANE, H FETATI, FZN MEKAOUCHE, F MOGHTIT, A HAMDANI, H TOUMI. « Pharmacogénétique et optimisation thérapeutique ». Journée de la recherche scientifique de la faculté, Oran : 05 Mai 2018.

Liste des abréviations IIX
Liste des tableaux XI
Liste des figures XIV
Liste des annexes XVI

Introduction générale 1

Revue de la littérature

Chapitre I : Généralités sur les immunosuppresseurs 6

1. **Mécanisme de la reponse allo-immune** 7
2. **Classification des immunosuppresseurs** 8
   - 2.1. **Traitements immunosuppresseurs chimiques** 8
   - 2.1.1. **Les corticoïdes** 8
   - 2.1.2. **Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus** 9
   - 2.1.3. **Les inhibiteurs de mTOR** 9
   - 2.1.4. **Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques ou antiprolifératifs** 9
   - 2.2. **Traitements immunosuppresseurs biologiques** 11
   - 2.2.1. **Les agents déplétants** 11
   - 2.2.2. **Anticorps non déplétants** 12
   - 2.2.3. **Le belatacept** 12
3. **Immunosuppression et transplantation rénale** 15
   - 3.1. **Les différents types de rejet** 15
   - 3.1.1. **Le rejet hyperaigu** 15
   - 3.1.2. **Le rejet aigu** 15
   - 3.1.3. **Le rejet chronique** 16
   - 3.2. **Traitement immunosuppresseur et transplantation rénale** 16
   - 3.2.1. **Traitement de la période initiale (induction biologique)** 16
   - 3.2.2. **Traitement de maintenance** 17
   - 3.2.3. **Traitement des rejets en transplantation rénale** 17

Chapitre II : Pharmacologie du tacrolimus et de la ciclosporine 19

1. **La ciclosporine** 20
2. **Le tacrolimus** 20
3. **Structure chimique** 20
4. **Présentation et voie d'administration** 22
5. **Mécanisme d'action** 23
6. **Pharmacocinétique** 24
   - 6.1. **La ciclosporine** 24

6.1.1. Absorption et biodisponibilité 24
6.1.2. Distribution 25
6.1.3. Métabolisme de la ciclosporine 25
6.1.4. Elimination 27
6.2. Le tacrolimus 27
6.2.1. Absorption et biodisponibilité 27
6.2.2. Distribution 27
6.2.3. Métabolisme 28
6.2.4. Elimination 29
7. Effets indésirables 30
8. Indications- posologies 32
9. Interactions des anticalcineurines 33
9.1. Les médicaments à l'origine d'une interaction pharmacocinétique 33
9.2. Les médicaments à l'origine d'une interaction pharmacodynamique 34
10. Usage des anticalcineurines chez la femme enceinte et la femme qui allaite 34
10.1. Grossesse 34
10.2. Allaitement 34
11. Suivi thérapeutique des anticalcineurines 34
11.1. La ciclosporine 35
11.2. Le tacrolimus 38
12. Techniques de dosage des anticalcineurines 39
Chapitre III : Pharmacogénétique du tacrolimus et de la ciclosporine .. 40
1. Polymorphisme génetique 42
2. Cytochrome P450 42
2.1. Polymorphisme génétique du gène *CYP 3A5* 43
2.2. Polymorphisme génétique du gène *CYP 3A4* 43
2.3. Influence des polymorphismes du gène *CYP3A* sur la pharmacocinétique des anticalcineurines 44
2.3.1. La ciclosporine 44
2.3.2. Le tacrolimus 45
2.4. Influence des polymorphismes du gène *CYP3A* sur les effets indésirables des anticalcineurines 48
3. Glycoprotéine P 49
3.1. Polymorphisme génétique du gène *ABCB1* 51
3.2. Influence des polymorphismes du gène *ABCB1 3435C>T, 1236C>T et 2677G>T/A* sur la pharmacocinétique des anticalcineurines 51
3.2.1. La ciclosporine 51
3.2.2. Le tacrolimus 52
3.3. Influence des polymorphismes du gène *ABCB1 3435C>T, 1236C>T* et *2677G>T/A* sur les effets indésirables des anticalcineurines 52

Partie pratique

1. Problématique et objectifs 55
2. Population d'étude et méthodes 58
2.1. Type d'étude 59
2.2. Lieu d'étude 59
2.3. Population d'étude 59
2.3.1. Critères d'inclusion 59
2.3.2. Critères d'exclusion 59
2.4. Méthodes 60
2.4.1. Partie pharmacocinétique 60
2.4.2. Partie pharmacogénétique 65
2.5. Analyse des données 70
3. Résultats 71
3.1. Patients traités par le tacrolimus 72
3.1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients 72
3.1.2. Caractéristiques biologiques des patients 76
3.1.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des patients 80
3.1.4. Caractéristiques pharmacogénétiques des patients 93
3.2. Patients traités par la ciclosporine 112
3.2.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients 112
3.2.2. Caractéristiques biologiques des patients 116
3.2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des patients 119
3.2.4. Caractéristiques Pharmacogénétiques des patients 133
4. Discussion 145
4.1. Patients traités par le tacrolimus 146
4.1.1. Le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* 149
4.1.2. Le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* 155
4.2. Patients traités par la ciclosporine 157
4.3. Limites de l'étude 163
Conclusion générale et perspectives 164
Conclusion générale 165
Perspectives 169
Références bibliographiques 171
Annexes 194
Résumé 220

γGT: Gamma GT
A: Adénine
ABC: ATP Binding Cassette
ABCB: Adenosine Triphosphate–Binding Cassette Transporters
Ac : Anticorps
ACMIA: Affinity-column-mediated immunoassay
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : antigène
ATP: Adénosine triphosphate
AUC : Area Under the Curve (Aire sous la courbe)
AZA : Azathioprine
BET : Bromure d'Ethidium
C : Cytosine
C0: Concentration résiduelle
C2: Concentration 2heures après prise
CEDIA: Cloned Enzyme donor immuno-assay
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CONCERT: Consensus on Neoral : Expert Review in Transplantation
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CTLA4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4
CYP: Cytochrome P450
DHOH : Acide dihydroorotique déshydrogénase
EMIT: Enzyme multiplied immuno-assay Technique
FKBP : FK-bindingprotein
FPIA: Fluorescence polarizationimmuno-assay technique
G: Guanine
G6P: Glucose-6- phosphate
G6PDH: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GVH : Graft Versus Host Disease (la maladie du greffon contre l'hôte)
Hb: Hémoglobine
HLA : Human Leucocyte Antigens
IgG : Immunoglobuline G
IL-2 : Interleukine-2
IMP : Inosinemonophosphate
IMPDH : Inosinemonophosphate déshydrogénase
KDIGO : Kidney disease improving global outcomes
LB: Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MAP : Mitogen-activated protein
MDR1: Multi Drug Resistance
M-I: 13-O-déméthyl-tacrolimus
M-II: 31-O-déméthyl-tacrolimus
M-III: 15-O-déméthyl-tacrolimus
MMF : Mycophénolatemofétil
Mn : Délai (n mois) après transplantation.
MO2ART: Monitoring of 2-hour absorption in renal transplantation
MPA : Acide mycophénolique

mTOR : Mammaliantarget of rapamycine
Nbre: Nombre
NFAT : Nuclear activating factor
NK: Natural killer
NS: Non significatif
OKT3: Muromonab
Pb: Paire de base
PCR : Polymerase chain reaction
PCR-RFLP : Polymerase Chain Reaction/ restriction fragment length polymorphism
P-gp : glycoproteine P
PKC: Protéine kinase C
RCP: Résumé des caractéristique du produit
RIA: Radio ImmunoAssay
STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T : Thymine
TCR : Récepteur du lymphocyte T
TDM : Therapeutic Drug Monitoring
TFG : Taux de filtration glomérulaire
TGO: Aspartame aminotransférase
TGP: Alanine aminotransferase
UV: Ultra-violet

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs..... 13
Tableau II. Anticalcineurines: Spécialités disponibles (Vidal édition 2016) 22
Tableau III. Principaux effets indésirables des anticalcineurines (Milicevic M 2007, Hugues ML 1996)..... 31
Tableau IV. Zone thérapeutique de la concentration C0/C2 de la ciclosporine en fonction de l'indication (Vari CE 2012) 38
Tableau V. Zones thérapeutiques de la concentration résiduelle C0 (ng/ml) du tacrolimus en transplantation rénale (Wallemaq P 2009) 39
Tableau VI. Adaptation posologique du tacrolimus en fonction du polymorphisme du gène *CYP3A5 6986A>G* (Birdwell KA 2015)..... 47
Tableau VII. Localisation des transporteurs P-gp dans les différents tissus humains et leurs rôles dans le transport des médicaments et des substances endogènes (Gutmann H 2000)..... 50
Tableau VIII. Nature et référence des réactifs utilisés par la méthode EMIT 2000..... 60
Tableau IX. Valeurs cibles des contrôles cicloscporine et tacrolimus 64
Tableau X. Fourchettes thérapeutiques des anticalcineurines retenues par le service de Néphrologie EHU Oran..... 64
Tableau XI. Programme de la PCR pour le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* 66
Tableau XII. Les bandes attendues pour le test de digestion par l'enzyme SspI. et leur correspondance en génotypes..... 68
Tableau XIII. La carte de restriction de l'enzyme SspI pour le génotypage du polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*..... 68
Tableau XIV. Programme de la PCR pour le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* (Sipeky C 2010) 69
Tableau XV. Les bandes attendues pour le test de digestion par l'enzyme MboI et leur correspondance en génotypes..... 70
Tableau XVI. La carte de restriction de l'enzyme MboI pour le génotypage du polymorphisme *ABCB1 3435C>T*..... 70
Tableau XVII. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le sexe..... 72
Tableau XVIII. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon l'âge 73
Tableau XIX. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le type HLA..... 74
Tableau XX. Répartition des comorbidités associées..... 75
Tableau XXI. Bilan rénal des patients de 3 jours à 1 année post-greffe..... 76
Tableau XXII. Bilan hépatique des patients de 3 jours à 1 année post-greffe 76
Tableau XXIII. Bilan métabolique des patients de 3 jours à 1année post-greffe..... 77
Tableau XXIV. Bilan hématologique des patients de 3 jours à 1 année post-greffe..... 77
Tableau XXV. Répartition des doses, concentrations, et concentration/dose ratio selon l'hématocrite des patients à 3 mois 79
Tableau XXVI. Paramètres pharmacocinétiques des patients..... 80
Tableau XXVII. Répartition des concentrations C0 de J3 à J90 post-greffe des patients traités par tacrolimus..... 87
Tableau XXVIII. Répartition des concentrations C0 à 6 mois post-greffe des patients traités par le tacrolimus..... 88
Tableau XXIX. Répartition des concentrations C0 à un an post-greffe des patients traités par le tacrolimus..... 89
Tableau XXX. Evolution des concentrations C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus..... 90
Tableau XXXI. Répartition des AUC à 3 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus..... 91
Tableau XXXII. Répartition des AUC à 6 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus..... 91
Tableau XXXIII. Répartition des AUC à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus..... 92

Tableau XXXIV. Evolution des AUC jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus 92
Tableau XXXV. Répartition des génotypes des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* 93
Tableau XXXVI. Fréquence des allèles du gène *CYP3A5* chez les groupes de patients traités par le tacrolimus 93
Tableau XXXVII. Doses de tacrolimus selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 94
Tableau XXXVIII. Concentration du tacrolimus selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 95
Tableau XXXIX. Concentration/dose ratio du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 96
Tableau XL. Répartition des patients selon la marge thérapeutique et le génotype *CYP3A5 6986A>G* (AG versus GG) 97
Tableau XLI. Clairances MDRD selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 102
Tableau XLII. Fréquence des comorbidités selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 103
Tableau XLIII. Répartition des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *ABCB1 (3435C>T)* 104
Tableau XLIV. Fréquence des allèles du gène *ABCB1 (3435C>T)* chez les groupes de patients traités par le tacrolimus 104
Tableau XLV. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 105
Tableau XLVI. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 106
Tableau XLVII. Répartition des concentrations/doses ratio du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 107
Tableau XLVIII. Comparaison des concentrations optimales du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 108
Tableau XLIX. Tableau récapitulatif des concentrations optimales du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 108
Tableau L. Clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 110
Tableau LI. Comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 111
Tableau LII. Répartition des patients selon le sexe 112
Tableau LIII. Répartition des patients selon l'âge 113
Tableau LIV. Répartition des patients selon le type HLA 114
Tableau LV. Répartition des comorbidités associées 115
Tableau LVI. Bilan rénal des patients de 3 jours à 1 année 116
Tableau LVII. Bilan hépatique des patients de 3 jours à 1 année 116
Tableau LVIII. Bilan métabolique des patients de 3 jours à 1 année 117
Tableau LIX. Bilan hématologique des patients de 3 jours à 1 année 117
Tableau LX. Paramètres pharmacocinétiques des patients 119
Tableau LXI. Répartition des concentrations C0 à 1 et 3 mois post-greffe des patients traités par la ciclosporine 124
Tableau LXII. Répartition des concentrations C0 à 6 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine 125
Tableau LXIII. Répartition des concentrations C0 à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine 126
Tableau LXIV. Evolution des concentrations C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine 127
Tableau LXV. Répartition des concentrations C2 à 1 et 3 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine 128
Tableau LXVI. Répartition des concentrations C2 à 6 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine 129

Tableau LXVII. Répartition des concentrations C2 à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine 130
Tableau LXVIII. Evolution des concentrations C2 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine 131
Tableau LXIX. Répartition des AUC à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine. 132
Tableau LXX. Répartition du génotype *ABCB1 (3435C>T)* chez les patients traités par ciclosporine 133
Tableau LXXI. Fréquence des allèles du gène *ABCB1 (3435C>T)* chez les groupes de patients traités par ciclosporine..... 133
Tableau LXXII. Répartition des doses moyennes de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*..... 134
Tableau LXXIII. Concentrations C0 de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 135
Tableau LXXIV. Répartition C0/dose de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* .. 136
Tableau LXXV. Concentrations C2 de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* .. 137
Tableau LXXVI. Répartition C2/dose ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 138
Tableau LXXVII. Comparaison des concentrations C0 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 138
Tableau LXXVIII. Comparaison des concentrations C2 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 140
Tableau LXXIX. Comparaison des AUC optimales de la ciclosporine à 1 année selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*..... 142
Tableau LXXX. Comparaison des clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*.... 143
Tableau LXXXI. Comparaison de la fréquence des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*..... 144
Tableau LXXXII. Polymorphisme *CYP 3A5/ ABCB1* : Impact cinétique et clinique sur les inhibiteurs de la calcineurine..... 162

Liste des figures

Figure 1. Activation des LT et cibles des immunosuppresseurs (Thervet E 2011) 8
Figure 2. Structure chimique de la ciclosporine A (DrugBank, editor. Cyclosporine 2013)..... 21
Figure 3. Structure chimique du tacrolimus (DrugBank, editor. Tacrolimus 2013)..... 21
Figure 4. Mécanismes d'action de la ciclosporine et du tacrolimus (Stepkowski S 2000) 23
Figure 5. Principaux sites de métabolisation de la ciclosporine (Mégarbane B 2006). 26
Figure 6. Principaux métabolites du tacrolimus (Dai Y 2006) 29
Figure 7. Schéma général de la prise en charge du tacrolimus et de la ciclosporine par P-gp et CYP3A4/5 (Pharmgkb 2018) 41
Figure 8. Mécanisme d'action du transport des molécules médicamenteuses par la P-gp d'après Johnstone et ses collaborateurs (Johnstone RW 2000)..... 50
Figure 9. Principe du dosage de la ciclosporine/tacrolimus par EMIT (SIEMENS 2009) 61
Figure 10. Représentation schématique de la cartouche du kit Maxwell..... 65
Figure 11. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le sexe..... 72
Figure 12. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon l'âge 73
Figure 13. Répartition des cas traités par le tacrolimus selon le type d'HLA 74
Figure 14. Répartition des comorbidités associées 75
Figure 15. Evolution de la clairance MDRD après la greffe rénale..... 78
Figure 16. Evolution de l'albumine après la greffe rénale..... 78
Figure 17. Evolution de l'hématocrite après la greffe rénale..... 79
Figure 18. Evolution des moyennes des concentrations C0 du tacrolimus..... 81
Figure 19. Evolution des moyennes de doses du tacrolimus administrée..... 81
Figure 20. Evolution des moyennes des concentrations doses/ratios du tacrolimus..... 82
Figure 21. Répartition des doses des patients ayant atteint la valeur cible à 3 mois..... 83
Figure 22. Répartition des doses et effectif de patients ayant atteint la valeur cible à 3 mois..... 83
Figure 23. Répartition des doses des patients ayant atteint la valeur cible à 1 an post-greffe 84
Figure 24. Répartition des doses et effectif des patients ayant atteint la valeur cible à 1 an post-greffe 84
Figure 25. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 mois post-greffe 85
Figure 26. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 3 mois post-greffe 85
Figure 27. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 6 mois post-greffe 86
Figure 28. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 an post-greffe 86
Figure 29. Evolution des concentrations en post-greffe..... 87
Figure 30. Evolution des concentrations du tacrolimus en post-greffe à 6 mois 88
Figure 31. Evolution des concentrations du tacrolimus en post-greffe à 1 année..... 89
Figure 32. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe 90
Figure 33. Répartition de l'AUC du tacrolimus selon la marge thérapeutique..... 92
Figure 34. Répartition des génotypes des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* 93
Figure 35. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 94
Figure 36. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 95
Figure 37. Répartition des concentrations/doses ratios du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)..... 96
Figure 38. Répartition des patients selon la marge thérapeutique et le génotype *CYP3A5 6986A>G* (AG versus GG)..... 98
Figure 39. Dégression des doses selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)..... 99
Figure 40. Histogramme distribution C0/dose chez les patients de génotype (AG) concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* 100
Figure 41. Diagramme en boites de la concentration du tacrolimus à 3 mois selon le taux d'hématoctite..... 101

Figure 42. Evolution des clairances rénales à la créatinine MDRD selon le génoytpe CYP3A5 6986A>G des patients (AG versus GG) 102
Figure 43. Répartition des comorbidités selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG) 103
Figure 44. Répartition des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *ABCB1 (3435C>T)* 104
Figure 45. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 105
Figure 46. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 106
Figure 47. Répartition des concentrations/doses ratio du tracrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 107
Figure 48. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 109
Figure 49. Clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 110
Figure 50. Répartition des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients 111
Figure 51. Répartition des patients selon le sexe 112
Figure 52. Répartition des patients traités par la ciclosporine selon l'âge 113
Figure 53. Répartition des patients selon le type HLA 114
Figure 54. Répartition des comorbidités associées 115
Figure 55. Evolution des clairances MDRD des patients traités par la ciclosporine 118
Figure 56. Evolution de l'hématocrite des patients traités par ciclosporine en post-greffe 118
Figure 57. Evolution des concentrations C0 moyennes de ciclosporine 120
Figure 58. Evolution des doses moyennes de ciclosporine 120
Figure 59. Evolution des C0/dose moyennes de la ciclosporine 121
Figure 60. Variabilité inter-individuelle de la dose à 1an en post-greffe 121
Figure 61. Corrélation AUC ciclosporine et C0 à 1 année post-greffe 122
Figure 62. Corrélation AUC ciclosporine et C1à 1 année post-greffe 122
Figure 63. Corrélation AUC ciclosporine et C2 à 1 année post-greffe 123
Figure 64. Corrélation AUC ciclosporine et C3 à 1 année post-greffe 123
Figure 65. Evolution des concentrations C0 en post-greffe 124
Figure 66. Evolution des concentrations C0 à 6mois en post-greffe 125
Figure 67. Evolution des concentrations C0 à 1an en post-greffe 126
Figure 68. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe 127
Figure 69. Evolution des concentrations C2 en post-greffe 128
Figure 70. Evolution des concentrations C2 à 6mois en post-greffe 129
Figure 71. Evolution des concentrations C2 à 1 an en post-greffe 130
Figure 72. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe 131
Figure 73. Diagramme en boîtes des concentrations C_1-C_2-C_3 à an en post-greffe 132
Figure 74. Evolution des AUC à 1 an en post-greff 132
Figure 75. Répartition des patients selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 133
Figure 76. Répartition des doses de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 134
Figure 77. Répartition des concentrations C0 moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 135
Figure 78. Répartition des concentrations/doses ratios moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 136
Figure 79. Répartition des concentrations C2 moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 137
Figure 80. Répartition des C0 selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 139
Figure 81. Répartition des C2 selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 141
Figure 82. Répartition des AUC selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 142
Figure 83. Répartition des clairances moyennes MDRD de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 143
Figure 84. Répartition des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* 144

Liste des annexes

Annexe I. Interactions pharmacocinétiques des anticalcineurines

Annexe II. Interactions pharmacodynamiques des anticalcineurines

Annexe III. Fiche de renseignements concernant les patients traités par ciclosporine

Annexe IV. Fiche de renseignements concernant les patients traités par tacrolimus

Introduction générale

Les immunosuppresseurs sont des médicaments utilisés dans les maladies auto-immunes mais surtout dans le traitement et la prévention du rejet de greffe d'organe.

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles dont les inhibiteurs de la calcineurine. Ces derniers composés de la ciclosporine et du tacrolimus, constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur en transplantation d'organe (Sommerer C 2014).

Jean-François Borel en 1972 découvrit les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine. Vingt-trois ans plus tard apparaît le tacrolimus comme alternative intéressante bien qu'il présente autant d'effets indésirables (Billaud EM 2004).

L'usage des inhibiteurs de la calcineurine a amélioré la survie du greffon cependant les effets secondaires tels la néphrotoxicite ; l'hypertension artérielle ; les dyslipidémies ou le diabète peuvent limiter l'efficacité de ces médicaments. Par ailleurs les inhibiteurs de la calcineurine ont un index thérapeutique étroit et exposent à une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle importante ; une surexposition peut- être à l' origine d'une augmentation des effets indésirables alors qu'une sous-exposition augmente le risque de rejet du greffon (Elens L 2014).

La variabilité pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine est prise en charge par le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), basé sur la mesure des concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine une fois l'état d'équilibre atteint. Une adaptation de la dose est proposée afin d'atteindre les concentrations cibles permettant d'obtenir une immunosuppression efficace (cibles définies selon les caractéristiques du patient, les associations médicamenteuses, le délai post-greffe et le type de greffe). Chaque changement de posologie implique une période de stabilisation des concentrations (entre 3 et 5 demi-vies du médicament) avant d'effectuer un nouveau dosage de vérification (Schiff J 2007).

Les limites du STP est qu'il n'est pas prédictif du choix de la posologie initiale et pour certains patients l'atteinte des valeurs cibles nécessitent plusieurs dosages et donc plusieurs changement de posologies.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont des substrats du cytochrome P450(CYP) 3A en particulier CYP3A4 et CYP3A5 ainsi que la glycoprotéine P (P-gp).

Plusieurs polymorphismes des gènes codant pour ces protéines de métabolisme et de transport ont été identifiés et peuvent être responsables de la variabilité inter-individuelle observée avec les inhibiteurs de la calcineurine (Staatz CE 2010 Part I).

Selon *Birdwell et coll*, le polymorphisme du *CYP3A5* pourrait expliquer 39% de la variabilité interindividuelle d'exposition au tacrolimus (Birdwell KA 2012).

La pharmacogénétique pourrait expliquer la variabilité pharmacocinétique observée avec les inhibiteurs de la calcineurine et contribuer à individualiser de manière prédictive les posologies permettant ainsi d'atteindre les concentrations cibles précocement. (Haufroid V 2015).

L'association génétique avec la pharmacocinétique du tacrolimus et de la ciclosporine, telle que la dose, la concentration et le ratio dose/concentration de ces derniers ont été largement étudiés. Ils impliquent la plupart du temps les polymorphismes affectant les enzymes métabolisant (principalement CYP3A4 et CYP3A5) et les transporteurs (P-gp), qui ont largement contribués à la grande variabilité observée dans les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments (Pallet N 2012).

En Algérie, depuis le début de la transplantation rénale en 1986 et jusqu'au mois de Décembre 2013, 1024 greffes rénales ont été réalisées (Abid L 2018). Malgré l'usage fréquent des inhibiteurs de la calcineurine en transplantation rénale aucune étude de ce genre n'a été publiée.

Dans l'optique d'une meilleure optimisation du traitement par les inhibiteurs de la calcineurine, nous avons exploré le polymorphisme de deux gènes codant pour le CYP3A5 et la P-gp chez une population de transplantés rénaux de l'Ouest Algérien.

Ce travail comporte deux volets :

Une revue de la littérature se rapportant aux immunosuppresseurs en générale et les inhibiteurs de la calcineurine en particulier.

Une revue des travaux que nous avons réalisés dans ce contexte à savoir :

1. Le STP des inhibiteurs de la calcineurine : intérêts et limites.
2. L'évaluation du profil génétique de 89 patients transplantés rénaux et relatif à 2 polymorphismes affectant le CYP3A5 et la P-gp.

Le génotypage concernait la mutation *6986A>G* du gène *CYP3A5* et *3435C>T* du gène *ABCB1*. En effet les polymorphismes les plus étudiés pour le CYP3A5 est une transition d'une base guanine (G) à la place de l'adénine (A) en position 6986 au niveau de l'intron 3 du gène codant pour cette enzyme (A=*1 et G=*3). Les porteurs homozygotes de ce variant GG ou *CYP3A5*3/*3* n'expriment pas l'enzyme et seraient donc métaboliseurs faibles. La transition *3435C>T* serait liée à une perte d'activité du transporteur P-gp (Hesselink DA 2014).

L'analyse d'une association entre ces polymorphismes et la cinétique des inhibiteurs de la calcineurine ainsi que son implication dans la variabilité inter-individuelle a été réalisée.

A la lumière de cette étude des recommandations seront émises pour une mise en place d'une plateforme complète dans la prise en charge des patients transplantés rénaux.

Revue de la littérature

Chapitre I :

Généralités sur les immunosuppresseurs

La découverte et l'application clinique de drogues immunosuppressives ont, dans la deuxième moitié du XXe siècle, autorisé le développement de greffes d'organes et de cellules mais aussi permis le contrôle de certaines maladies auto-immunes. Depuis le début des années 1980 sont apparues de nouvelles drogues, d'action plus ciblée, prenant en compte une meilleure connaissance de la réponse immunitaire.

Les immunosuppresseurs ont trois effets majeurs, un effet thérapeutique direct, un immunodéficit induit conduisant à la survenue d'effets indésirables que sont les infections et les cancers, et leur toxicité propre comme, par exemple la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (Lebranchu Y 2012).

1. Mécanisme de la reponse allo-immune

La réponse allo-immune conduit à la prolifération de lymphocytes T (LT) activés (**Figure 1**). Cette activation nécessite 3 signaux (Balssa L 2011) :

- Signal 1 : L'interaction d'un complexe « peptide étranger »/complexe d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) avec le récepteur d'un LT (TCR) couplé au CD3 entraîne la transduction d'un signal (signal 1).
- Signal 2 : L'interaction entre CD28 exprimé par le LT et CD80 ou CD86 à la surface de la CPA fournit le signal 2 de costimulation. Ces signaux activent trois voies de signalisation, les voies de la calcineurine, des Mitogen-activated protein (MAP) kinases et de la protéine kinase C (PKC) ce qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription tels que les complexes nuclear factor of activated T cells (NFAT, AP-1 et NF-κB). Il en résulte l'induction de l'expression de CD15, de la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2) (CD25) et la sécrétion de l'IL-2.
- Signal 3 : la liaison de l'IL-2 sur son récepteur entraine par l'intermédiaire des voies de la PI-3K et des m-TOR, la prolifération cellulaire des lymphocytes et la sécrétion de cytokines.

La sécrétion de cytokines active les LT cytotoxiques, les lymphocytes B (LB), les macrophages, les cellules NK (natural killer) et les cellules endothéliales. L'ensemble de ces cellules va induire une destruction des tissus étrangers conduisant au rejet (Legendre C 1999).

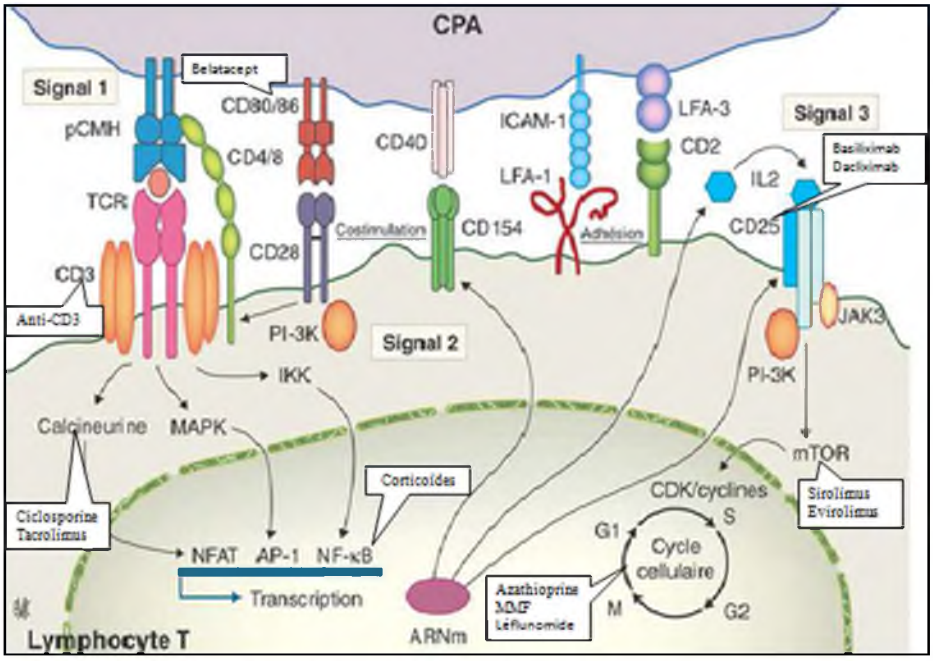


Figure 1. Activation des LT et cibles des immunosuppresseurs (Thervet E 2011)

2. Classification des immunosuppresseurs

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles **(Tableau I).** Chaque classe inhibe une ou plusieurs étapes distinctes de l'activation du LT (Broeders N 2001). Ces traitements peuvent schématiquement être classés selon leurs caractéristiques en traitement biologique ou chimique (Thervet E 2011).

2.1.Traitements immunosuppresseurs chimiques

2.1.1. Les corticoïdes

Les corticostéroïdes ont été introduits en tant que traitement immunosuppresseur dans les années 60. Ils ont un effet anti-inflammatoire non spécifique. Ils inhibent la transcription des gènes de cytokines sécrétées par les LT et les macrophages en bloquant l'activation des facteurs nucléaire NF-κB. Ainsi, ils interrompent l'activation des cellules T et l'atteinte tissulaire médiée par les macrophages (Scheinman RI 1995 ; Denton MD 1999 ; Rhen T 2005).

Ils ont de nombreux effets indésirables comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète sucré.

2.1.2. Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

Les inhibiteurs de la calcineurine bloquent la libération d'IL-2, Les représentants de cette classe sont la ciclosporine et le tacrolimus. Les principaux effets indésirables sont la néphrotoxicité ; l'hypertension artérielle ; les troubles lipidiques et le diabète (Skali S 2013).

2.1.3. Les inhibiteurs de mTOR

2.1.3.1. La rapamune (rapamycine)

Alors que les inhibiteurs de la calcineurine bloquent la libération d'IL-2, les inhibiteurs de la mammalian target of rapamycine (mTOR) bloquent la réponse des LT à cette cytokine. Ces agents se lient comme le tacrolimus à la FK-bindingprotein (FKBP), mais les complexes formés vont agir en bloquant la mTOR, facteur de signalisation intracellulaire déclenché après stimulation du récepteur à l'IL-2. Il en résulte une inhibition de la progression du cycle cellulaire avec pour conséquence un arrêt de la prolifération des lymphocytes (Sehgal SN 1998). Le premier représentant de cette catégorie est la rapamycine. L'avantage majeur de la rapamycine réside dans le fait qu'à l'inverse des inhibiteurs de la calcineurine, elle est dépourvue d'effets néphrotoxiques et ne provoque pas d'hypertension artérielle.
Ses principaux effets toxiques sont l'hyperlipidémie, une hématotoxicité (thrombocytopénie, anémie, leucopénie), un retard de la cicatrisation des plaies ainsi que des troubles cutanéo-muqueux (acné, aphtes) (Stallone G 2005 ; Neuzillet Y 2007).

2.1.3.2. L'évérolimus

C'est un dérivé de la rapamune qui se différencie de cette dernière par une légère modification chimique. Cette modification a pour effet principal de réduire la longue demi-vie qui caractérise la rapamycine. Même si sa pharmacocinétique est soumise à de moins forte variabilité, l'évérolimus présente les mêmes effets indésirables que la rapamycine (Kahan BD 1999).

2.1.4. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques ou antiprolifératifs

2.1.4.1. Les inhibiteurs de la synthèse des bases puriques

Ils inhibent la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), via le blocage de la synthèse des désoxynucléotides puriques (Adénine et guanine), et par conséquent la prolifération des LT et LB.

2.1.4.1.1. L'azathioprine

L'Azathioprine (AZA) est la prodrogue de la 6-mercaptopurine, un analogue de l'inosine monophosphate (IMP). Lors de la synthèse de novo des bases puriques, la 6-mercaptopurine se substitue à l'IMP, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN.

Le blocage spécifique de la synthèse de novo se traduit par une inhibition de la synthèse des cellules à fort renouvellement d'où son action inhibitrice sur la prolifération des cellules lymphocytaires mais également sur d'autres cellules du sang circulants. Ceci explique son principal effet indésirable : la myélosuppression (leucopénie, thrombocytopénie et anémie mégaloblastique).

Des troubles hépatiques (cholestases) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) sont également observés (Hong JC 2000 ; Taylor AL 2005).

L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase qui intervient dans la métabolisation de l'AZA ; il s'ensuit une augmentation des taux circulants de l'AZA et, donc, une toxicité accrue. Cette association est contre-indiquée (Vidal édition 2016).

2.1.4.1.2. L'acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur réversible spécifique et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), qui est une enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques. Il possède une action antiproliférative sur les LT et LB. (Thervet E 2011 ; Loichot C 2009).

Les principaux effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux, les désordres hématologiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) et les infections (Shaw LM 2003 ; Srinivas TR 2005).

2.1.4.2. Les inhibiteurs des bases pyrimidiques : le léflunomide

Le léflunomide est un immunosuppresseur approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis 1998 (Cherwinski HM 1995). Il possède de nombreuses activités biologiques. Il inhibe une enzyme mitochondriale, l'acide dihydroorotique déshydrogénase (DHOH), nécessaire à la synthèse de l'orotate dans la voie de novo des nucléotides pyrimidiques. Il inhibe également certaines tyrosines kinases (Cherwinski HM 1995 ; Xu X 1995).

De nombreuses études ont montré la capacité du léflunomide à contrôler et réverser le rejet aigu (Williams JW 1994 ; Chong AS 1999). Il a été également montré in vitro que le léflunomide possédait des effets anti-viraux contre le cytomégalovirus et le BK virus (Chong AS 2006 ; Josephson MA 2006).

2.2.Traitements immunosuppresseurs biologiques

2.2.1. Les agents déplétants

2.2.1.1. Anticorps polyclonaux antilymphocytaires déplétants

Vers la fin des années 1960 sont apparus les premiers anticorps (Ac) polyclonaux antilymphocytaires.Ces derniers sont obtenus à partir de sérums de lapins ou de chevaux immunisés par des LT humains. Après administration au patient, ces Ac diminuent le nombre (nbre) de lymphocytes en circulation, s'opposant de ce fait à la réponse immunitaire (Gummert JF 1999). Ces agents présentent le désavantage de provoquer une immunosuppression non spécifique.

2.2.1.2. Anticorps monoclonaux déplétants

2.2.1.2.1. Anticorps anti-CD3

En 1981, le premier Ac monoclonal de souris a été commercialisé ; le muromonab (OKT3), de type murin, dont la spécificité porte sur le récepteur CD3 présent sur les LT. Sa liaison provoque la modulation et l'inactivation immunologique des cellules CD3+ impliquées dans le processus de rejet de greffe. L'obstacle principal de cette thérapie réside dans le fait qu'environ 50% des patients produisent des Ac contre les Ac administrés avec pour conséquence une résistance au traitement (Hong JC 2000).

Compte tenu de ces complications, l'OKT3 n'est plus utilisé que de façon exceptionnelle dans le cadre de rejet aigu cellulaire particulièrement sévère ou récidivant (Thervet E 2011).

2.2.1.2.2. Anticorps anti-CD52 : alemtuzumab

L'alemtuzumab est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CD52. Cet Ac entraîne une déplétion massive et durable des populations lymphocytaires. Il est utilisé pour traiter des leucémies chroniques lymphocytaires réfractaires. Des études ont montré que cet Ac pouvait être efficace pour la prévention et le traitement des rejets aigus après transplantation (Bernard M 2009). Les effets indésirables incluent en particulier des réactions de première dose, une neutropénie, et rarement une pancytopénie et des risques d'auto-immunité (Coles AJ 1999). Le risque majeur est celui de l'induction d'un état d'immunodépression sévère et prolongée (Thervet E 2011).

2.2.1.2.3. Anticorps anti-CD20 : rituximab

Le rituximab est un Ac monoclonal chimérique (humanisé) anti-CD20 qui entraine une déplétion massive des LB. Il est indiqué pour le traitement des lymphomes B non hodgkiniens, en particulier les lymphomes post-transplantation. Le rituximab est aussi utilisé dans des indications faisant intervenir l'immunité humorale (Faguer S 2007). C'est le cas des rejets aigus humoraux après transplantation d'organe, mais aussi de pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde (Thervet E 2011).

2.2.2. Anticorps non déplétants

Un nouveau type d'Ac a été mis sur le marché dès 1998, il s'agit d'Ac monoclonaux recombinants dont les représentants sont le basiliximab (chimérique murin/humain) et le daclizumab (humain). Ces derniers bloquent spécifiquement le récepteur à l'IL-2 présent sur les LT, conduisant ainsi à une inhibition de leur activation et prolifération (Taylor DO 2000). Comme l'expression de CD25 nécessite une activation lymphocytaire T, les Ac anti-CD25 ne sont responsables que d'une déplétion lymphocytaire limitée (Thervet E 2011).

2.2.3. Le belatacept

Le Belatacept est une protéine de fusion humaine qui combine la portion extracellulaire du cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA4) avec la région constante (fragment Fc) d'une Immunoglobuline G (IgG) 1 humain (CTLA4-Ig) (Larsen CP 2005). Il se lie à la surface des ligands de co-stimulation (CD80 et CD86) des cellules présentatrices d'antigènes avec une meilleure affinité que le CD28. Il bloque ainsi la co-stimulation et inhibe l'activation des LT. Une étude de Phase II en greffe rénale a montré qu'il était aussi efficace que la ciclosporine pour prévenir le rejet. En revanche, les résultats de cette étude montraient que la fonction rénale était meilleure chez les patients recevant du belatacept par rapport à ceux recevant de la ciclosporine (Vincenti F 2005).

Tableau I. Caractéristiques principales des agents immunosuppresseurs

Classe	Agent	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Lie la cyclophiline. Inhibe la calcineurine. Inhibe la transcription des gènes des cytokines	Néphrotoxicité. Hypertension artérielle. Hypercholestérolémie. Hypertrichose. Hypertrophie gingivale
	Tacrolimus	Lie le FKBP-12. Inhibe la calcineurine. Inhibe la transcription des gènes de cytokines	Néphrotoxicité. Neurotoxicité. Alopécie. Diabète
Inhibiteurs de mTOR	Rapamycine Evérolimus	Lie le FKBP-12. Inhibe la réponse proliférative aux cytokines et aux facteurs de croissance	Hyperlipémie. Thrombopénie, anémie, leucopénie. Retard de cicatrisation des plaies. Troubles cutanéo-muqueux (acné, aphtes)
Anti-prolifératifs	AZA	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Myélosuppression. Troubles hépatiques. Troubles digestifs.
	MMF	Inhibe la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire	Troubles gastro-intestinaux. Anémie, leucopénie, thrombocytopénie. Infections.
	Léflunomide	Inhibe la synthèse des pyrimidines et certaines tyrosines kinases	Leucopénie. Paresthésies. Céphalées. Diarrhées, nausées, vomissements et lésions de la muqueuse buccale.

Classe	Agent	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Agents déplétants	Ac polyclonaux anti-lymphocytaires dépletants	Fixe de nombreux antigènes (Ag) sur les cellules lymphoïdes. Déplétion des lymphocytes circulants.	Syndrome de relargage des cytokines. Leucopénie. Thrombopénie.
	OKT3	Fixe le CD3 présent sur les LT. Déplétion des lymphocytes circulants.	Syndrome de relargage des cytokines. Sensibilisation possible avec perte d'efficacité.
	Alemtuzumab (anti-CD52)	Dirigé contre le CD52 des LT. Déplétion des lymphocytes circulants.	Réactions de première dose. Neutropénie. Pancytopénie (rare). Risque d'auto-immunité.
	Rituximab (anti-CD20)	Dirigé contre le CD20. Déplétion massive des LB.	Syndrome de relargage des cytokines et syndrome de lyse tumorale. Evénements infectieux.
Ac non déplétants	Daclizumab Basiliximab	Bloquent le récepteur à l'IL-2. Inhibition d'activation et prolifération des LT.	Constipation, infection urinaire, douleur, nausées, œdèmes périphériques, hypertension, anémie, céphalées, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, etinfections respiratoires hautes.
	Belatacept	Lie à la surface des ligands de co-stimulation (CD80 et CD86) des cellules présentatrices d'Ag. Inhibition d'activation des LT	Infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, infection à cytomégalovirus.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone Méthyl-prednisolone	Inhibent les cytokines sécrétées par les LT et la réponse inflammatoire.	Hypertension artérielle. Dyslipidémie. Diabète sucré.

3. Immunosuppression et transplantation rénale

La transplantation rénale est devenue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, avec des taux de survie du greffon à un an atteignant 90 à 95 % selon les équipes (Brick C 2011 ; Bruno M 2016). Cependant, malgré les progrès considérables réalisés, aussi bien dans les techniques chirurgicales que dans l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives, le rejet d'organe demeure un obstacle majeur en transplantation rénale où il représente un taux d'environ 10 à 15 % à un an (Cohen DJ 2006 ; Cecka JM 2003 ; Taylor AL 2005). Il reflète la fonction normale du système immunitaire, c'est-à-dire la reconnaissance et la destruction de cellules étrangères. Toute différence antigénique conduit à une réponse immunitaire destinée à protéger l'individu contre un environnement hostile.Les mécanismes de l'immunité humorale et cellulaire sont impliqués dans ce rejet. L'attaque immunitaire induit des lésions au sein du tissu greffé, lésions qui se traduisent par une altération à court et/ou à moyen terme de la fonction rénale. Trois types de rejets sont classiquement décrits en fonction de leur délai d'apparition (Brick C 2011).

3.1. Les différents types de rejet

3.1.1. Le rejet hyperaigu

Il se manifeste dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation. Il est dû à la présence d'Ac préformés chez le patient qui se fixent sur le greffon et induisent une thrombose des artères du greffon et sa nécrose hémorragique nécessitant la transplantectomie d'urgence (Brick C 2011, Hulin A 2008).

Les Ac impliqués dans le rejet hyperaigu peuvent être des Ac naturels dirigés contre les Ags de groupe sanguin ABO, des Ac dirigés contre des Ag d'histocompatibilité : Human Leucocyte Antigens (HLA) (Ac anti-HLA, en particulier anti-classe I, provenant d'une transfusion sanguine, d'une grossesse, même non menée à terme ou encore d'une précédente transplantation) ou des Ag de l'endothélium vasculaire (Hulin A 2008 ; Kolopp-Sardaa MN 2008).

3.1.2. Le rejet aigu

Il survient dans les trois ou quatre premiers mois après la transplantation, avec un pic de fréquence le premier mois. Il est dû à la reconnaissance des Ag du donneur par les LT du receveur. Son mécanisme relève d'une cytotoxicité cellulaire et humorale.

Les lymphocytes du receveur s'activent, prolifèrent et attaquent les cellules du greffon, soit directement, soit par l'intermédiaire des Ac. Le risque de rejet aigu, bien que plus faible après quelques mois, persiste pendant toute la durée de fonctionnement du greffon (Brick C 2011).

3.1.3. Le rejet chronique

Il apparaît quelques mois ou quelques années après la transplantation. Il se manifeste par une dégradation progressive de la fonction du greffon associée à la survenue d'une fibrose et d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement (Brick C 2011 ; Hulin A 2008).

Cette dysfonction du greffon est en fait liée à des agressions immunologiques (épisodes de rejets aigus répétés et tardifs, et en particulier les rejets humoraux) et non immunologiques (lésions héritées du donneur, néphrotoxicité des immunosuppresseurs, lésions post ischémiques, infections, hypertension artérielle, diabète, récidive de la maladie initiale sur le greffon, sénescence du greffon…).

Il s'agit de lésions non spécifiques de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, «fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire » (FI/AT). Ce type de rejet constitue la principale cause de perte des greffons rénaux (Anglicheau D 2007 ; Kolopp-Sardaa MN 2008).

3.2. Traitement immunosuppresseur et transplantation rénale

La prévention des différents types de rejet repose sur l'appariement donneur/ receveur et sur le choix du traitement immunosuppresseur en fonction principalement du risque immunologique du receveur. La conception du traitement immunosuppresseur s'appuie sur l'association d'un traitement dit ≪ d'induction ≫, c'est-à-dire un traitement qui est censé diminuer l'incidence du rejet aigu dans les trois mois qui suivent la transplantation, et d'un traitement dit ≪de maintenance ≫ qui est destiné à limiter ou prévenir le développement du rejet chronique après cette période initiale (Broeders N 2001, Skalli S 2013).

3.2.1. Traitement de la période initiale (induction biologique)

Au cours des premiers jours ou semaines suivant la transplantation, un traitement dit d'induction est instauré (Thervet E 2011).

Le terme d'induction a été choisi car dans des modèles expérimentaux, certains de ces traitements ont pu entrainer une ≪ induction de tolérance ≫ (Bernard M 2009).

En fonction du risque immunologique : ce traitement est soit absent, soit constitué d'Ac monoclonaux anti récepteur de l'IL-2 en cas de risque faible et d'Ac polyclonaux anti-lymphocyte en cas de risque élevé (Bernard M 2009).

L'intérêt d'un traitement d'induction est de diminuer la « reprise retardée de fonction rénale » et l'incidence du rejet aigu à la période initiale après transplantation. De plus, l'utilisation d'une induction biologique permet de retarder et/ou de diminuer la posologie initiale des traitements par inhibiteurs de la calcineurine et diminuer ainsi leur néphrotoxicité initiale (Hertig A 2006 ; Thervet E 2011).

Les Ac seront arrêtés au bout de 1 à 3 semaines et laisseront la place au traitement d'entretien (KDIGO 2009).

3.2.2. Traitement de maintenance

Le but n'est plus de privilégier l'efficacité immunosuppressive, mais plutôt la balance bénéfices/risques. La tendance est donc à la minimisation, soit des stéroïdes lorsqu'ils n'ont pas déjà été interrompus, soit des inhibiteurs de la calcineurine.

Il est également possible de remplacer un inhibiteur de la calcineurine par un inhibiteur de mTOR afin de profiter de l'absence de néphrotoxicité et des propriétes antitumorales de ces médicaments (Thervet E 2011). Cependant ils ne peuvent remplacer les inhibiteurs de la calcineurine au décours immédiat de la greffe du fait de l'incidence du rejet aigu, et des troubles de la cicatrisation qu'ils induisent (Balssa L 2011).

A l'heure actuelle, le traitement qui comporte le meilleur rapport efficacité/tolérance démontré par l'étude « symphony », publiée dans le New England Journal of Medicine est une quadrithérapie séquentielle : Ac anti-récepteurs de l'IL-2, stéroïdes, tacrolimus et MMF (Bernard M 2009 ; Ekberg H 2007 ; Ekberg H 2009 ; Guerra G 2011).

3.2.3. Traitement des rejets en transplantation rénale

Une biopsie est nécessaire avant tout traitement afin de confirmer le rejet aigu sauf si ce geste retarde substantiellement le traitement.

Le rejet à médiation cellulaire est traité par des injections intraveineuses de methylprednisolone puis introduire ou réintroduire la prednisone dans le traitement d'entretien. Pour les rejets cortico-résistants ou récidivants, un traitement par des Ac antilymphocytaire est administré.

Le rejet à médiation d'Ac est traité par l'un ou plusieurs traitements suivants : échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses, Ac anti-CD20 ou Ac anti-lymphocytaires.

Le groupe Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) préconise par la suite d'introduire le MMF si le patient ne reçoit ni MMF ni AZA. Si le patient reçoit de l'AZA, il est conseillé de le remplacer par le MMF (KDIGO 2009).

Chapitre II :
Pharmacologie du tacrolimus et de la ciclosporine

Les inhibiteurs de la calcineurine ont révolutionné la transplantation au début des années 1980. Ils constituent, encore de nos jours, la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale malgré leurs nombreux effets indésirables : néphrotoxicité, hépatotoxicité, neurotoxicité, susceptibilité aux infections et risque accru de cancers. (Halloran PF 2004, Sommerer C 2014). On distingue deux molécules : la ciclosporine et le tacrolimus.

1. La ciclosporine

Découverte en 1972 par J.-F. Borel la ciclosporine (ciclosporine A) appartient à une famille de polypeptides cycliques produits par un champignon microscopique, Tolypocladium inflatum dont l'activité immunosuppressive a été décrite pour la première fois en 1976 (Borel JF 1976 ; Boitard C 1992). Son introduction dans la pratique clinique en 1983 a provoqué une grande révolution dans le domaine de la transplantation. La ciclosporine a permis d'accroître la survie des greffons rénaux de plus de 10% par rapport à l'AZA ; elle a été depuis universellement prescrite, du moins durant les premiers mois de greffe, à tous les transplantés rénaux (Abramowicz D 2000).

2. Le tacrolimus

Le tacrolimus, historiquement appelé FK506 ou Fujimycine ; appartient à la famille des macrolides (Billaud EM 2004). C'est un puissant immunosuppresseur, isolé d'un actinomycète, le Streptomyces tsukubaensis de la région Tsukuba au Japon (Goto T 1987). Son activité immunosuppressive est 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine (Pirsch JD 1997).

Le nom de la molécule est issu de l'endroit où cet organisme a été trouvé, soit Tsukuba ; de sa classe chimique, soit macrolide et de ses propriétés immunosuppressives (Crickx B 2000).

3. Structure chimique

La ciclosporine est formée de 11 résidus aminoacides disposés selon une structure cyclique (**Figure 2**). C'est une protéine très lipophile et très hydrophobe. Son poids moléculaire est de 1202 g/mol (Pubchem cyclosporin 2016).

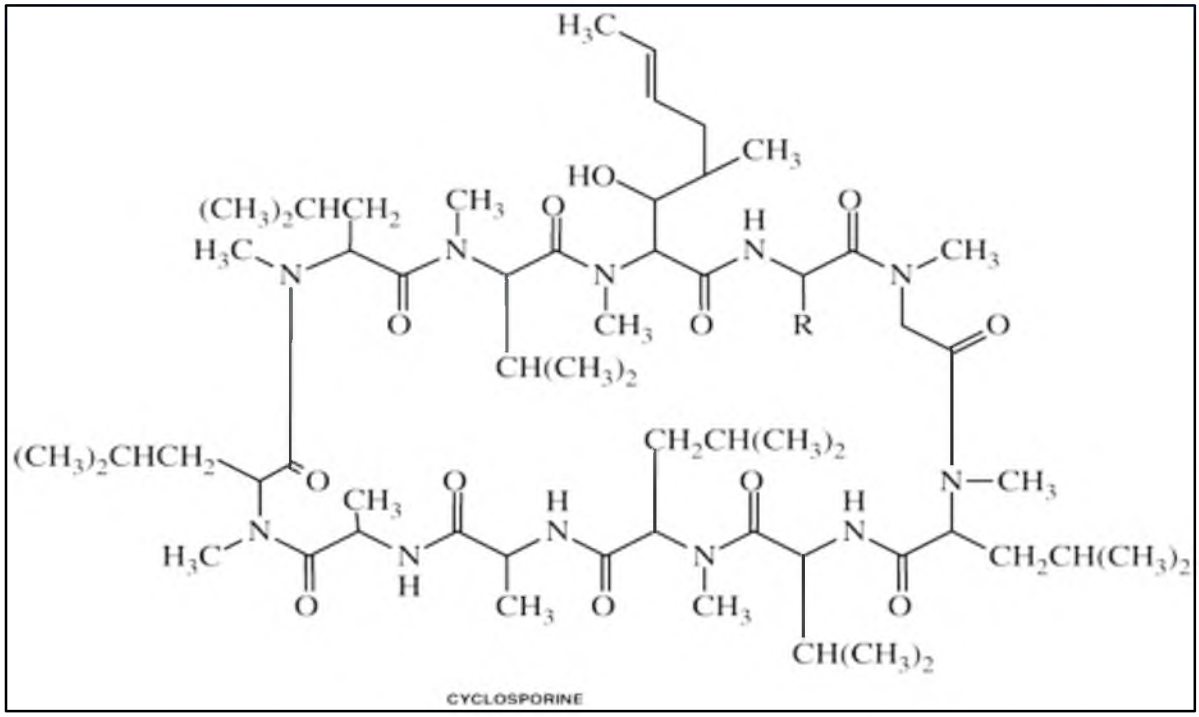


Figure 2. Structure chimique de la ciclosporine A (DrugBank, editor. Cyclosporine 2013)

Le tacrolimus possède une structure cyclique (**Figure 3**). Sa formule chimique est C44 H69 NO 12, H2O et sa masse molaire est de 804 daltons. C'est une molécule lipophile, très soluble dans le méthanol, le chloroforme, et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane (pubchem tacrolimus 2016).

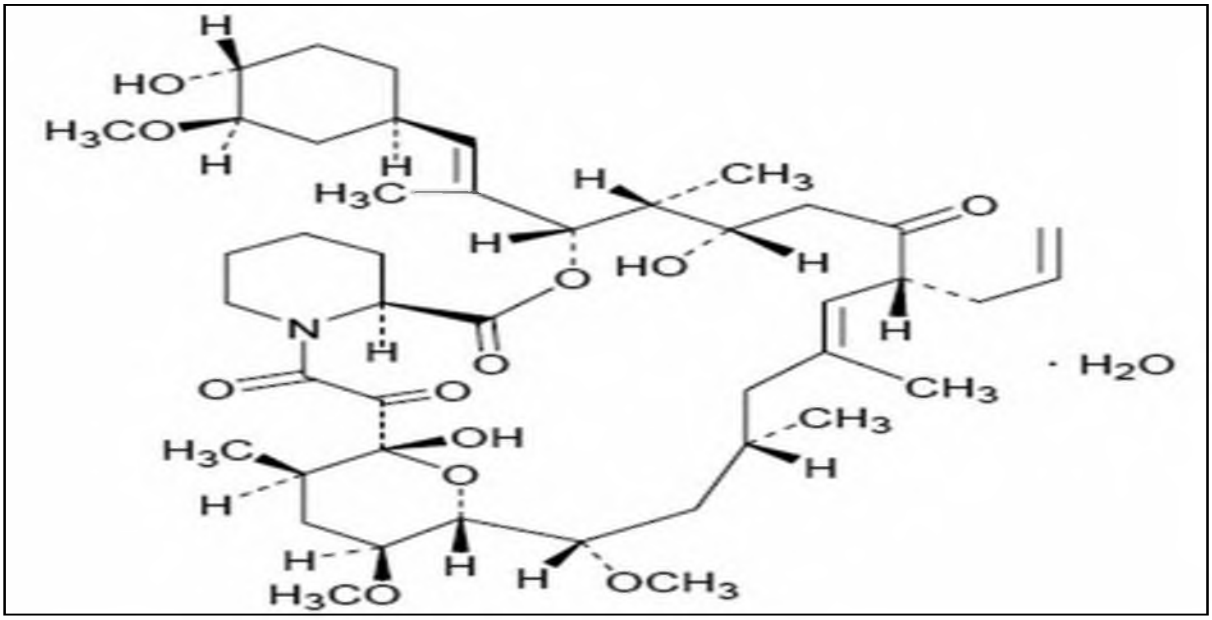


Figure 3. Structure chimique du tacrolimus (DrugBank, editor. Tacrolimus 2013)

4. Présentation et voie d'administration

Ces spécialités sont inscrites sur la liste I des médicaments et sont soumises à une prescription initiale hospitalière (Vidal édition 2016). Les principales formes galéniques sont représentées dans le **Tableau II**.

Tableau II. Anticalcineurines: Spécialités disponibles (Vidal édition 2016)

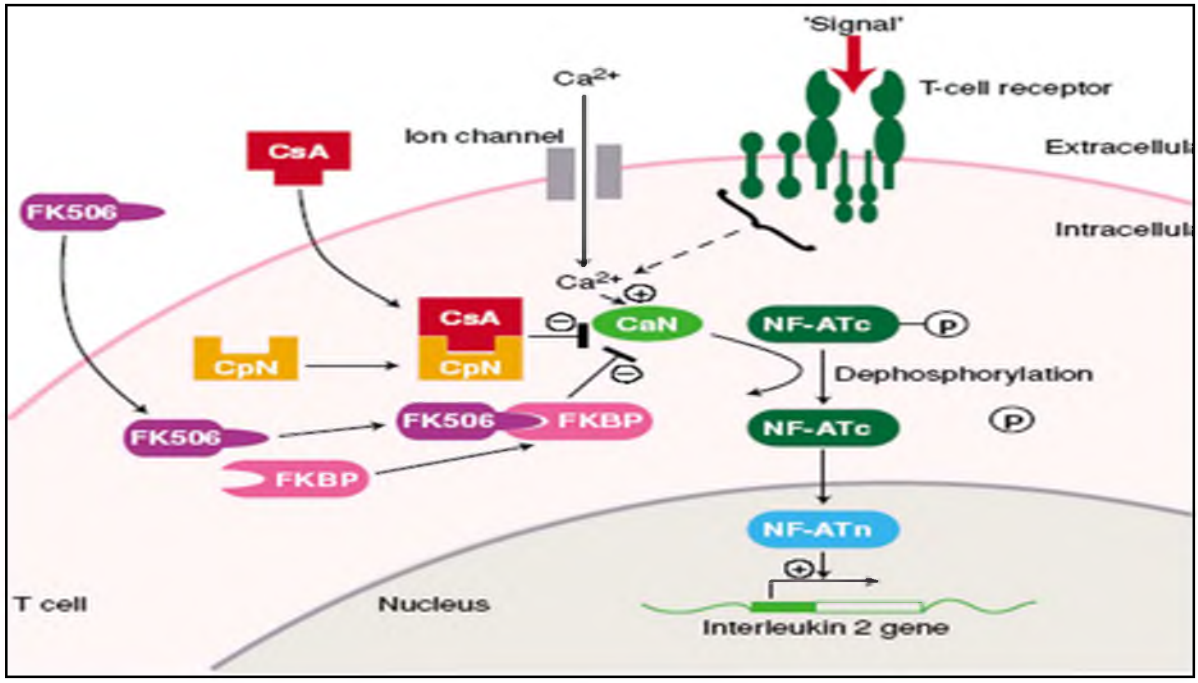
Classe thérapeutique	Principe actif	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Sandimmun® Neoral®	Solution buvable	100 mg
			Capsules	10 mg
				25 mg
				50 mg
				100 mg
			Solution injectable	50 mg/1ml
				250mg/5ml
		Ikervis® Restasis®	Collyre	1 mg/ml
				0.05%
	Tacrolimus	Prograf® Advagraf®	Gélules	0.5 mg
				1 mg
				2 mg
				5 mg
			Solution injectable	5mg/1ml
			Suspension buvable	0.2 mg
				1 mg
			Pommade	0,03 %
				0,1 %

La solution buvable et les capsules de ciclosporine (Néoral®) sont bioéquivalentes (Vidal édition 2016).

5. Mécanisme d'action

Les effets de ces agents découlent principalement de leur liaison à des récepteurs cytoplasmiques lymphocytaires (immunophilines), soit la cyclophiline pour la ciclosporine et la FKBP pour le tacrolimus **(Figure 4)**. Ces complexes vont inhiber la calcineurine, enzyme clé dans la cascade de signalisation intracellulaire activée lors de stimulation antigénique. Il en résulte un blocage de la déphosphorylation du NFAT, empêchant son entrée dans le noyau et la stimulation de la transcription du gène de l'IL-2. Il en découle une inhibition de la production de cette cytokine et de la stimulation de la prolifération des LT, principaux acteurs impliqués dans le mécanisme du rejet de greffe (Stepkowski S 2000 ; Denton MD 1999).

La calcineurine est présente principalement au niveau des lymphocytes, ce qui confère à ces molécules un effet immunosuppresseur assez spécifique malgré l'ubiquité du NFAT (Clipstone N 1992).



FK506 : Tacrolimus, CsA : Cyclosporine, CpN : Cyclophiline, CaN : Calcineurine

Figure 4. Mécanismes d'action de la ciclosporine et du tacrolimus (Stepkowski S 2000)

6. Pharmacocinétique

6.1. La ciclosporine

La pharmacocinétique de la forme Neoral® a été étudiée chez différentes populations. Les données issues des études de la formulation Sandimmun® sont largement extrapolables au Neoral®. Cependant, les deux formulations diffèrent par leur phase d'absorption (Fahr A 1993).

6.1.1. Absorption et biodisponibilité

La ciclosporine administrée per os dans sa formulation initiale en gélules est absorbée lentement et incomplètement principalement au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau du duodénum et du jéjunum (Drewe J 1992).

Le pic de la concentration sanguine de la ciclosporine survient en général 1.3 à 4 heures après administration orale (Kovarik JM 1993) avec une biodisponibilité de 30% en moyenne (Vonderscher J 1994). La faible absorption de la ciclosporine sous forme Sandimmun® pourrait être due, à la nécessité d'une quantité importante de sels biliaires présents dans le tube digestif (pour former des micelles avec la suspension) (Ducharme MP 1998). Par ailleurs, la prise d'aliments entraîne de fortes variations (augmentations ou diminutions) de l'absorption gastro-intestinale (Vonderscher J 1994). Une nouvelle formulation galénique sous forme de microémulsion (Neoral®) commercialisée en 1995 a été mise au point pour améliorer l'absorption digestive. La biodisponibilité de la microémulsion est supérieure à celle obtenue avec la formulation initiale en moyenne de 30% (Friman S 1996) et la concentration sanguine maximale est obtenue plus précocement (1 à 2 heures après la prise). De plus, l'absorption semble moins dépendante de la prise alimentaire donc moins variable (Noble S 1995). Les essais sur le volontaire sain et chez des greffés rénaux stabilisés ont montré une diminution des variabilités inter et intra individuelles des paramètres pharmacocinétiques avec la forme microémulsion (Kovarik JM 1993).

La variabilité de la biodisponibilité de la ciclosporine administrée per os est en partie attribuée aux différences inter-individuelles de l'activité de la P-gp (Lown KS 1997 ; Hu YF 2006). La ciclosporine est un substrat et un inhibiteur de la P-gp (Van Gelder T 2001). Cette protéine est largement distribuée dans l'organisme et notamment au niveau de l'épithélium intestinal (Saeki T 1993 ; Anglicheau D 2004). Elle agit comme une pompe transportant ses substrats du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Ces propriétés suggèrent que la P-gp puisse influencer l'absorption de la ciclosporine au niveau intestinal, mais également sa distribution dans l'organisme et son élimination.

Une variabilité inter-individuelle au niveau de l'expression ou de l'activité de la P-gp pourrait expliquer partiellement la très grande variabilité observée de biodisponibilité de la ciclosporine. D'autre part, la biodisponibilité incomplète de la ciclosporine pourrait être due à un important effet de premier passage hépatique et intestinal par les enzymes du cytochrome P450 3A. (Ducharme MP 1998).

Par ailleurs, la biodisponibilité de la ciclosporine semble augmenter avec le temps (Einollahi B 2012 ; Po Chang Lee 2013).

6.1.2. Distribution

La ciclosporine est distribuée largement à travers l'organisme, son volume de distribution se situe entre 3 et 5 l/kg d'après une estimation à partir des taux sanguins (Dunn CJ 2001). Dans le sang, elle est répartie entre 41-58% dans les érythrocytes, 4-9% dans les lymphocytes, 4-12% dans les granulocytes et 33-47% dans le plasma. Aux concentrations élevées, l'absorption par les érythrocytes et les leucocytes est saturée. Dans le plasma, la ciclosporine se fixe à environ 90-98% aux protéines, principalement aux lipoprotéines (85-90%) (Hong JC 2000 ; Mc Evoy 2003). Les autres protéines de liaison sont essentiellement l'albumine et les globulines. La fraction libre de ciclosporine est donc très faible et varie de manière importante selon les individus. La distribution sanguine de la ciclosporine dépend principalement de la concentration sanguine de ciclosporine, de la concentration en lipoprotéines (Urien S 1990), de l'hématocrite (Rosano TG 1985) et de la température corporelle (Urien S 1990).

La ciclosporine se distribue dans de nombreux tissus avec une accumulation dans les tissus riches en lipides comme le tissu adipeux, le foie et les ganglions lymphatiques. Des concentrations importantes de ciclosporine sont retrouvées également dans le pancréas, la rate, les reins, les poumons, la moelle osseuse et le cœur (Lensmeyer GL 1991).

6.1.3. Métabolisme de la ciclosporine

La ciclosporine est largement métabolisée au niveau de la paroi intestinale, du foie et du rein (Fahr A 1993). Au moins 30 métabolites, produits par hydroxylation, déméthylation ou cyclisation de la ciclosporine, ont été décrits (Christians U 1993) **(Figure 5)**. Les métabolites sont désignés par A pour ciclosporine A, puis M pour métabolite et finalement par un numéro indiquant l'acide aminé sur lequel se produit la modification. L'utilisation de 2 numéros indique une transformation similaire à deux emplacements.

Lorsque ni un n (qui désigne une N-déméthylation) ou un c (qui désigne une cyclisation) n'est indiqué, il s'agit d'une hydroxylation (Maurer G 1984 ; Copeland KR 1990 a ; Copeland KR 1990 b ; Copeland KR 1990 c ; Yatscoff RW 1991 ; Christians U 1991 a ; Christians U 1991 b). Les métabolites principaux rencontrés dans le sang sont l'AM 1, AM 4N et AM 9 qui comptent respectivement pour 70%, 21% et 7,5% de l'aire sous la courbe de la concentration sanguine (AUC) de la ciclosporine (Dunn CJ 2001).

Certains métabolites sont actifs, le principal est l'AM1 avec une activité immunosuppressive correspondant à 10-20% de celle de la ciclosporine, suivi de l'AM9 et de l'AM4N (Kapturczak MH 2004).

Il a été montré que l'augmentation des concentrations de l'AM1 et l'AM19 était liée à la néphrotoxicité (Wong SH 2001). Ce sont les enzymes du cytochrome p450 3A (CYP3A4 et CYP3A5) qui sont responsables de la formation des métabolites principaux de la ciclosporine (AM1, AM9, AM4N). La ciclosporine est métabolisée prioritairement par le CYP3A4. Seul le métabolite AM9 est produit par le CYP3A5. Par conséquent, la clairance métabolique totale de la ciclosporine est faiblement influencée par l'expression du CYP3A5 (Kronbach T 1988).

D'autres CYP seraient impliqués mais dans des voies secondaires et assez minoritaires (Christians U 1995).

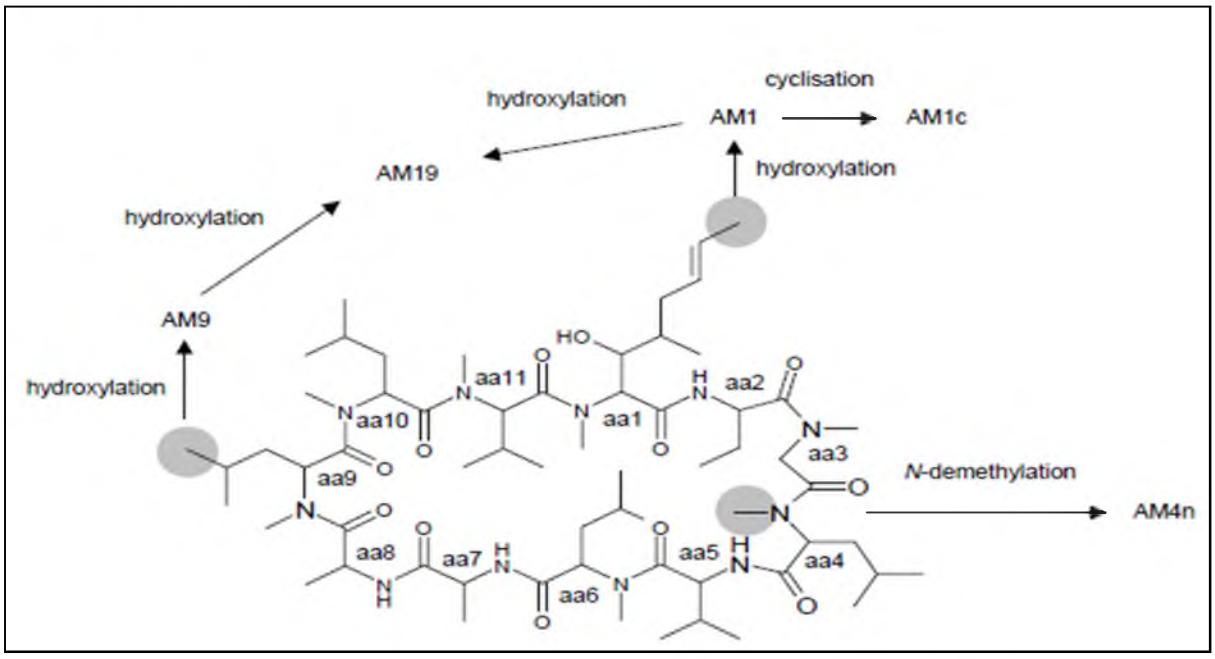


Figure 5. Principaux sites de métabolisation de la ciclosporine (Mégarbane B 2006).

6.1.4. Elimination

L'élimination de la ciclosporine est essentiellement biliaire. Plus de 90% des métabolites sont excrétés dans la bile et seulement 6% dans l'urine. On retrouve moins de 1% de forme inchangée dans la bile et dans les urines (Christians U 1995 ; Kelly P 2002). La ciclosporine traverse le placenta et est retrouvée dans le lait maternel (Dunn CJ 2001). La demi-vie de la ciclosporine se situe entre 5-18 h. Cette demi-vie relativement courte nécessite une prise biquotidienne (Wong SH 2001). L'état stable théorique est donc atteint en 1 jour à 4 jours (Vidal édition 2016). La ciclosporine n'est pas dialysable (Mégarbane B 2006).

6.2. Le tacrolimus

6.2.1. Absorption et biodisponibilité

L'absorption du tacrolimus se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est rapide mais incomplète et très variable (Jain AB 1993). Sa vitesse et son taux d'absorption peuvent considérablement être diminués par la présence d'aliments, notamment par la présence d'un repas riche en graisse (Sewing KF 1994 ; Trull AK 1998). La concentration sanguine maximale est atteinte après environ 1,5 h (0,5-4h) (Undre NA 1999 ; Wong SH 2001). Le métabolisme intestinal par les isoenzymes du cytochrome P450-3A gastrointestinal et le transport par la P-gp contribuent à la grande variabilité dans la vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus (Zhang Y 2001).

La biodisponibilité par voie orale est faible, en moyenne de 17 à 22% ; elle varie en fonction du niveau d'expression de la P-gp et des isoenzymes du cytochrome P450-3A chez le patient (Christians U 2002 ; Masuda S 2000 ; Anglicheau D 2003). La biodisponibilité du tacrolimus est également modifiée en cas d'association avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp et des isoenzymes du cytochrome P450-3A (Hesselink DA 2003). Une altération hépatique entraine une augmentation de la biodisponibilité orale (Sam WJ2 000 ; Jain AB 1990). Une diarrhée persistante chez le patient entraîne une augmentation de la biodisponibilité (probablement par altération de l'activité de la P-gp et/ou des isoenzymes du cytochrome P450-3A intestinaux) (Lemahieu W 2005 ; Maezono S 2005). La cinétique reste linéaire pour des posologies variant de 0,1 à 0,2 mg/kg (Hugues ML 1996).

6.2.2. Distribution

Le tacrolimus est un produit hautement lipophile avec un volume de distribution apparent élevé d'environ 2,5 l/kg, d'après une estimation à partir des taux sanguins (Regazzi MB 1999).

A cause de la grande lipophilie de la molécule, les concentrations dans le poumon, la rate, le cœur, le rein et le pancréas après équilibre de distribution sont nettement supérieures aux concentrations plasmatiques, indiquant ainsi une grande affinité tissulaire (Peters DH 1993). Le tacrolimus passe également la barrière placentaire et dans le lait (Scott LJ 2003). Dans le sang, 92-98% du tacrolimus est lié aux érythrocytes. Cependant, cette répartition dépend de sa concentration, de la température et de l'hématocrite (Trull AK 1998 ; Wong SH 2001). La fraction plasmatique est fortement liée (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à l'alfa-1-glycoprotéine acide (Kapturczak MH 2004).

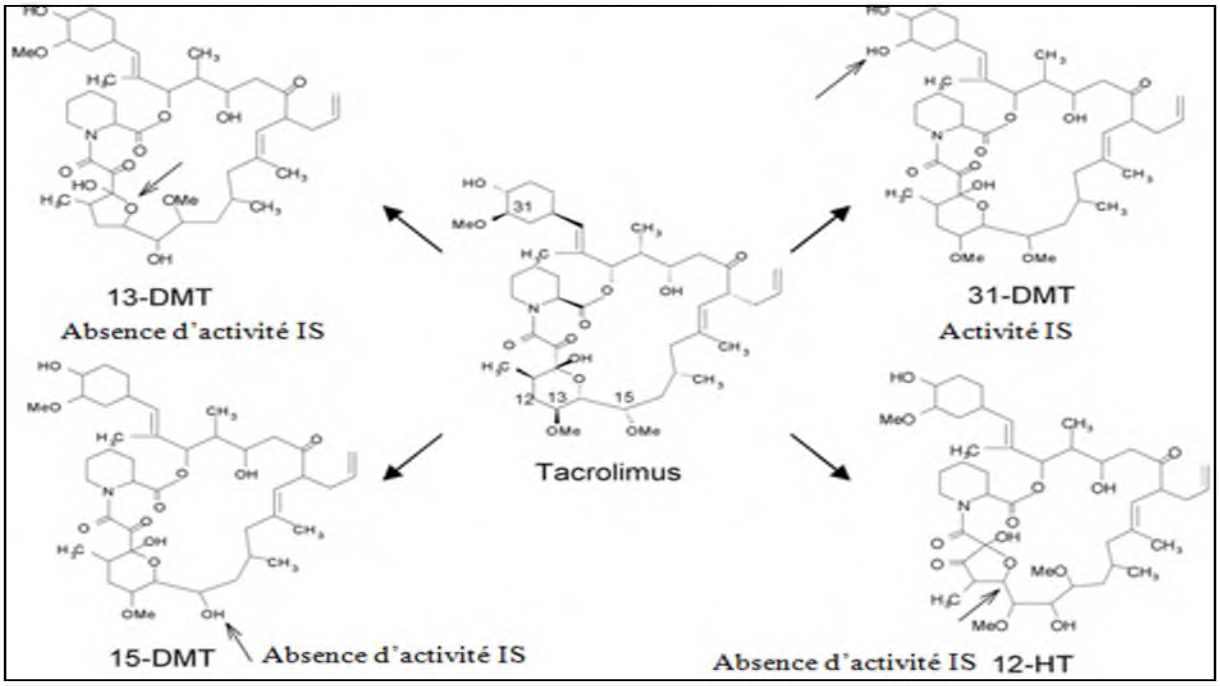
6.2.3. Métabolisme

Le tacrolimus systémique est métabolisé à plus de 99 %, principalement par les CYP 3A4/5. Au niveau intestinal, il a été estimé que ces isoenzymes sont responsables d'une métabolisation présystémique d'environ 50% de la dose (Undre NA 1999). Le tacrolimus subit des réactions d'O-déméthylation, d'hydroxylation et/ou des réactions d'oxydation métabolique (Christians U 2002). Plusieurs métabolites ont été identifiés, mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus (31-O-déméthyl-tacrolimus (M-II)), les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible, voire nulle. (Christians U 1991c, IwasakiK 1993 et 1995) **(Figure 6)**. Le 13-O-déméthyl-tacrolimus (M-I) est le métabolite majoritaire, retrouvé au niveau sanguin (Venkataramanan R 1995) et produit in vitro à partir d'incubations microsomales (Vincent SH 1992). Le M-II étant un métabolite sanguin minoritaire, il est raisonnable de penser que les métabolites ne participent que très accessoirement à l'activité thérapeutique (Christians U 2002).

Une étude a évalué, sur une cohorte de 53 patients transplantés, la concentration respective des différents métabolites par rapport à la concentration sanguine en tacrolimus. Alors que la concentration en tacrolimus est en moyenne de 7.2 ng/ml, elle est de 0.8 ng/ml pour M-I, 0.4 ng/ml pour le 15-O-déméthyl-tacrolimus (M-III), et de 0.2 ng/ml pour M-II. La concentration en métabolites représente en moyenne 17% (4%-52%) de la concentration sanguine en tacrolimus (Dubbelboer IR 2012).

Une étude comparant in vitro les activités des CYP 3A4 et 3A5 et étudiant celles d'une banque de microsomes hépatiques humains immunoquantifiés, a mis en évidence une activité de formation du 13-O-déméthyl-tacrolimus supérieure pour le CYP3A5 que pour le CYP3A4 avec une contribution de cette isoforme à la déméthylation du tacrolimus variant de 1,5 à 40% selon les individus (Kamdem LK 2005). Ceci explique les différences d'exposition au

tacrolimus en fonction du statut génétique *3A5* observées par de nombreuses équipes (Haufroid V 2004; Tsuchiya N 2004; Macphee IA 2005).



IS : effet immunosuppresseur connu des métabolites

Figure 6. Principaux métabolites du tacrolimus (Dai Y 2006)

6.2.4. Elimination

Les métabolites étant excrétés majoritairement par la bile (> 95%) avec moins de 2% retrouvés dans l'urine, l'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique du tacrolimus (Trull AK 1998 ; Wong SH 2001). La demi-vie d'élimination du tacrolimus est de 12-15 h en moyenne, ce qui requiert une prise du médicament deux fois par jour. Des temps de demi-vie plus élevés ont également été observés (Venkataramanan R 1995 ; Wallemacq PE 2001).

La clairance corporelle totale présente une forte variabilité inter-individuelle. Elle est en moyenne de 30 ml/min/kg. Elle augmente considérablement chez les transplantés rénaux. Des facteurs tels que de faibles taux d'hématocrite et de protéines, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus, ainsi qu'une induction du métabolisme par les corticoïdes, sont considérés comme responsables de l'augmentation des taux de clairance observés après transplantation (Vidal édition 2016). Généralement, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 4 jours (Vidal édition 2016). Le tacrolimus n'est pas dialysable (Hugues ML 1996).

7. Effets indésirables

Le spectre d'effets indésirables de la ciclosporine est assez proche de celui du tacrolimus (**Tableau III**). On retrouve une néphrotoxicité dose-dépendante qui peut provoquer une insuffisance rénale aiguë et réversible après réduction de la dose ou une insuffisance rénale chronique progressive. (Ader JL 1998 ; Nankivell BJ 2004).

La néphrotoxicité aiguë s'explique principalement par une vasoconstriction marquée des artérioles afférentes, ce qui entraîne une réduction du flux sanguin rénal et une diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG) se manifestant par une augmentation de la créatininémie et de l'urémie. La néphrotoxicité chronique fait suite à une exposition prolongée aux inhibiteurs de la calcineurine et les lésions qui y sont reliées sont irréversibles (Naesens M 2009 ; Nankivell BJ 2003). Ces lésions sont histologiquement caractérisées par une hyalinose artériolaire et une fibrose interstitielle (Solez K 1998).

Des troubles neurologiques, également dose-dépendants, peuvent survenir le plus souvent en début de traitement. Ils sont caractérisés par des tremblements des extrémités, des paresthésies et parfois même des convulsions. Ils peuvent être améliorés par une diminution de la dose (Bechstein WO 2000 ; Lier F 2002 ; Charfi R 2015). L'hypomagnésémie peut exacerber l'expression de ces troubles (Eidelman BH 1991).

Le risque diabétogène du tacrolimus est plus élevé que celui de la ciclosporine (Anglicheau D 2007 ; Liu JY 2016). La survenue d'un diabète de novo se définit comme la nécessité d'administrer de l'insuline et/ou de suivre un traitement par antidiabétiques oraux pendant au moins 1 mois. Notons qu'environ 50 % des patients présentant un diabète de novo requièrent toujours un traitement à 1 an, ce qui laisse présumer du caractère irréversible de cette complication (Weir MR 1999).

En termes de pronostic, la survenue d'un diabète post- transplantation affecte la fonction du greffon ainsi que sa survie et celle du patient (Davidson J 2003). Il constitue un facteur de risque de complication cardiovasculaire (Cosio FG 2005). Néanmoins, un diagnostic précoce d'une intolérance au glucose et un suivi régulier en post-transplantation permet de minimiser ces risques (Lida S 2010).

La prise des inhibiteurs de la calcineurine peut également provoquer l'apparition d'une hypertension artérielle ou encore d'une hyperlipidémie, mais ces événements sont plus fréquents chez les patients sous ciclosporine (Robert N 2010 ; Margreiter R 2002). Notons que la conversion au tacrolimus des patients ayant présenté une hypercholestérolémie sous ciclosporine permet très souvent de corriger ce trouble (Mc Cune TR 1998).

Des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une hépatotoxicité sont également rapportés (Ochiai T 1995 ; Fisher A 1995).

Un traitement par inhibiteurs de la calcineurine comme tous les immunosuppresseurs peut augmenter le risque infectieux ou entraîner l'apparition d'un lymphome. Dans une étude publiée en 2004, et ayant porté sur l'analyse de plus de 200 000 patients transplantés suivis sur une période de 10 ans, il a été montré que le risque de développer un lymphome était 11,8 fois supérieur chez un patient transplanté que dans la population générale (Opelz G 2004).

La ciclosporine peut entrainer une hyperplasie gingivale, qui peut être prévenue par une bonne hygiène bucco- dentaire (Brunet L 1996).

Les effets indésirables sont doses dépendants et un STP est nécessaire (Milicevic M 2007, Hugues ML 1996).

Tableau III. Principaux effets indésirables des anticalcineurines (Milicevic M 2007, Hugues ML 1996).

Effet indésirable	Ciclosporine	Tacrolimus
Hypertension	++	+
Hyperglycémie	+	++
Anémie	+	-
Insuffisance rénale	++	++
Hyperlipidémie	++	+
Hyperkaliémie	+++	+++
Symptômes gastro-intestinaux	-	+
Tremblements	±	+
Hirsutisme	+	-
Hyperplasie gingivale	+	-
Alopécie	-	+
Ostéoporose	±	±
Néoplasie	+	+
Hyperuricémie	+	-
Hypomagnésémie	+	+
Infection	+	+

- : absence d'effet ; + : effet présent.

8. Indications- posologies

La ciclosporine et le tacrolimus sont principalement utilisés dans le cadre de greffe ou de transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH). D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du VIDAL® 2016, le tacrolimus et la ciclosporine peuvent être indiqués dans les greffes d'organe (foie, reins et cœur) dans les situations suivantes :

- Prévention du rejet du greffon.

-Traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.

La ciclosporine est indiquée aussi dans les situations suivantes :

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques : (Prévention du rejet après greffe, Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)).

- Le traitement de deuxième intention des syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes ou hyalinoses segmentaires et focales primitives. La ciclosporine peut être prescrite pour induire et maintenir une rémission ou pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le plus souvent la réduction ou la suppression de la corticothérapie.

- Les formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).

- Les formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou photochimiothérapie).

- Les formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate.

- Les uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères, menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie.

- Le traitement des aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse.

Les posologies doivent être adaptées sur la base du dosage régulier des concentrations sanguines de ciclosporine, du rapport efficacité/tolérance et des coprescriptions à risque d'interactions médicamenteuses.

9. Interactions des anticalcineurines

Etant métabolisés par les enzymes du CYP3A, l'utilisation concomitante de médicaments ou de produits à base de plantes connus comme étant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A peut modifier le métabolisme de ces médicaments et donc augmenter ou diminuer les concentrations sanguines **(Annexe I).**

Il est donc recommandé de surveiller les concentrations sanguines de ciclosporine et de tacrolimus lors de toute administration de substances pouvant modifier le métabolisme par le CYP3A et d'adapter la posologie de ces médicaments de manière à maintenir une exposition constante à ceux-ci.

La ciclosporine et le tacrolimus sont des substrats de la P-gp. La ciclosporine est également un inhibiteur de la P-gp. Les médicaments interagissant avec cette protéine peuvent influencer la pharmacocinétique de ces médicaments en modifiant leur biodisponibilité (Mégarbane B 2006) **(Annexe I).**

9.1.Les médicaments à l'origine d'une interaction pharmacocinétique

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

L'inhibition enzymatique est un processus rapide (24 heures) qui débute dès que l'inhibiteur a atteint une concentration critique. Les conséquences de l'interaction apparaissent dans les trois à cinq jours suivant l'introduction de l'inhibiteur. La disparition de l'inhibition survient dès l'élimination de l'inhibiteur et dépend de sa demi-vie.

Dans la mesure du possible, la posologie de ciclosporine ou de tacrolimus doit être adaptée avant l'introduction de l'inhibiteur enzymatique. En pratique, il est conseillé de diminuer d'emblée la dose de moitié, de contrôler la concentration sanguine à deux jours, puis de réadapter. De même, à l'arrêt de l'inhibiteur, il est conseillé de doubler la dose, de contrôler la concentration à 2 jours, puis de réadapter (Mégarbane B 2006).

- Par induction du métabolisme hépatique et donc baisse des concentrations sériques.

L'induction enzymatique est un processus progressif. Il faut attendre quelques jours à quelques semaines pour que la synthèse des enzymes hépatiques soit stimulée et que les concentrations sanguines du médicament cible soient diminuées. Selon l'inducteur, le premier effet détectable débute à 3 jours à 7 jours et l'effet maximal est atteint en 2 à 3 semaines.

L'induction enzymatique disparaît aussi progressivement en 2 à 4 semaines, selon la vitesse d'élimination de l'inducteur, la durée de vie des enzymes induites et la normalisation des concentrations sanguines du médicament cible (Lin JH 1998, Whitlock JP 1995).

9.2.Les médicaments à l'origine d'une interaction pharmacodynamique

Il s'agit principalement d'une addition d'effets indésirables **(Annexe II).**

10. Usage des anticalcineurines chez la femme enceinte et la femme qui allaite

10.1. Grossesse

Si la ciclosporine ou le tacrolimus est nécessaire à la mère, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration. Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite.

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (Lecrat 2017).

10.2. Allaitement

La quantité de ciclosporine ou de tacrolimus ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) moins de 1% de la dose maternelle prise par voie orale et ils sont indétectables dans le sang d'enfants allaités. Aucun évènement particulier n'a été rapporté, à ce jour chez des enfants allaités de mère traitée par inhibiteurs de la calcineurine. Au vu de ces données l'allaitement peut être envisagé (Lecrat 2017).

11. Suivi thérapeutique des anticalcineurines

La société française de pharmacologie propose de définir le STP, traduction du terme anglo-saxon «Therapeutic Drug Monitoring » (TDM), comme l'activité qui consiste à doser les concentrations sanguines d'un médicament et à les interpréter, en fonction du terrain, pour ajuster la dose administrée à chaque individu. (Marquet P 2004).

Pour être éligible au titre du STP un médicament doit, au préalable, répondre à plusieurs critères (Marquet P 2004) :

- Une bonne corrélation entre concentration sanguine et effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique), meilleure que la relation dose – effet.
- Une importante variabilité inter-individuelle de la relation dose administrée concentration sanguine.

- Une zone thérapeutique étroite.
- Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure directe de l'effet.
- Une ou, au mieux, plusieurs méthodes analytiques permettant son dosage dans les milieux biologiques.

Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la calcineurine répondent aux critères d'éligibilité au STP. En effet, la ciclosporine et le tacrolimus ont un intervalle thérapeutique étroit et présentent une importante variabilité pharmacocinétique, inter et intra- individuelle (Utecht KN 2006). Du fait de l'importance de maintenir un équilibre entre un sous-dosage et un surdosage, le STP est indispensable (Jusko WJ 1995 ; de Mare-Bredemeijer EL 2012). Les mesures de leurs concentrations dans le sang total sont en effet utilisées en routine clinique depuis de nombreuses années (depuis le début des années 1980 pour la ciclosporine) (Citterio F 2004). Cet outil a été accepté comme étant indispensable à la prise en charge des patients transplantés et a contribué à l'augmentation de leur durée de vie (Kahan BD 2002 ; Blanchet B 2008).

11.1. La ciclosporine

Au cours des premières années suivant la commercialisation de la ciclosporine, le STP a reposé sur la mesure de la concentration résiduelle (C0). Cette mesure est classiquement effectuée le matin, 12 heures après la prise vespérale de ciclosporine et juste avant la prise matinale.Au début des années 80, plusieurs études ont montré l'intérêt de C0 (Kahan BD 1984 ; Kahan BD 1985 ; Rogerson ME 1986) ; mais des études ultérieures rapportèrent une faible corrélation entre C0 et devenir clinique du patient, ainsi qu'une faible corrélation entre C0 et l'exposition au médicament mesurée par l'AUC (Grevel J 1989 ; Tsunoda SM 1996).

L'AUC 0-12 est l'indice permettant d'évaluer le plus globalement l'exposition à la ciclosporine entre deux administrations (Oellerich M 1995). Une relation entre AUC0-12 et devenir clinique du patient a été retrouvée dans plusieurs études (Lindholm A 1993 ; Schroeder TJ 1994; Mahalati K 1999; Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group 2001).

L'estimation de l'AUC 0-12 nécessite, classiquement, de multiplier les prélèvements sanguins au cours des 12 heures suivant la prise matinale du médicament. Cette multiplication des prélèvements entre deux administrations, constitue une contrainte pour le patient et le personnel soignant et limite son usage en pratique.

La notion d'aire sous la courbe abrégée (AUC 0-4) est alors apparue. Ce nouveau concept, se base essentiellement sur des travaux ayant montré que la variabilité de la pharmacocinétique de la ciclosporine serait, dans sa plus grande part, imputable aux variations observées au cours des quatre premières heures suivant l'administration (Johnston A 2000).

D'autre part, une bonne corrélation entre AUC 0-4 et AUC 0-12 ansi que AUC 0-4 et risque de rejet aigu au cours des 3 premiers mois suivant la greffe a été retrouvée (Keown PA 1996 ; Mahalati K 1999).

Même si cette AUC courte rend cette approche plus facile, elle ne peut être réalisée en clinique. La concentration mesurée 2 heures après la prise (C2) a été choisie car elle présente la meilleure corrélation avec l'AUC 0-4 (Keown P 1996).

Il a été montré que l'inhibition de la libération d'IL-2 par les cellules T était maximale 2 heures après la prise de ciclosporine et que 70 à 96 % de l'inhibition était atteints à ce moment-là (Halloran PF 1999; Sindhi R 2000). Ces arguments pharmacologiques tendent à faire penser que la mesure du C2 est un bon indice d'effet du médicament (Karamperis N 2005).

Selon l'étude prospective Monitoring of 2-hour absorption in renal transplantation (MO2ART), un suivi systématique par la C2 chez les patients transplantés rénaux dans la période précoce suivant la greffe permet d'obtenir une incidence faible de rejets aigus (Thervet E 2003 a).

D'autres études ont montré la supériorité d'un suivi sur la base du C2 par rapport à la C0 chez le transplanté rénal adulte ou enfant (Cole E 2003 ; Trompeter R 2003 ; Jorga A 2004 ; Masuda S 2006 ; Schiff J 2007).

Le groupe Consensus on Neoral : Expert Review in Transplantation (CONCERT) a publié la première conférence de consensus portant sur l'utilisation de la C2 (Levy G 2002). Le prélèvement sanguin doit être effectué dans une fenêtre de 15 minutes autour de la deuxième heure.

Le principal inconvénient du suivi thérapeutique par la C2 est la précision du temps de prélèvement (Thervet E 2011).

Par ailleurs, *Knight et Morris* ont conduit une revue systématique des études portant sur le bénéfice clinique d'un suivi par la C2 (Knight SR 2007). Les auteurs ont identifié 29 études, dont dix avaient une méthodologie adéquate (contrôlée et randomisée). A la période initiale après la transplantation, l'utilisation de la C2 par rapport à la C0 est associée à une augmentation de 50 % en moyenne de la dose de ciclosporine utilisée.

Elle n'était pas associée à une diminution significative de l'incidence de rejet aigu, mais ne s'accompagnait pas non plus d'une dégradation significative de la fonction rénale. Les résultats chez les patients en situation stable sont encore plus rares. Une seule étude portant sur 70 patients a été réalisée pour comparer après trois mois, un suivi par la C2 et un suivi par la C0 (Glanville AR 2006).

Les incidences de rejet aigu et de néphrotoxicité étaient identiques dans les deux groupes. *Rodrigo et coll.* n'ont pas identifié une différence significative entre la corrélation C0/C2 et le risque de survenue d'effets indésirables (Rodrigo E 2009), dans le même ordre d'idée, Hosseini et coll. n'ont pas identifié une corrélation entre C0/C2 et dyslipidémie chez le patient transplanté rénal (Hosseini M 2013).

En conclusion, il existe des arguments théoriques pour la supériorité du suivi par la C2, mais il n'existe pas de preuve probante de sa supériorité en clinique (Thervet E 2008 ; 2011).

Facilement utilisable en routine et fortement ancrée dans les habitudes des cliniciens, la mesure de C0 reste un index largement utilisé pour l'adaptation de posologie de la ciclosporine chez les transplantés (Büchler M 2006 ; Cole E 2002).

Cependant, les valeurs cibles de la C0 ont souvent été définies de façon arbitraire ou approximative et il existe une grande variation de concentrations cibles selon les centres de transplantation rénale (Mohammadpour N 2011). Les valeurs cibles de la C0 décrites dans la littérature dépendent aussi du délai après transplantation et du traitement immunosuppresseur associé (monothérapie, association avec le MMF, l'AZA ou l'inhibiteur de la mTOR, utilisation d'une induction biologique, etc.) **(Tableau IV).** Les recommandations sont à prendre avec précaution car aucune étude prospective comparant deux concentrations cibles de la C0 sur l'incidence du rejet aigu n'est disponible (Thervet E 2011).

Il est recommandé de procéder à un dosage sanguin 1-2 jours après la transplantation, puis 2-3 fois par semaine pendant les 3-6 premiers mois jusqu'à stabilisation du patient. La mesure des concentrations sanguines peut ensuite être espacée de plusieurs mois, en l'absence de modification de la posologie, des traitements concomitants ou de l'état clinique du patient (Wong SH 2001).

Une étude chronopharmacologique a montré que les concentrations de la ciclosporine ainsi que l'aire sous la courbe sont plus élevés le matin du fait de la diminution de la clairance de ce médicament le soir et recommande de ce faite de monitorer la ciclosporine plutôt le matin (Baraldo M 2006).

Tableau IV. Zone thérapeutique de la concentration C0/C2 de la ciclosporine en fonction de l'indication (Vari CE 2012)

Type de transplantation	Valeurs cibles		Observations
	C0 (ng/ml)	C2 (mg/l)	
Rénale	200-400	1.4-2	15 jours post-transplantation
	125-275	1.2-1.8	2-3 mois post-transplantation (bonne fonction rénale)
	100-125		2-3 mois post-transplantation (fonction rénale faible)
	100-150	0.7 -1	6 mois – 1 an post-transplantation
	75-150		> 1 an post-transplantation
Hépatique	250-350	0.8-1.2	6 premiers mois
	100-200	0.6 -1*	6 mois – 1 an post-transplantation
Cardiaque	250-350		Initialement
	100-200	0.3-0.6	6 mois – 1 an post-transplantation

*D'autres auteurs suggèrent d'autres cibles: deux gammes thérapeutiques ont été proposées C2 haut (0,7 à 1 mg / l) et C2 réduit (0,3 à 0,6 mg / l) avec C0 de 100-200 ng / ml.

11.2. Le tacrolimus

Le dosage de la C0 du tacrolimus est la pratique la plus courante. Plusieurs études montrent une bonne corrélation entre cette concentration et l'AUC (Venkataramanan R 1995; Böttiger Y 1999; Mahalati K 2000; Braun F2001 ; Kahan BD 2002 ; Kapturczak MH 2004 ; Oellerich M 2006 ; Wallemacq P 2009).

Les valeurs cibles de la C0 décrites dans la littérature dépendent du délai post-transplantation et du traitement immunosuppresseur associé **(Tableau V).**

Par ailleurs, les concentrations résiduelles élevées peuvent être responsables de survenue d'effets indésirables tels la néphrotoxicité ou la neurotoxicité et les concentrations résiduelles basses d'un risque de rejet (Christians U 2002).

Tableau V. Zones thérapeutiques de la concentration résiduelle C0 (ng/ml) du tacrolimus en transplantation rénale (Wallemaq P 2009)

Temps (Mn)	Sans induction	Ac IL-2R	Ac polyclonaux /HRI	MMF/stéroides minimisés	mTOR Inhibiteurs
	Trithérapie				
0–3	10–15	3–7	5–10/10–15	10–15	3–7
3–12	5–15	3–7	5–10/10–15	8–12	3–7
>12	5–10	3–7	5–10/8–12	5–10	3–7

Mn : délai (n mois) après transplantation.

Une méta-analyse menée sur 64 études en transplantation hépatique a permis de conclure qu'une cible de 6 à 10 ng/ml dès la post-transplantation immédiate n'entrainait pas plus de rejet et permettait de réduire la toxicité rénale à un an du tacrolimus chez le transplanté hépatique (Rodríguez-Perálvarez M 2012).

12. Techniques de dosage des anticalcineurines

Du fait de l'importante distribution de ces molécules dans les érythrocytes, le dosage des inhibiteurs de la calcineurine est réalisé sur sang total par différentes techniques analytiques. On distingue:

- Les techniques chromatographiques couplées à un détecteur spécifique.
- Les techniques immunologiques :
    - Immuno-polarisation de fluorescence (fluorescence polarizationimmuno-assay technique: FPIA).
    - Dosage Immuno-enzymatique (enzyme multiplied immuno-assay Technique: EMIT et Cloned Enzyme donor immuno-assay: CEDIA).
    - Affinity-column-mediated immunoassay (ACMIA).
    - Radio ImmunoAssay (RIA) (Marquet P 2004).

Chapitre III : Pharmacogénétique du tacrolimus et de la ciclosporine

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse aux xénobiotiques. Les études pharmacogénétiques étudient l'effet de la variabilité génétique sur la réponse aux médicaments dans un but d'optimiser le traitement médicamenteux et de minimiser les événements indésirables. La génétique pourrait être impliquée dans 20-95% de la variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité et des effets des médicaments (Evans WE 2003). Ceci pourrait expliquer la variabilité pharmacocinétique observée avec les inhibiteurs de la calcineurine et contribuer à individualiser de manière prédictive les posologies permettant ainsi d'atteindre les concentrations cibles précocement (Haufroid V 2015).

L'association génétique avec la pharmacocinétique du tacrolimus et de la ciclosporine, tels que la dose, la concentration et le ratio dose/concentration de ces derniers ont été largement étudiés. Ils impliquent la plupart du temps les polymorphismes affectant les enzymes métabolisant (principalement CYP3A4 et CYP3A5) et les transporteurs (Pg-P), qui ont largement contribué à la grande variabilité observée dans les paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments (Pallet N 2012) **(Figure 7).**

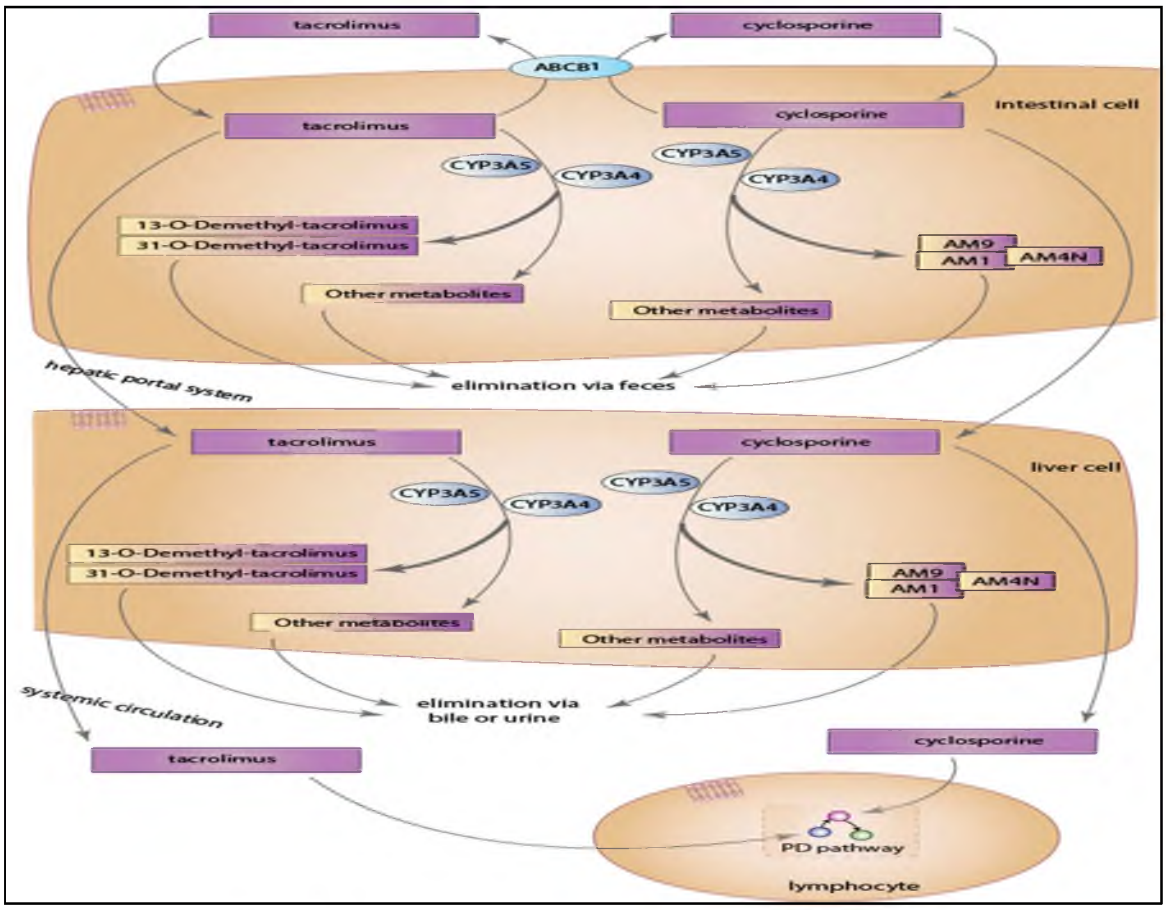


Figure 7. Schéma général de la prise en charge du tacrolimus et de la ciclosporine par P-gp et CYP3A4/5 (Pharmgkb 2018)

1. Polymorphisme génetique

Un individu porte deux allèles d'un même gène, identique ou différent, définissant l'état constitutionnel du gêne. Ces gènes peuvent présenter des variations de deux types : les polymorphismes de répétition et ceux atteignant un seul nucléotide.

Les polymorphismes affectant un seul nucléotide (single nucléotide polymorphisme ou SNP) consistent en des variations de base dans un nucléotide l'une remplaçant l'autre ; ceci peut être à l' origine d'une délétion totale ou partielle du gène aboutissant à un défaut de fonction et des amplifications aboutissant à des gains de fonction. Par conséquent, la fonction de la protéine peut augmenter ou diminuer.

Dans la définition du polymorphisme génétique, s'ajoute une notion de fréquence, l'allèle le moins fréquent devant être présent au moins 1% dans la population (Wilkinson GR 2005).

2. Cytochrome P450

La famille des CYP P450 est composée de plus de 50 isoenzymes responsables du métabolisme oxydatif de nombreux composés endogènes et xénobiotiques (Evans WE 2003 ; Zhou SF 2009). Les CYP3A, représentent 40% des CYP P450 présents dans le foie humain et 82% de ceux présents au niveau intestinal (Shimada T 1996). La sous-famille CYP3A humain est l'une des plus polyvalente des systèmes de biotransformation qui facilitent l'élimination des médicaments (37% des 200 médicaments les plus fréquemment prescrits) (Zanger UM 2008 ; Zanger UM 2013).

Ce sont les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 qui sont responsable de la majeure partie du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus (Kronbach T 1988 ; Karanam BV 1994).

Le CYP3A5 semble plus impliqué dans le métabolisme du tacrolimus que la ciclosporine dont le métabolisme est catalysé plutôt par le CYP3A4 (Kamdem LK 2005). Le CYP3A5 a la particularité de n'être exprimé que chez une partie des individus en raison d'un polymorphisme génétique. Lorsqu'il est exprimé, il contribue à l'activité totale des CYP3A mais de façon variable suivant le tissu.

Au niveau hépatique et intestinal, le CYP3A4 resterait l'isoenzyme la plus importante en termes d'expression et d'activité. Dans le rein, c'est l'isoenzyme CYP3A5 qui serait majoritaire (Haehner BD 1996). Il existe une grande variabilité interindividuelle dans l'activité des CYP3A intestinaux et hépatiques responsables de la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine (Kolars JC 1991).

Du fait de la prédominance d'expression du CYP3A5 dans les reins, des variations d'activité du CYP3A5 en fonction du génotype du donneur, pourraient influencer l'accumulation in situ de la ciclosporine ou du tacrolimus, et donc la néphrotoxicité de ces médicaments (Kuypers DR 2007).

2.1.Polymorphisme génétique du gène *CYP 3A5*

Le CYP3A5 est localisé au niveau de l'intestin grêle, du foie et du rein. Au moins 11 allèles ont été identifiés. Le polymorphisme le plus étudié est la substitution d'une base adénosine par une base guanine en position 6986 (*6986A>G*) au niveau de l'intron 3 du gène *CYP3A5* appelé *CYP3A5*3* (Kuehl P 2001). La nomenclature considère l'allèle *CYP3A5*1* comme sauvage, et l'allèle *CYP3A5*3* comme le variant muté, la fréquence de l'allèle *CYP3A5*1* est plus faible. La fréquence de ce dernier est fortement dépendante de l'origine ethnique, variant de 5 à 15% chez les caucasiens et à 45- 75% chez les Afro-Américains (Xie HG 2004). Les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* à l'état hétérozygote ou homozygote expriment fortement la protéine CYP3A5, et sont qualifiés de patients «fonctionnels» ou «exprimant CYP3A5». Au contraire, les patients homozygotes *CYP3A5*3/*3* n'expriment que très peu ou pas la protéine CYP3A5. En théorie, leur capacité métabolique vis-à-vis de différentes drogues, dont le tacrolimus et la ciclosporine, est donc fortement réduite (Kuehl P 2001 ; Hustert E 2001).

2.2.Polymorphisme génétique du gène *CYP 3A4*

Au moins vingt-huit SNPs ont été identifiés. Aucun SNP connu n'est associé à une perte totale d'expression ou de fonction de l'enzyme. Cependant, certains SNPs sont susceptibles d'être associés à la variabilité inter-individuelle de la capacité métabolique du *CYP3A4*. Le polymorphisme le plus étudié est le SNP *-392A>G* de la région promotrice du gène *CYP3A4* caractéristique de l'allèle *CYP3A4*1B* (Rebbeck TR 1998). La conséquence fonctionnelle de ce SNP est controversée : une étude in vitro a montré que l'allèle *CYP3A4*1B* était associé à une augmentation de l'activité transcriptionelle du *CYP3A4* (Amirimani B 2003) alors que d'autres n'ont pas observé d'effet sur l'activité catalytique de la protéine (Spurdle AB 2002).

L'allèle *CYP4*22* est lié à une substitution C>T dans l'intron 6 du gène promoteur de cette enzyme. Elle semble être liée à une diminution de l'activité métabolique de cette enzyme (Wang D 2011 ; Elens L 2013).

2.3.Influence des polymorphismes du gène *CYP3A* sur la pharmacocinétique des anticalcineurines

2.3.1. La ciclosporine

Les associations entre les polymorphismes du *CYP3A* et la pharmacocinétique de la ciclosporine sont controversées.

2.3.1.1.Effet du polymorphisme du gène *CYP3A5*

Haufroid et coll. ont montré dans le cadre d'une étude réalisée chez 50 patients greffés rénaux stables sous ciclosporine que les concentrations résiduelles rapportées à la dose de ciclosporine administrée (C0/Dose) étaient 1,6 fois plus faibles chez les patients expresseurs du *CYP3A5* que chez les patients non-expresseurs (Haufroid V 2004). *Singh R et coll.* ont trouvé des C2/Dose plus faibles chez les patients expresseurs du *CYP3A5* à 1 mois post- transplantation rénale (Singh R 2009). Ces effets n'ont pas été retrouvés par *Anglicheau et coll.*, par *Hesselink et coll.* ni par *Moes et coll.* (Hesselink DA 2003 ; Anglicheau D 2004 ; Moes DJ 2014). *Tang et coll.* ont répertorié quatorze études réalisées chez 1821 patients transplantés rénaux et ont conclu que l'influence du polymorphisme *CYP3A5* sur la cinétique de la ciclosporine est peu cohérente ; son impact clinique est incertain (Tang HL 2010). D'autres études ont jugé que le polymorphisme *CYP3A5* peut être responsable de la variabilité métabolique de la ciclosporine (Xiao-man 2006) ainsi que de la survenue de certains effets indésirables (Christians U 2005).

2.3.1.2.Effet du polymorphisme du gène *CYP3A4*

Plusieurs études n'ont pas trouvé de relation entre le polymorphisme *CYP3A4*1B* et la pharmacocinétique de la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux (Hesselink DA 2003 ; Von Ahsen N 2001 ; Bouamar R 2011). Dans une étude réalisée chez 100 patients transplantés rénaux, des C0/D faibles ont été retrouvés chez les patients porteurs de l'allèle mute *CYP3A4*1B*.Ces derniers avaient des doses plus élevées que les patients non porteurs de l'allèle muté (455.04±128.68 mg/j pour patients *CYP3A4*1B* vs. 261.68±64.72 mg/j pour patients *CYP3A4*1/*1*, $p<0.001$) (Zochowska 2012).

Concernant le polymorphisme *CYP3A4*22*, *Elens et coll.* montrent dans leur étude que les patients porteurs d'au moins un allèle T nécessitent des doses moindres de ciclosporine pour atteindre le niveau souhaité d'exposition (Elens L 2011a).

Dans une autre étude réalisée sur des patients transplantés rénaux, ceux génotypés *CYP3A4*22* présentent une diminution de 15% de la clairance de la ciclosporine par rapport aux patients non porteurs de l'allèle muté (Moes D 2014).

2.3.2. Le tacrolimus

Contrairement à la ciclosporine, il a été démontré pour le tacrolimus, une forte influence de plusieurs polymorphismes des enzymes du métabolisme sur l'exposition au médicament.

2.3.2.1. Effet du polymorphisme du gène *CYP3A5*

Des études réalisées chez des patients transplantés rénaux traités par le tacrolimus ont mis en évidence une clairance de tacrolimus de 25 à 40% supérieure et des C0/dose plus faibles chez les expresseurs du *CYP3A5* par rapport aux patients non expresseurs. Les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* requièrent des doses plus élevées de tacrolimus pour atteindre les cibles thérapeutiques recommandées par rapport aux patients homozygotes porteurs de l'allèle *CYP3A5*3* (Thervet E 2003 b ; Haufroid V 2004 ; Macphee IA 2005). *Moes et coll.* ont trouvé dans leur étude que les patients porteurs d'au moins un allèle sauvage *CYP3A5*1* avait une clairance 53% plus élevée que les patients homozygotes *CYP3A5*3/*3* (Moes D 2014). Dans un travail réalisé sur une cohorte de 209 patients transplantés rénaux, *Glowacki et coll.* ont montré que les patients porteurs d'au moins d'un allèle *CYP3A5*1* nécessitent des doses élevées de tacrolimus (Glowacki FX 2011). Le même effet du polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* a été retrouvé chez des patients transplantés pulmonaires (Zheng H 2004) et hépatiques (Goto T 2004 ; Elens L 2007 ; Gomez-Bravo MA 2013 ; Buendia JA 2014 ; Helal M 2016). Les patients *CYP3A5*3/*3* présentent des concentrations de tacrolimus élevées malgré l'usage de doses faibles car ils ont une biodisponibilité élevée de ce médicament (Yong Chung J 2010 ; Birdwell KA 2015). Cependant, *Anglicheau et coll.* ont montré que le polymorphisme du *CYP3A5* n'est pas associé à la variabilité phamacocénitique du tacrolimus chez 106 patients ayant subis une greffe de rein (Anglicheau D 2004).

Staatz et coll. ont répertorié vingt-trois études observationnelles rassemblant 1553 transplantés rénaux réalisées chez des receveurs de toutes origines ethniques. Les résultats de ces études sont globalement très cohérents. Par comparaison aux patients *CYP3A5*3/*3*, 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 plus importantes pour maintenir une exposition suffisante au tacrolimus (Staatz CE 2010). *Provenzani et coll.* ont abouti à la même conclusion (Provenzani A 2013).

La majorité des études répertoriées ont rapporté l'influence du polymorphisme *CYP3A5* sur la cinétique du tacrolimus en période précoce post-transplantation (Stefanović NZ 2015).Cependant *Stefanović et coll.* ont remarqué dans leur étude que cet impact s'exprime même 2 ans après transplantation (Stefanović NZ 2015).

Après les premières études observationnelles, il a été proposé d'adapter les posologies de tacrolimus en fonction de l'allèle *CYP3A5*3* du receveur. La conférence 2010 de l'European Science Foundation– University of Barcelona (ESF–UB) a proposé d'adapter les posologies initiales de tacrolimus en fonction du statut *CYP3A5* du receveur avec le schéma suivant: 0,15 mg/kg/j pour les receveurs *CYP3A5*3/*3,* 0,2 mg/kg/j pour les receveurs *CYP3A5*1/*3* et 0,25 mg/kg/j pour les receveurs homozygotes *CYP3A5*1/*1*. L'adaptation d'un tel schéma permet d'obtenir plus rapidement une exposition au tacrolimus dans les cibles souhaitables (Becquemont 2011). Après une revue de littérature de plusieurs publications réalisées dans ce domaine, *Birdwell et coll.* ont proposé un guide de posologie selon le profil génotypique du patient (Birdwell KA 2015) (**Tableau VI**).

Dans son étude, *Thervet et coll.* ont montré que l'adaptation préalable des doses de tacrolimus en fonction du statut génotypique des patients transplantés rénaux permet d'atteindre rapidement les valeurs cibles. Après 6 doses, la proportion de patients dont la dose a été adaptée selon le profil génotypique *CYP3A5* et qui ont atteint la cible thérapeutique était significativement plus élevée que dans le groupe contrôle (43,2 vs 29,1 ; p=0.030). Cependant, après 3 mois, il n'existait pas de bénéfice clinique à une telle attitude : la fonction rénale, l'incidence du retard de fonctionnement de greffon et durejet aigu étaient similaires dans les deux bras de l'étude groupe contrôle et groupe ayant bénéficié de posologies adaptées selon le statut *CYP3A5* (Thervet E 2010). Des études rétrospectives antérieures avaient déjà montré l'absence d'effet du génotype *CYP3A5* dans la survenue de rejets aigus (Hesselink D 2008). De même *Naesens et coll.* n'observent aucun effet de l'allèle *CYP3A5*1* du receveur sur l'incidence de rejet, la fonction du greffon, ou le développement de lésions histologiques de néphrotoxicité (Naesens M 2009b).

Par contre, une étude observationnelle menée chez 304 transplantés rénaux traités par tacrolimus a cependant permis de conclure à un impact délétère de l'allèle *CYP3A5*1* sur le développement d'une néphrotoxicité histologique du tacrolimus. Dans cette étude, les facteurs de risque étaient le génotype *CYP3A5*1/-* et la posologie élevée de tacrolimus (Kuypers DR 2010 a).

Une autre étude implique plutôt la responsabilité du génotype *CYP3A5*3/*3* dans la progression de la fibrose interstitielle. Dans cette étude, il apparaît que les receveurs *CYP3A5*3/*3* développent une fibrose interstitielle plus importante que les patients porteurs d'au moins un allèle *CYP3A5*1* et présentent des concentrations de tacrolimus élevées (y compris après un an de greffe). Ainsi, les patients porteur d'un allèle *CYP3A5*1*, avec des concentrations de tacrolimus plus basses paraissent moins exposés au tacrolimus ; ce qui les protège probablement des phénomènes de néphrotoxicité et de progression de la fibrose (Miura Y 2011).

Tableau VI. Adaptation posologique du tacrolimus en fonction du polymorphisme du gène *CYP3A5 6986A>G* (Birdwell KA 2015)

phénotype du CYP3A5	**Implications des mesures pharmacologiques du tacrolimus**	**Recommandations thérapeutiques**
Métaboliseurs rapides (Expresseur *CYP3A5*)	Concentrations minimales de tacrolimus ajustées en fonction de la dose et diminution des chances d'atteindre les concentrations cibles de tacrolimus.	Augmenter la dose de départ de 1,5 à 2 fois la dose de départ recommandée. La dose de départ totale ne doit pas dépasser 0,3 mg/kg/jour. Utiliser le suivi thérapeutique des médicaments pour guider l'ajustement des doses.
Métaboliseurs intermédiaires (Expresseur *CYP3A5*)	Concentrations minimales du tacrolimus ajustées en fonction de la dose et diminution des chances d'atteindre les concentrations cibles de tacrolimus.	Augmenter la dose de départ de 1,5 à 2 fois la dose de départ recommandée. La dose de départ totale ne doit pas dépasser 0,3 mg/kg/jour. Utiliser la surveillance thérapeutique des médicaments pour guider l'ajustement des doses.
Métaboliseurs lents (Non Expresseur *CYP3A5*)	Concentrations minimales de tacrolimus plus élevées ("normales"), ajustées en fonction de la dose, et probabilité accrue d'atteindre les concentrations cibles de tacrolimus.	Amorcer le traitement avec la dose standard recommandée. Utiliser le suivi thérapeutique des médicaments pour guider l'ajustement des doses.

2.3.2.2.Effet du polymorphisme du gène *CYP3A4*

Hesselink et coll. ont retrouvé des rapports C0/dose plus faibles chez les patients greffés rénaux porteurs de l'allèle *CYP3A4*1B* par rapport aux patients porteurs de l'allèle sauvage (Hesselink DA 2003). Dans une méta-analyse, *Shi et coll.* montrent que les patients porteurs de l'allèle mute *CYP3A4*B* nécessitent de fortes doses de tacrolimus par rapport à ceux porteurs de l'allèle sauvage *CYP3A4*1/*1* (Shi WL 2015). Cependant, selon d'autres travaux, l'effet de ce polymorphisme serait plutôt la conséquence d'une liaison génétique à l'allèle *CYP3A5*1* (Hesselink DA 2008 ; Staatz CE 2010 ; Gervasini G 2012).

Concernant l'allèle *CYP3A4*22*, les patients porteurs d'au moins un allèle T nécessitent des doses moindres de tacrolimus pour atteindre le niveau souhaité d'exposition au tacrolimus. Cet effet est encore plus sensible lorsque le polymorphisme *CYP3A5*3* est pris en considération : les receveurs homozygotes CC *CYP3A4*22* et porteurs d'au moins un allèle *CYP3A5*1* peuvent être considérés comme métabolisant le tacrolimus de manière extensive (Elens L 2011b ; Pallet N 2015).

2.4.Influence des polymorphismes du gène *CYP3A* sur les effets indésirables des anticalcineurines

De manière globale, l'impact des polymorphismes *CYP3A* sur la néphrotoxicité induite par les inhibiteurs de la calcineurine ou les autres évènements indésirables n'est pas encore bien clarifié (Staatz CE 2010 Part II).

Macphee *et coll.* ont observé un rejet plus précoce chez 180 patients transplantés rénaux traités par le tacrolimus et porteurs homozygotes et/ou hétérozygotes de l'allèle *CYP3A5*1* ($p<0.05$) (Macphee IA 2005).

Il a été rapporté une plus forte incidence de néphrotoxicité du tacrolimus chez 95 transplantés rénaux pour les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* que pour les patients porteurs homozygotes de l'allèle *CYP3A5*3* (Kuypers DR 2007). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une autre équipe (Quteineh L 2008). Dans une cohorte de 209 patients transplantés rénaux traités par le tacrolimus ; un suivi sur 2 ans n'a pas montré d'association entre polymorphisme *CYP3A5*3* et dysfonctionnement rénal (Glowacki F 2011).

Dans une méta-analyse réalisée par *Rojas et coll.* chez des patients transplantés rénaux traités par le tacrolimus, les auteurs concluent que le polymorphisme du *CYP3A5 6986A>G* peut être associé à une augmentation du risque de rejet aigu et de néphrotoxicité chronique chez les expresseurs de l'enzyme CYP3A5 (Rojas L 2014). Le même résultat a été trouvé par *Tang et coll.* (Tang HL 2011). Cependant, cette association n'a pas été mise en évidence par *Thervet et coll.* dans leurs études (Thervet E 2003 b ; 2010).

Dans une étude réalisée chez 304 patients transplantés rénaux, *Kuypers et coll.* suggèrent que l'allèle *CYP3A5*1* protège contre la survenue d'un diabète tacro-induit (Kuypers DR 2010 a). Dans une autre cohorte de patients transplantés rénaux, le même auteur montre que les métaboliseurs rapides du tacrolimus ne présentent pas d'incidence élevée de rejet aigu ou de diabète durant la première année post-transplantation (Kuypers DR 2014). Selon *Diaz-Molina et coll.*, le risque de diabète tacro-induit ne semble pas être lié au polymorphisme affectant les *CYP3A* (Díaz-Molina B 2012).

Une meilleure survie du greffon a été observée chez les porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* par rapport aux porteurs de l'allèle *CYP3A5*3* dans une cohorte de 399 patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine (Kreutz R 2008). Cette association significative observée entre survie du greffon ou risque de rejet aigu et les polymorphismes du *CYP3A* n'a pas été retrouvée par *Hesselink et coll* (Hesselink DA 2008).

Dans l'étude de *Elens et coll.*, l'allèle *CYP3A4*22* semble être lié à un retard de reprise de la fonction rénale; les patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine porteurs d'au moins un allèle *CYP3A4*22* présentent une clairance à la créatinine faible par rapport aux homozygotes sauvages *CYP3A4*1/*1* (Elens L 2012a ; Elens L 2012b). Par ailleurs dans une cohorte de 255 transplantés rénaux traités par la ciclosporine, l'allèle *CYP3A4*22* est significativement associé au risque de développement de cancer post-transplantation rénale (Traynor C 2015).

3. Glycoprotéine P

Cette protéine aussi connue sous le nom de Multi Drug Resistance (MDR1) appartient à la super-famille des protéines ATP Binding Cassette (ABC). Elle est codée par le gène Adenosine Triphosphate–Binding Cassette B1 (*ABCB1*).

La P-gp est un transporteur membranaire dépendant de l'adénosine triphosphate (ATP), elle possède une fonction ATP asique qui lui permet d'hydrolyser l'ATP intracellulaire et d'utiliser l'énergie générée pour transporter les substrats d'un côté à l'autre de la membrane contre un gradient de concentration.

La P-gp contient des régions spécifiques à la fixation de l'ATP qui sont différentes des sites de liaison des médicaments **(Figure 8).** Elle est responsable d'un efflux cellulaire de substances endogènes et exogènes de la cellule vers le milieu extra-cellulaire (Saeki T 1993).

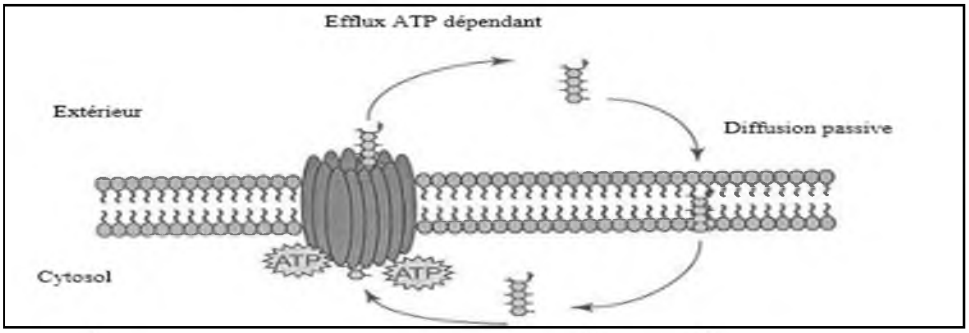


Figure 8. Mécanisme d'action du transport des molécules médicamenteuses par la P-gp d'après Johnstone et ses collaborateurs (Johnstone RW 2000).

Les transporteurs P-gp sont distribués surtout dans l'intestin, le foie, les cellules hématopoïétiques, le rein, la barrière hémato-encéphalique et les testicules (Johnstone RW 2000). La P-gp constitue ainsi une barrière de protection de l'organisme contre les xénobiotiques et les substances toxiques **(Tableau VII).**

Les inhibiteurs de la calcineurine sont des médicaments substrat de la P-gp. Cette dernière pourrait fortement influencer leur biodisponibilité (Yigitaslan S 2016).

Tableau VII. Localisation des transporteurs P-gp dans les différents tissus humains et leurs rôles dans le transport des médicaments et des substances endogènes (Gutmann H 2000).

Organes	Localisation	Fonction
Foie	Membrane des canalicules des hépatocytes	Sécrétion des xénobiotiques dans la bile
Rein	Pôle apical des cellules du tube contourné Proximal	Sécrétion des xénobiotiques dans le tubule proximal
Intestin grêle, colon	Pôle apical des cellules épithéliales	Sécrétion des xénobiotiques dans la lumière intestinale

3.1.Polymorphisme génétique du gène *ABCB1*

ABCB1 est un gène hautement polymorphe composé de 28 exons. Plus de 60 SNP sont décrits, trois polymorphismes génétiques ont été étudiés de manière plus approfondie : il s'agit de la substitution *1236C>T* dans l'exon 12 ; la substitution *3435C>T* dans l'exon 26 et la substitution *2677G>A/T* dans l'exon 21 (Wolf SJ 2011 ; Wolking S 2015). Le gène *ABCB1* et le gène *CYP3A5* sont très proches sur le même chromosome (7q22 et 7q21, respectivement). Une co-régulation de ces deux gènes pourrait exister (Marzolini C 2004).

A propos de la mutation *3435C>T,* il a été montré qu'elle pouvait entrainer une modification de la conformation spatiale de la protéine modifiant ainsi l'affinité de la protéine pour certains xénobiotiques (Kimchi-Sarfaty C 2007). *Hoffmeyer et coll.* ont démontré que les porteurs du variant *ABCB1* 3435TT présentaient *in vivo* une expression ou une activité réduite de P-gp dans leurs cellules épithéliales intestinales (Hoffmeyer S 2000). Ainsi, ce type de polymorphisme génétique pourrait être déterminant dans la variabilité inter individuelle de pharmacocinétique des médicaments.

3.2.Influence des polymorphismes du gène *ABCB1 3435C>T, 1236C>T et 2677G>T/A* sur la pharmacocinétique des anticalcineurines

3.2.1. La ciclosporine

Turolo et coll. ont constaté chez 61 transplantés rénaux que les polymorphismes de *ABCB1* peuvent affecter la pharmacocinétique de la ciclosporine pendant la période immédiate post-transplantation (J6). Les patients *C1236T* et *G2677T/A* homozygotes (TT) nécessitent de faibles doses par rapport aux patients génotypés CT ou GT hétérozygotes (Turolo S 2010). En explorant l'effet des polymorphismes *ABCB1* sur la cinétique de la ciclosporine, *Zhang et coll.* ont trouvé que le rapport C0/D des patients génotypes *ABCB1 2677TT* est plus élevé que celui des patients *ABCB1 2677GG/Gt*. Par ailleurs, le rapport C0/D des patients génotypes *ABCB1 3435TT* est plus élevé que celui des patients *ABCB1 CC/CT* (Zhang Y 2013). Dans une méta-analyse réalisée par *Lee et coll.* concernant le polymorphisme *3435C>T*, une différence significative a été trouvée entre les C0/D des patients CC et TT à 1 semaine, à 1 mois et à 3 mois de traitement par la ciclosporine. Les patients génotypés TT nécessitaient de faibles doses par rapport aux homozygotes sauvages CC (Lee J 2014). Cependant, selon une méta-analyse réalisée par *Staatz et coll.*, l'influence des polymorphismes *3435C>T, C1236T et G2677T/A* sur la pharmacocinétique de la ciclosporine reste incertaine et variable (Staatz C 2010 Part I).

3.2.2. Le tacrolimus

A propos du polymorphisme *3435C>T*, *Hesselink et coll.* notent une augmentation de 23% du rapport C0/dose et une diminution des posologies de 19% chez les patients homozygotes TT *vs* CC. De telles conclusions seraient en faveur d'un impact fonctionnel de ce variant sur la P-gp en limitant ses capacités fonctionnelles (Hesselink DA 2008). Le même résultat a été trouvé par *Stefanović et coll.* durant les 6 premiers mois post- transplantation rénale (Stefanović NZ 2015). Dans une étude effectuée chez 48 patients transplantés hépatiques, les patients génotypés *ABCB1 CC* avaient des doses plus élevées que ceux génotypés CT *ou* TT (Helal M 2016). *Kravljaka et coll.* Montrent, cependant, dans leurs études que les patients homozygotes TT présentent des C0/D faibles par rapport à ceux ayant au moins un allèle sauvage (*CC/CT*) (Kravljaka 2016). Dans une méta-analyse, *Staatz et coll.* concluent que l'impact des polymorphismes *3435C>T, C1236T et G2677T/A* sur la pharmacocinétique du tacrolimus est variable (Staatz C 2010 Part I).

3.3.Influence des polymorphismes du gène *ABCB1 3435C>T, 1236C>T* et *2677G>T/A* sur les effets indésirables des anticalcineurines

Les études d'associations pharmacogénétique/ effets indésirables se sont focalisées sur le devenir des patients transplantés et notamment en prenant en compte le génotype du donneur. *Hauser et coll.* ont montré chez 97 patients qu'un génotype « donneur *3435TT* » (exon 26 du gène *ABCB1*) et non un génotype « receveur *3435TT* », était associé à la néphrotoxicité de la ciclosporine (Hauser IA 2005). Dans cette étude, ni la dose de ciclosporine, ni son exposition n'étaient associées à la néphrotoxicité de la ciclosporine ce qui laisserait penser qu'une élimination locale réduite par l'épithélium tubulaire rénal serait la cause de la néphrotoxicité.

Dans une étude réalisée chez 68 patients transplantés rénaux traités par la ciclosporine, *Garcia et coll.* ont montré que le risque de néphrotoxicité et de gingivopathie est plus élevé chez les patients receveurs génotypes *ABCB1 3435TT*. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le risque de rejet aigu et de neurotoxicité entre les différents variants alléliques *ABCB1* (Garcia M 2013).

Pour le tacrolimus, une étude a montré chez 252 transplantés rénaux suivis prospectivement pendant trois ans que les allèles *3435T* du donneur et du receveur étaientsignificativement associés à la fibrose interstitielle et à l'atrophie tubulaire (Naesens M 2009a). Comme pour la ciclosporine, l'exposition systémique au tacrolimus n'a pas été associée à ces modifications.

Dans une cohorte de 209 patients transplantés rénaux traités par le tacrolimus, un suivi sur 2 ans n'a pas montré d'association entre polymorphisme *ABCB1 3435C>T* et dysfonctionnement rénal (Glowacki F 2011). *Stefanović et coll.* n'ont trouvé aucune relation entre néphrotoxicite du tacolimus et polymorphisme *ABCB1* (Stefanović NZ 2015).

Une étude rétrospective portant sur 832 transplantés rénaux traités par inhibiteurs de la calcineurine n'a pas observée de relation entre le génotype *ABCB1* du donneur et la survie à un an post-transplantation (Bandur S 2008).

Concernant la fonction rénale, il a été montré chez 147 transplantés rénaux suivis prospectivement que les patients porteurs des variants *2677T* et *3435T* avaient trois fois plus de risque de reprise de fonction rénale retardée par rapport aux non porteurs de l'allèle (homozygotes sauvages). Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce retard de reprise de fonction rénale chez les porteurs de l'allèle *3435T* pourrait provenir d'une accumulation intra-cellulaire de ciclosporine dans les leucocytes provoquant une augmentation de la production locale d'oxygène réactif. Cependant, chez les patients traités par tacrolimus, ces résultats n'ont pas été observés (Cattaneo D 2009).

Dans une méta-analyse, *Staaz et coll.* ont trouvé des résultats contradictoires concernant l'impact du polymorphisme *ABCB1* et les effets indésirables des inhibiteurs de la calcineurine (Staatz C 2010 Part II).

Partie pratique

1. Problématique et objectifs

Les immunosuppresseurs constituent une classe thérapeutique de médicaments largement utilisée dans le traitement de prévention du rejet de greffe d'organe et de rejet de greffe d'organe effectif ainsi que dans de nombreuses maladies auto-immunes.

Ces médicaments exposent à de nombreuses variations interindividuelles.Un suivi thérapeutique pharmacologique régulier du patient s'impose, d'autant plus que leur index thérapeutique est étroit et que les effets indésirables sont souvent dose- dépendants comme la néphrotoxicité de la ciclosporine.

Le suivi thérapeutique a contribué à la réduction de la toxicité de ces médicaments et à la diminution de l'incidence du rejet de greffe avec une thérapie basée sur la mesure des concentrations sanguines plutôt que sur la dose.

L'identification récente de polymorphismes génétiques des enzymes intervenant dans le métabolisme et le transport a conduit à l'hypothèse que des facteurs génétiques pourraient être impliqués dans la variabilité interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces médicaments.

Depuis quelques années, la recherche s'est dirigée vers la pharmacogénétique, ouvrant la porte à de nouvelles perspectives d'individualisation des traitements, avec une augmentation potentielle de la sécurité et de l'efficacité de ces thérapies.

L'exploration du profil génétique nous permettrait d'identifier les facteurs de prédilection des variations interindividuelles ; de rationaliser la posologie et donc de mieux sécuriser le traitement. Par ailleurs ceci nous permettrait d'espacer le rythme de surveillance des concentrations sanguines et donc de diminuer le coût de la prise en charge thérapeutique du patient et ce d'autant plus qu'aucune étude de ce genre n'a été publiée concernant la population Algérienne.

Une thérapie immunosuppressive optimale est un élément essentiel dans la préventiond'un rejet après transplantation. Le suivi thérapeutique des médicaments immunosuppresseurs a permis d'individualiser les posologies sur la base de mesure des concentrations sanguines par conséquent, l'incidence des effets indésirables a diminué. Cependant, l'inconvénient majeur est le délai parfois long pour atteindre les concentrations cibles.

Les connaissances récentes des bases moléculaires de la réponse aux médicaments ont permis d'identifier des facteurs génétiques (de façon plus ou moins importante selon les cas) qui modulent la réponse thérapeutique et offrent l'opportunité de développer une médecine personnalisée et prédictive pour diminuer l'incidence et le coût de la iatrogénie médicamenteuse ainsi que pour optimiser les choix thérapeutiques, et cela par le biais de la pharmacogénétique.

L'objectif de ce travail est d'explorer l'influence de certains facteurs génétiques sur la pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine.

Objectif principal :

Explorer le statut des polymorphismes des gènes *CYP3A5 6986A>G* (rs 776946) et *ABCB1 3435C>T* (rs 1045642) des patients traités par les inhibiteurs de la calcineurine.

Objectifs secondaires :

1-Rechercher l'influence du polymorphisme génétique sur la cinétique de la ciclosporine et du tacrolimus.

2-Rechercher une corrélation entre le profil génétique et les effets indésirables aux immunosuppresseurs

3-Evaluer l'apport de la pharmacogénétique dans l'amélioration de la prise en charge des patients traités par le tacrolimus et la ciclosporine.

2. Population d'étude et méthodes

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à recueil prospectif s'étalant sur une période de 5 ans de Janvier 2012 à Décembre 2017.

2.2. Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée à l'unité « pharmacocinétique » du Service de Pharmacovigilance de l'Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran (EHU Oran).

Le monitorage des inhibiteurs de la calcineurine a été réalisé au niveau du service de Pharmacovigilance de l'EHU Oran.

L'évaluation du profil génétique des enzymes de métabolisme (CYP3A5) et des protéines de transport (MDR1) a été réalisée au niveau du service de Cytogénétique et de Biologie moléculaire de l'EHU Oran.

2.3. Population d'étude

Cette étude rétrospective a été réalisée sur une population de 89 patients greffés rénaux originaires de l'Ouest Algérien, recrutés au niveau du service de Néphrologie de l'EHU Oran.

64 d'entre eux étaient soumis à un traitement à base de tacrolimus et les 25 autres par la ciclosporine. Le traitement immunosupresseur associé était à base de corticoïdes et d'antiproliferatifs (MMF ou AZA).

En post-greffe immédiat, le tacrolimus est initié à la posologie de 0.1mg/kg/j et la ciclosporine à la posologie de 4-5mg/kg/j répartis en 2 prises par jour. Ces posologies sont ensuite ajustées en fonction des dosages respectifs de chaque médicament.Le traitement immunosupresseur associé est à base de corticoïdes et d'antiproliferatifs (MMF ou AZA).

2.3.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient des patients soumis à un traitement à base de ciclosporine ou de tacrolimus. Ils ont été stratifiés en deux catégories:

- Le groupe de patients ayant une ancienne greffe traité par ciclosporine ou tacrolimus.
- Le groupe de patients nouvellement greffé et devant entamer un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine ou de tacrolimus.

2.3.2. Critères d'exclusion

Les patients qui étaient traités par la ciclosporine ou le tacrolimus pour une autre indication que la greffe rénale ont été exlus de la population d'étude.

2.4. Méthodes

2.4.1. Partie pharmacocinétique

2.4.1.1. Matériel

Le dosage des inhibiteurs de la calcineurine a été réalisé sur analyseur automatique de médicaments (système VIVA-E) utilisant la technologie EMIT. C'est un analyseur de paillasse, ses réactifs liquides sont prêts à l'emploi et l'exécution des tests est rapide (les résultats sont obtenus en 10 minutes). Il ne requiert que des exigences d'étalonnage et de contrôles **(Tableau VIII).**

Tableau VIII. Nature et référence des réactifs utilisés par la méthode EMIT 2000.

Immunosuppresseur	Produit	Référence	Description
Ciclosporine	Réactifs	6R079UL	- Réactif A : Ac/Substrat Ac monoclonaux de souris réactifs à ciclosporine et glucose-6- phosphate (G6P). -Réactif B : enzyme* ciclosporine marquée avec de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) bactérienne.
	Prétraitement	6R719UL	-Réactif de prétraitement des échantillons de ciclosporine EMIT Sulfate cuprique, méthanol.
	Calibrateurs	6R119UL 6R319UL	Calibrateurs de ciclosporine EMIT 2000 0,50, 100, 200, 350,500 ng/ml de ciclosporine.
Tacrolimus	Réactifs	8R019UL	- Réactif Ac 1 Ac monoclonaux de souris réactifs au tacrolimus et G6P. -Réactif tampon 2 : Tampon Tris -Réactif enzymatique 3 Tacrolimus marqué avec de la G6PDH bactérienne.
	Prétraitement	8R079UL	-Réactif de prétraitement des échantillons de tacrolimus EMIT Sulfate de cuivre dans l'eau. -Méthanol
	Calibrateurs	8R109UL	Calibrateurs de tacrolimus EMIT 2000 0, 2.5, 5, 10, 20, 30 ng/ml de tacrolimus.

L'EMIT est une méthode basée sur la compétition pour les sites de liaison des Ac dirigés contre les inhibiteurs de la calcineurine.

En effet, les inhibiteurs de la calcineurine dans l'échantillon sont en compétition avec la ciclosporine ou le tacrolimus dans le réactif enzymatique marqué à la G6PDH.

La ciclosporine à doser ainsi que de la ciclosporine marquée par une enzyme, la G6PDH, entrent en compétition pour se lier à un Ac monoclonal anti-ciclosporine. Lorsque la ciclosporine marquée est liée à l'Ac, la G6PDH perd son activité enzymatique en raison de l'encombrement stérique qui en résulte. L'activité est en revanche conservée lorsque la ciclosporine marquée est libre. La G6PDH convertit le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone alors que le coenzyme NAD+ est réduit en NADH. Le NADH formé est lu à 340 nm. Ainsi, plus la concentration en ciclosporine dans l'échantillon à doser est élevée, plus il y aura de ciclosporine marquée libre (ne pouvant se lier à l'Ac) et plus l'activité de l'enzyme sera importante. Le principe est le même pour le tacrolimus **(Figure 9).**

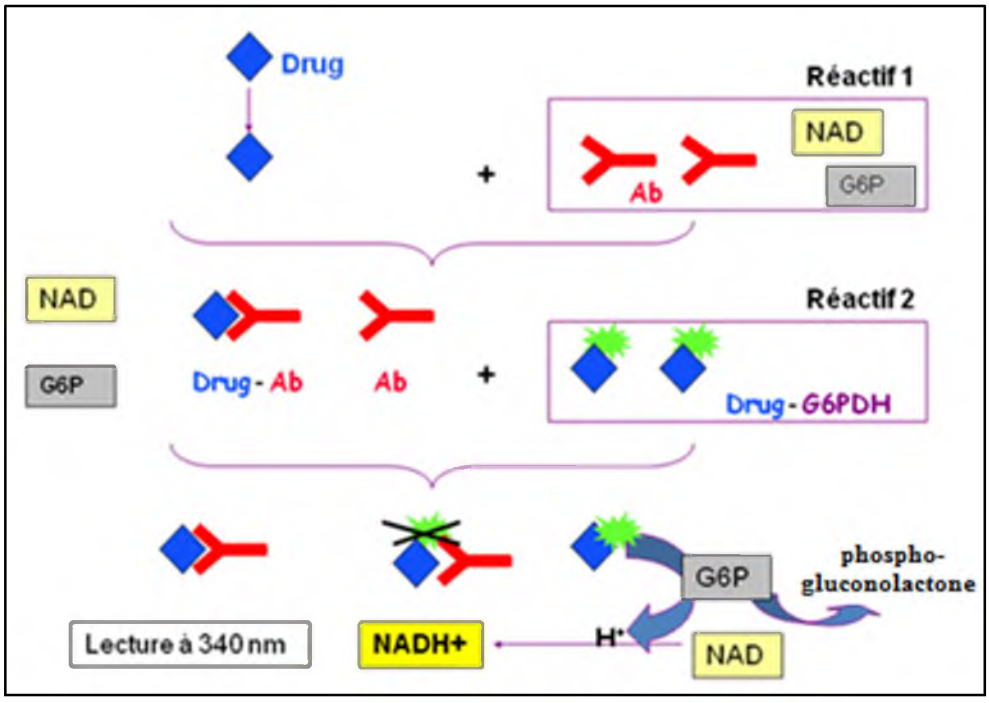


Figure 9. Principe du dosage de la ciclosporine/tacrolimus par EMIT (SIEMENS 2009)

- Limites de détection :

- La ciclosporine : 40 à 500ng/ml pour la courbe de calibration de la C0.

350 à 2000 ng/ml pour la courbe de calibration de la C2.

- Le tacrolimus : 2 à 30 ng/ml.

2.4.1.2. Procédure du suivi thérapeutique

2.4.1.2.1. Phase pré-analytique

Le suivi thérapeutique est basé essentiellement sur l'évaluation de la concentration résiduelle et secondairement sur la mesure de la concentration C2 et l'AUC à la demande du clinicien. Le dosage des inhibiteurs de la calcineurine est réalisé deux fois par semaine en post-greffe immédiat puis de manière espacée après atteinte de concentrations cibles selon le schéma suivant :

- 1 dosage/mois durant la 1ère année de traitement ;
- 1 dosage/trimestre par la suite.
- D'autres dosages peuvent être réalisés après changement de posologie ou introduction/arrêt d'un médicament susceptible d'interagir avec les inhibiteurs de la calcineurine.

En plus des dosages, on évalue de manière systématique les interactions médicamenteuses et on recueille les effets indésirables mentionnés par le clinicien. Par ailleurs, on procède au recueil des paramètres biologiques accompagnant la demande de dosage.

a. Prélèvements sanguins

Le dosage s'effectue sur un échantillon de sang total prélevé sur tube EDTA.

• Les prélèvements sont effectués à l'état d'équilibre (5 demi-vie) soit 2 à 3 jours après initiation du traitement à base d'inhibiteurs de la calcineurine ou après modification posologique. La suspicion d'une toxicité constitue une exception à la règle.

• Pour évaluer la concentration résiduelle C0, le prélèvement doit se faire avant une nouvelle prise médicamenteuse.

• Pour évaluer la concentration C2 de la ciclosporine , le prélèvement doit se faire 2h après prise médicamenteuse.

• Pour évaluer l'AUC, les prélèvements doivent se faire en résiduelle puis 1h ; 2h ; et 3h après prise médicamenteuse.

• Les prélèvements doivent être accompagnés d'une fiche de renseignements conformément remplie (**Annexe III et IV**).

• Les prélèvements se conservent pendant 8 heures à une température ambiante entre 18 et 25C° et une semaine entre 2 et 8C°.

• Au-delà d'une semaine, il faut les congeler à une température de -20C°.

b. Fiche de renseignements

Pour bien interpréter une concentration, certaines informations doivent être connues. Ces informations très utiles voire indispensables sont reportées sur une fiche (**Annexe III et IV**) qui accompagne les prélèvements sanguins. Leur absence ou leur méconnaissance risque fort d'induire des conclusions erronées dans l'interprétation des résultats. Ces informations concernent :

- L'identification du patient.
- les modalités de traitement.
- Les renseignements posologiques.
- La date et l'heure du prélèvement.
- Les raisons de la prescription.
- Les pathologies associées.
- Les paramètres biologiques.
- Les médicaments associés et leurs modalités de prise.
- Les effets indésirables.

2.4.1.2.2. Phase analytique

a. Tacrolimus

Avant de procéder au dosage, les échantillons (calibrateurs, contrôles et échantillons de patients) doivent être soumis à un prétraitement avec du méthanol et le réactif de traitement préalable des échantillons EMIT ® 2000 tacrolimus.

Le processus de traitement préalable consiste en une lyse des cellules, une extraction du tacrolimus et une précipitation de la plupart des protéines sanguines. Ces différentes étapes ont été réalisées selon la procédure suivante :

- Amener tous les échantillons à température ambiante (15-30°C), puis mélanger par retournement pendant 5 min (éviter la formation de mousse).
- Ajouter la quantité exacte de 200 µl de chaque échantillon dans des tubes à centrifugeuse « godet type eppendorf » correctement étiquetés.
- Ajouter 200 µl de Méthanol dans chaque tube.
- Ajouter 50 µl de traitement préalable dans chaque tube ; refermer tous les tubes immédiatement afin d'éviter l'évaporation.
- Vortexer le tube pendant 10 secondes au minimum. Puis, laisser incuber le contenu des tubes à teméprature ambiante (entre 18 et 25 °C) pendant au moins 1 minute.

- Centrifuger le mélange pendant 15 mn à 10000 tr/mn. (recentrifuger si le surnagent est trouble).
- Après centrifugation, décanter chaque surnageant dans une cupule d'échantillon appropriée.
- Placer sur VIVA-E pour procéder au dosage.
- La performance du dosage est vérifiée par les niveaux de contrôles qui doivent se situer dans les limites acceptables.

b. Ciclosporine

La procédure est la même sauf le volume de la solution de prétraitement qui change (300µl de solution de traitement préalable des échantillons EMIT 2000).

2.4.1.2.3. Phase post-analytique

La vérification de la performance du dosage a été réalisée en s'assurant que tous les niveaux de contrôles se situaient dans les limites acceptables **(Tableau IX).**

Tableau IX. Valeurs cibles des contrôles cicloscporine et tacrolimus

Référence	immunosuppresseur	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
	Ciclosporine ng/ml	80	200	350
	Tacrolimus ng/ml	4.5	11	22

L'interprétation des résultats a été réalisée en les comparant avec les fourchettes thérapeutiques et en les confrontant au contexte clinique. Les fourchettes thérapeutiques retenues par l'équipe de Néphrologie de l'EHU Oran varient en fonction de l'âge de la greffe rénale **(Tableau X).**

Tableau X. Fourchettes thérapeutiques des anticalcineurines retenues par le service de Néphrologie EHU Oran

≥Période (Mois)	Tacrolimus		Ciclosporine		
	C0 ng/ml	AUC ng.h/ml	C0 ng/ml	C2 ng/ml	AUC ng.h/ml
0-6	8 – 12	140 - 210	100 -150	800-1200	3.1- 4
6-12	6 - 8	110-140	80 -120	600-1000	2 -2.6
≥12	3 – 7	75 -140	70-90	500-700	2 -2.6

2.4.2. Partie pharmacogénétique

2.4.2.1. Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN a été réalisée à partir du sang total en utilisant un kit d'extraction Maxwell ®16 Blood DNA Purification Kit (Cat.# AS1010). Selon le protocole, nous avons transféré un volume de 300µl de sang (ou 250µl d'anneau leucoplaquettaire) dans le puits n°01 de la cartouche **(Figure 10)**. Ensuite, nous avons placé un plongeur dans le puits n°7 de chaque cartouche, en s'assurant que la partie inférieure du plongeur se trouve au fond de la cartouche (le puits n°7 est le plus proche du côté de l'arrêt de la cartouche). Après cela, nous avons placé un tube d'élution bleu pour chaque cartouche dans les emplacements pour tubes d'élution, à l'avant de la plate-forme. Nous avons ajouté 300 µl de tampon d'élution dans chaque tube d'élution bleu avant de mettre les cartouches et les tubes d'élution dans l'appareil et lancer l'extraction. A la fin de l'extraction, nous avons transféré l'ADN dans des tubes eppendorf et les avons conservés à température ambiante en attendant la suite de leur manipulation.

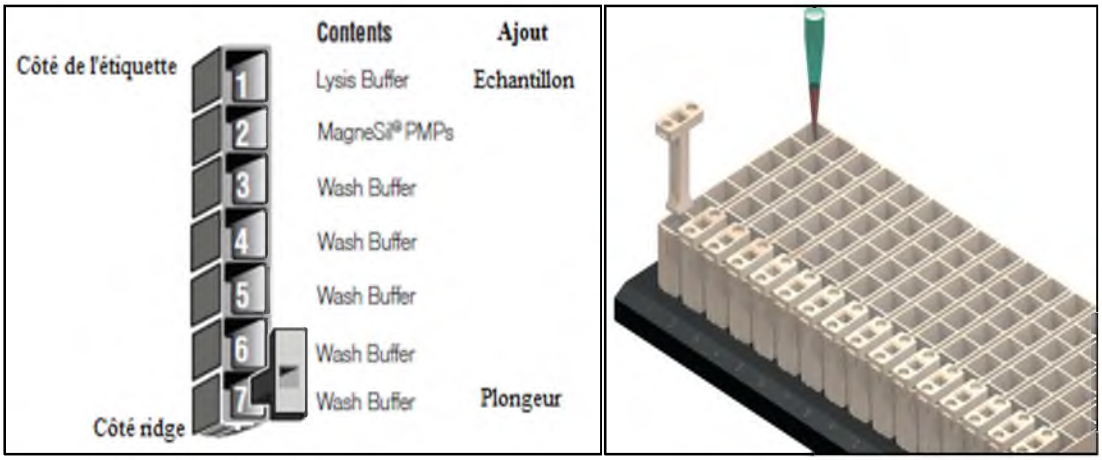


Figure 10. Représentation schématique de la cartouche du kit Maxwell

Les extraits d'ADN ont été mesurés à 260 nm et 280 nm pour vérifier leur pureté et établir leur concentration. Nous avons ajusté nos ADN à la concentration de 50 ng/ul pour la réalisation de la PCR (Polymerase chain reaction).

2.4.2.2. Technique Polymerase Chain Reaction/ restriction fragment length polymorphism (PCR - RFLP)

La PCR-RFLP qui signifie en français réaction en chaine par polymérisation/ polymorphisme de la longueur de fragments de restriction est le résultat de la combinaison d'une digestion par des enzymes de restriction adéquat après amplification d'un fragment d'ADN d'intérêt. Cette technique a été utilisée pour rechercher les polymorphismes *CYP3A5 6986A>G* et *ABCB1 3435C>T* chez les patients de notre population d'étude.

2.4.2.2.1. Génotypage des patients pour le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

a. Protocole d'amplification

L'amplification d'une partie du gène *CYP3A5* de part et d'autre du polymorphisme d'intêret *CYP3A5 6986A>G* a été effectuée par une PCR sur un volume final de 21 µl contenant ; 2 mM de Chlorure de Magnésium 2 « MgCl2 », 200 µM de désoxyribonucléotide triphosphate (d'NTP), 2 unités de Taq polymerase, 0,5 µM de chacune des deux amorces (amorce directe: 5'-CATCAGTTAGTAGACAGATGA-3', amorce indirecte:5'-GTCCAAACAGGGAAGAAATA- 3') et enfin 50 ng d'ADN génomique.

Les conditions de la PCR ont consisté en une dénaturation initiale à 94 ° C pendant 3 minutes, suivie par 33 cycles chacun d'entre eux programmé pour une dénaturation pendant 15 secondes à 94 ° C, une hybridation pendant 30 secondes à 55 ° C, une extension pendant 40 secondes à 72 ° C et une extension finale à 72 ° C pendant 5 minutes (**Tableau XI**).

Tableau XI. Programme de la PCR pour le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Phase	température	temp
Phase 1 (1cycle)	96°C	3 minutes
Phase 2 (33 cycle)	94°C	15 secondes
	55°C	30 secondes
	72°C	40 secondes
Phase 3 (1cycle)	72°C	5 minutes

L'amplification a été vérifiée par éléctrophorèse sur un gel d'agarose standard à 1% (0,5g d'agarose dans 50 ml de TBE1X [tris 0,089M EDTA 0,25 mM acide borique 0,089M pH = 8]). Durant la préparation du gel on a ajouté 6µl de Bromure d'Ethidium (BET) qui est un agent qui s'intercale entre les bases d'ADN et permet de visualiser les bandes d'ADN sous les rayons ultra-violets (UV). Le gel a été ensuite coulé entre les deux joints du dispositif jusqu'à polymérisation, puis placé dans la cuve à électrophorèse. La cuve a enfin été remplie par le tampon de migration (TBE 1/X).

12 µl d'un mélange contenant 7µl de produit d'amplification et 5µl de tampon de charge composé de bleu de bromophénol 20X (pour indiquer le font de migration) et de sucrose 40% (pour alourdir l'ADN) ont été déposés dans chacun des puits du gel avant que la migration ne soit déclenchée pour 30 mn à 100 volts. A la fin de la migration, Le gel a ensuite été placé sur un trans-luminateur d'UV pour la visualisation des bandes. Les fragments d'ADN amplifiés de la région d'intérêt du gène *CYP1A5* attendus ont une taille de 323pb.

b. Protocole de digestion

L'endonucléase de restriction Sspl (TAKARA Biotechnology (Dalian) CO., LTD) ayant pour site de restriction (de coupure) : AAT/ATT a été utilisé pour réaliser la digestion des ADN amplifiés. La digestion a été effectuée dans un volume final de 15 µl. Le mélange réactionnel contenait : 5U d'enzyme Sspl (10U/ µl), 1X de Tampon, 5 µl d'amplimère et 8 µl d'eau distillée .La digestion se fait dans l'étuve à 37°C toute la nuit (Over night).

Le test de digestion a été analysé sur un gel d'agarose standard à 3% (1.5g d'agarose dans 50 ml de TBE1/X [tris 0,089M EDTA 0,25 mM acide borique 0,089M pH = 8]). Durant la préparation du gel on a ajouté 6µl de BET. Après polymérisation du gel, il est alors placé dans la cuve à électrophorèse remplie par le tampon de migration le TBE 1X.

14µl d'un mélange contenant 8µl de produit de digestion et 6µl de tampon de charge composé de bleu de bromophénol 20X et de sucrose 40% ont été déposés dans chaque puit. La migration a été faite à 100 volts pendant 30 mn. Les produits de digestion ont été visualisés sous UV. Les bandes attendues sont représentées dans le tableau suivant (**Tableau XII).**

Tableau XII. Les bandes attendues pour le test de digestion par l'enzyme SspI. et leur correspondance en génotypes

	6986AA	6986GG	6986AG
Nbre de fragment	3 bandes	2 bandes	4 bandes
Taille des fragments	50pb – 125pb – 148pb	125pb – 198pb	50pb – 125pb – 148 pb-198pb

Les individus avec le génotype AA présentaient 3 fragments de 148 paires de bases (pb), 125pb et 50pb, tandis que les individus avec le génotype GG présentaient 2 fragments de 198 pb et de 125 pb. Les hétérozygotes AG présentaient quant à eux 4 bandes 50pb, 125pb, 148 pb et 198pb.

Le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* abolit un site de restriction comme le montre la carte de restriction (**Tableau XIII**).

Tableau XIII. La carte de restriction de l'enzyme SspI pour le génotypage du polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Carte de restriction	50pb 148pb 125pb 50pb 148pb 125pb	198pb 125pb 198pb 125pb	50pb 148pb 125pb 198pb 125pb
Génotypes	AA	GG	AG

2.4.2.2.2. Génotypage des patients pour le polymorphisme *ABCB1 3435C>T*

a. Protocole d'amplification

2µl (50ng) d'ADN, 0.4mmol de chaque amorce la « forward prime » (5'GTGCCTATTTGGTTATGACA3') et la « reverse primer » (5'CTACTTACTAATCCTGCCCA-3'), 3mM de Chlorure de Magnésium 2 « MgCl2 », 200 uM d'NTP, 1U de Taq polymerase ont été ajoutés dans chaque microtube dans un volume final de 50µl (complété par 40 µl d'eau distillé).Les conditions de PCR sont représenté dans le **tableau XIV**.

Tableau XIV. Programme de la PCR pour le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* (Sipeky C 2010)

Phase	Température	Temp
Phase 1 (1cycle)	96°C	2 minutes
Phase 2 (35 cycle)	95°C	30 secondes
	56°C	30 secondes
	72°C	30 secondes
Phase 3 (1cycle)	72°C	5 minutes

Le test d'amplification a été réalisé sur un gel d'agarose standard à 1% (0,5g d'agarose dans 50 ml de TBE1X [tris 0,089M EDTA 0,25 mM acide borique 0,089M pH = 8]). La préparation du gel a consisté à ajouter 6 µl de BET, un agent qui s'intercale entre les bases d'ADN et permet de visualiser les bandes d'ADN sous les rayons UV. Après polymérisation, le gel a été placé dans la cuve à électrophorèse remplie par le tampon de migration (TBE 1X). Dans chaque puits, ont été déposés 12µl d'un mélange contenant 7µl de produit d'amplification et 5µl de tampon de charge composé de bleu de Bromophénol (pour indiquer le front de migration) et de sucrose 40% (pour alourdir l'ADN). La migration a été faite à 120 volts pendant 10 à 15 mn. Le gel a été ensuite placé sous UV pour la visualisation des bandes. Les fragments d'ADN amplifiés (*ABCB1)* étant de 451pb.

b. Protocole de digestion

L'endonucléase de restriction MboI (TAKARA Biotechnologie (Dalian) CO., LTD) dont le site de restriction est la séquence N/GATCN (N étant n'importe quel nucléotide) a été utilisée pour la digestion des ADN amplifiés. La digestion a été effectuée dans un volume final de 15 µl. Le mélange réactionnel contenait : 5U d'enzyme MboI (10Unités/µl), 1X de tampon de l'enzyme de restriction (10 X) et 5 µl d'amplimère. La digestion a été faité dans une étuve à 37°C durant une nuit (Over night).

Le test de digestion a été analysée sur un gel d'agarose pure (UltraClean® Forensic Agarose) à 3%; (1,5g d'agarose pure dans 50 ml de TBE1X). Durant la préparation du gel nous avons ajouté 5µl de BET. Après polymérisation du gel placé dans la cuve à électrophorèse, la cuve a enfin été remplie par le tampon de migration (TBE 1X).

Dans chaque puits nous avons déposé 7µl du produit de digestion et 5µl du bleu de Bromophénol ou tampon de charge (BBP ou tétrabromophénolsulfonephthaléine 20X et de sucrose 40%). La migration a été faite à 120 V pendant 15 à 20 mn. Les produits de digestion ont été visualisés sous UV. Les bandes attendues pour chaque profil génotypique sont représentées dans le tableau suivant **(Tableau XV).**

Tableau XV. Les bandes attendues pour le test de digestion par l'enzyme MboI et leur correspondance en génotypes

Génotypes	**CC**	**TT**	**TC**
Nbre de fragment	3 bandes	2bandes	4bandes
Taille des fragments	34 pb-172pb-245pb	206pb – 245pb	34 pb-172pb-206pb-245pb

Le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* abolît un site de restriction comme le montre la carte de restriction **(Tableau XV)**.

Tableau XVI. La carte de restriction de l'enzyme MboI pour le génotypage du polymorphisme *ABCB1 3435C>T*

Carte de restriction	34pb 172pb 245pb 34pb 172pb 245pb	206pb 245pb 206pb 245pb	34pb 172pb 245pb 206pb 245pb
Génotypes	CC	TT	TC

2.5. Analyse des données

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type. La description des variables qualitatives est résumée en nombre de patients et/ou pourcentage.

L'analyse descriptive et analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS 20, STATISTICA 10 et MEDCALC 12.

- Analyse uni variée et bivariée
- Corrélation entre la variable dépendante et les autres variables explicatives a été testée par une analyse de régression linéaire.

3. Résultats

La population de notre étude était constituée de 89 patients repartis en deux groupes ; un groupe de 64 patients traités par le tacrolimus (72%) et un groupe de 25 patients traités par la ciclosporine (28%).

3.1. Patients traités par le tacrolimus

3.1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

3.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe

Nous avons remarqué une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio de 2,56 ce qui correspondait à 10 hommes pour 4 femmes (**Tableau XVII, Figure 11**).

Tableau XVII. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le sexe

	Nbre	%
Hommes	46	71,9
Femmes	18	28,1
Total	**64**	**100,0**

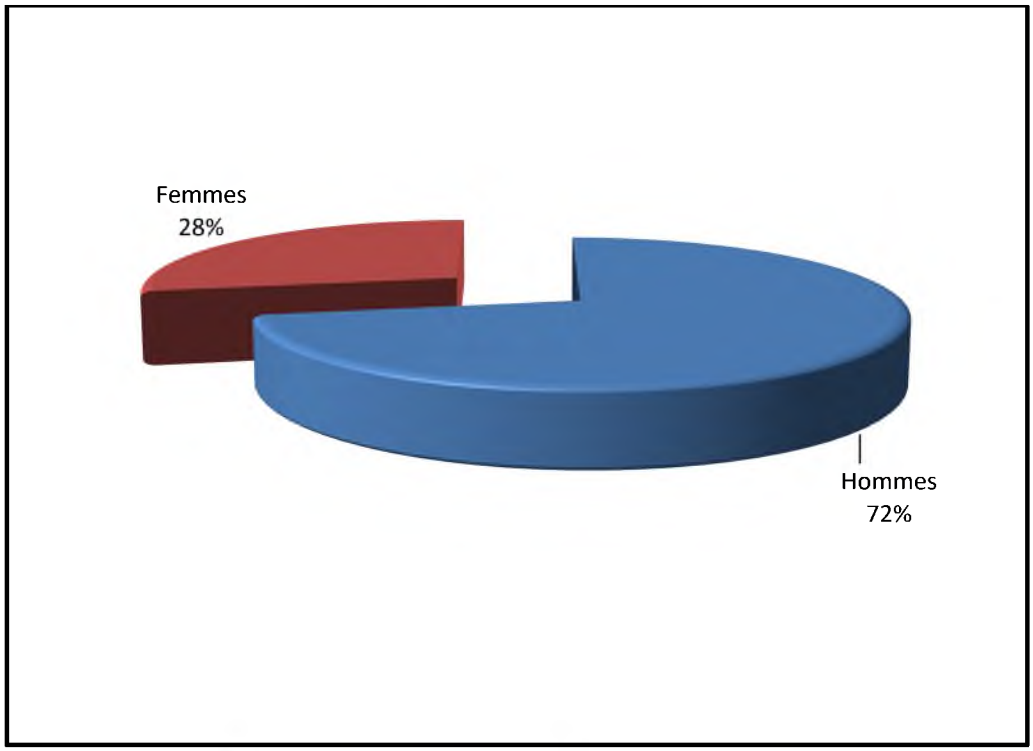


Figure 11. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le sexe

3.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

70,3% de la population de l'étude était plutôt jeune et présentait un âge compris entre 20-39 ans avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 20-29 ans (**Tableau XVII, Figure 12**).

Tableau XVIII. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon l'âge

Age (ans)	Nbre	%
10 - 19	5	7,8
20 - 29	28	43,7
30 - 39	17	26,6
40 - 49	10	15,6
50 - 59	3	4,7
≥60	1	1,6
Total	**64**	**100,0**

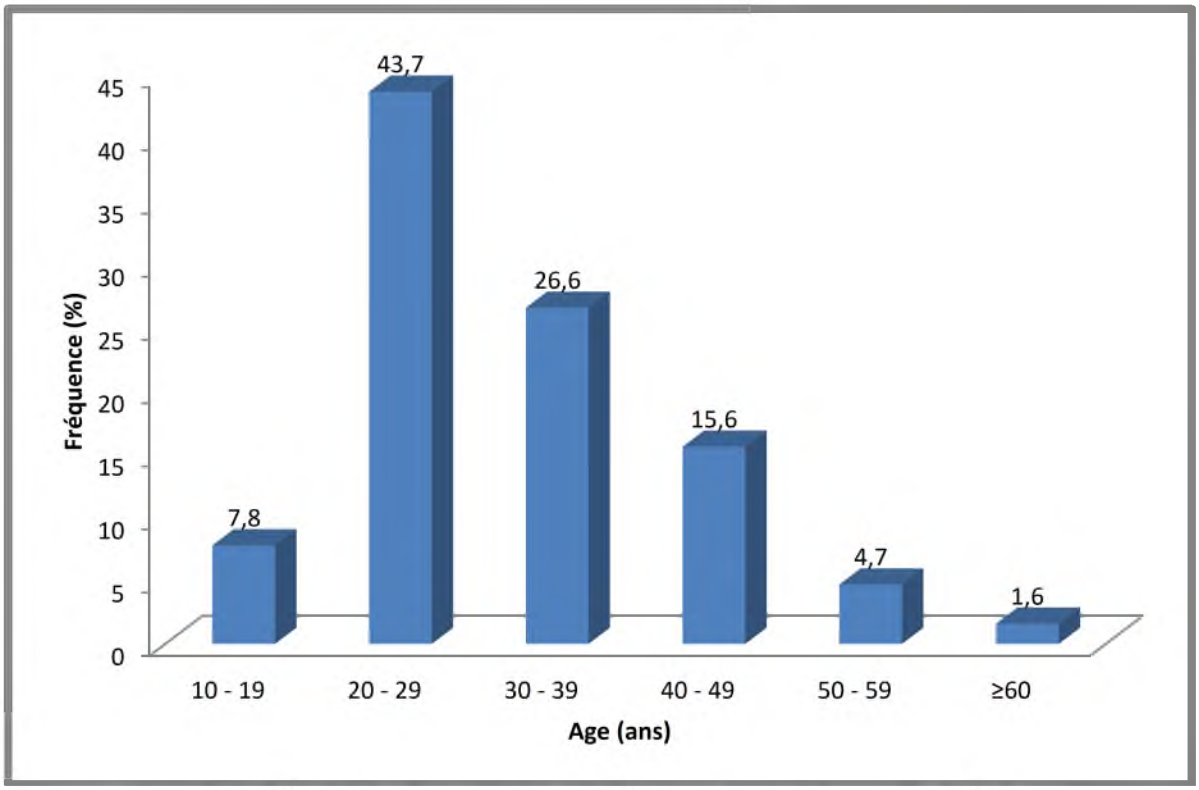


Figure 12. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon l'âge

3.1.1.3. Répartition des patients selon le type HLA

La recherche d'Ac anti-HLA réalisée en pré greffe a permis d'identifier deux type d'HLA. L'HLA semi-identique a été retrouvé dans 81,5% des cas (**Tableau XIX, Figure 13**).

Tableau XIX. Répartition des patients traités par le tacrolimus selon le type HLA

	Nbre	%
Identique	12	18,5
Semi-identique	52	81,5
Total	**64**	**100,0**

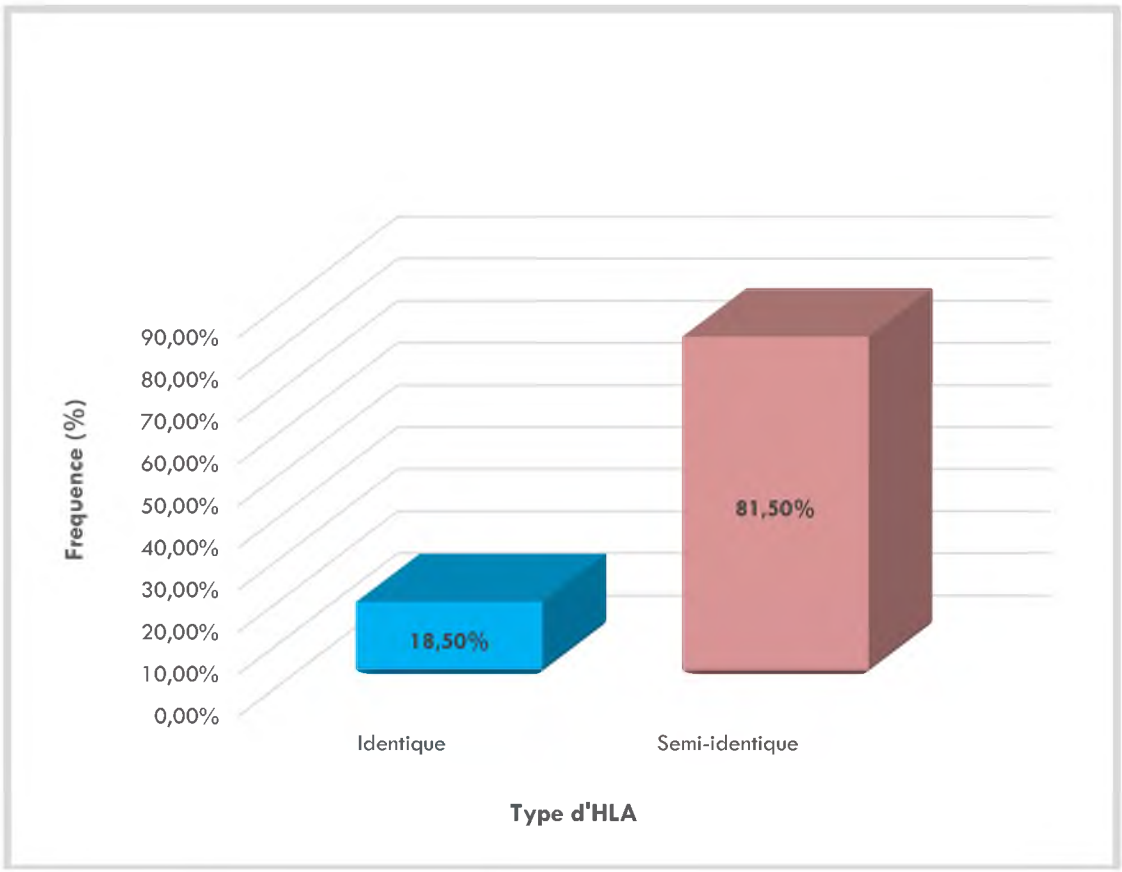


Figure 13. Répartition des cas traités par le tacrolimus selon le type d'HLA

3.1.1.4. Répartition des patients selon les comorbidités

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires associés, on a retrouvé surtout l'hypertension artérielle. 46 patients étaient hypertendus ; 18 patients présentaient des troubles lipidiques et 17 patients étaient diabétiques (**Tableau XX, Figure 14**).

Tableau XX. Répartition des comorbidités associées

	Nbre (n=64)		%	
	OUI	NON	OUI	NON
Hypertension artérielle	46	18	71,9	28,1
Diabète	17	47	26,6	73,4
Dyslipidémie	18	46	28,1	71,9

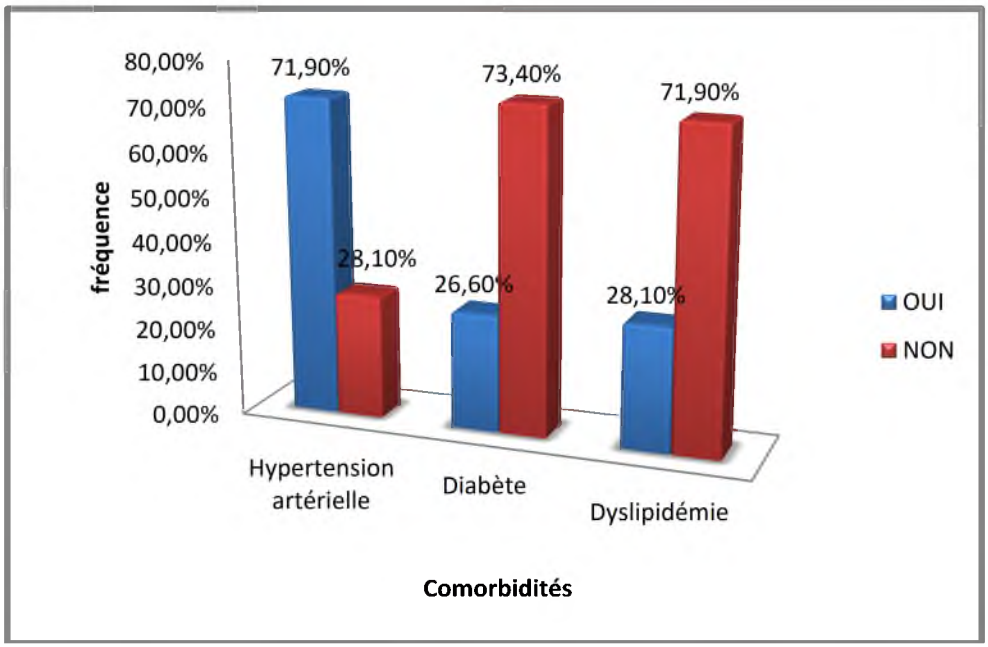


Figure 14.Répartition des comorbidités associées

3.1.2. Caractéristiques biologiques des patients

3.1.2.1. Bilan rénal

Le bilan rénal a montré une bonne évolution des paramètres biologiques avec normalisation précoce de la fonction rénale et du taux d'albumine dès la deuxième semaine post-greffe (**Tableau XXI**).

Tableau XXI. Bilan rénal des patients de 3 jours à 1 année post-greffe

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	Urée g/l	Acide urique mg/l	Créatinémie mg/l	Clairance à la créatinine CG ml/min	Clairance à la créatinine MDRD ml/min	Albumine g/l
3 jours	0,57±0,44	48,7±32,4	21,5±16,4	59,9±36,5	53,8±34,4	31,9±5,2
1 semaine	0,51±0,31	46,1±30,1	16,2±9,1	65,3±18,8	62,2±23,4	34,9±5,1
2 semaines	0,50±0,22	53,5±19,3	16,1±9,7	63,3±17,4	59,0±20,3	37,4±7,4
1 mois	0,45±0,15	58,1±23,6	13,7±5,2	70,4±21,4	67,2±24,4	41,1±6,6
3 mois	0,39±0,23	50,8±8,7	13,1±3,1	73,8±17,0	66,7±15,3	42,6±6,4
6 mois	0,36±0,11	58,8±13,5	13,5±4,7	77,7±21,1	69,5±22,8	45,5±6,2
1 année	0,42±0,23	58,3±14,5	13,7±4,6	76,4±21,8	65,3±19,3	44,2±5,7

3.1.2.2. Bilan hépatique

Le bilan hépatique de l'échantillon étudié a été stable et normal durant la période d'étude (**Tableau XXII**).

Tableau XXII. Bilan hépatique des patients de 3 jours à 1 année post-greffe

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	TGO UI/L	TGP UI/L	Bilirubine mg/l	γGT UI/L
3 jours	29,6±24,9	26,7±15,5	7,9±1,4	36,5±22,5
1 semaine	36,9±33,5	20,2±8,9	3,0±1,1	58,8±44,7
2 semaines	31,5±29,2	29,6±9,6	4,4±2,2	80,1±42,7
1 mois	26,5±22,0	22,1±10,8	4,0±1,6	38,2±19,4
3 mois	23,6±18,4	20,2±11,9	4,4±2,0	31,7±16,5
6 mois	18,9±12,2	20,2±10,0	4,4±1,9	28,5±23,0
1 année	22,6±9,2	21,3±11,3	5,5±2,3	27,2±15,4

3.1.2.3. Bilan métabolique

Le bilan métabolique était normal pour l'ensemble des patients de l'échantillon étudié (**Tableau XXIII**).

Tableau XXIII. Bilan métabolique des patients de 3 jours à 1année post-greffe

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	Glycémie g/l	Cholestérol g/l	Triglycérides g/l
3 jours	1,09±0,32	1,40±0,20	1,49±0,51
1 semaine	0,97±0,12	1,38±0,25	1,52±0,51
2 semaines	1,04±0,26	1,50±0,42	1,64±0,84
1 mois	1,30±1,00	1,75±0,4	1,67±0,72
3 mois	0,98±0,23	1,37±0,46	1,54±0,53
6 mois	0,97±0,28	1,44±0,42	1,36±0,52
1 année	0,93±0,20	1,51±0,35	1,37±0,49

3.1.2.4. Bilan hématologique

Le bilan hématologique de l'échantillon étudié a montré une progression de l'hématocrite qui a atteint les valeurs optimales à partir du troisième mois post-greffe (**Tableau XXIV**).

Tableau XXIV. Bilan hématologique des patients de 3 jours à 1 année post-greffe

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	Hb g/100ml	Hématocrite %
3 jours	8,4±2,0	24,2±3,7
1 semaine	8,2±1,4	28,9±15,0
2 semaines	9,3±1,7	27,1±4,2
1 mois	10,9±1,7	31,0±2,1
3 mois	11,9±1,8	37,2±13,5
6 mois	13,0±2,3	42,0±5,7
1 année	13,2±1,8	40,4±5,9

3.1.2.5. Evolution de la clairance MDRD des patients traités par le tacrolimus en post-greffe

Concernant la population étudiée, nous avons remarqué que la clairance rénale de la créatinine (MDRD) a atteint des valeurs optimales dès la première semaine de la greffe rénale (**Figure 15**).

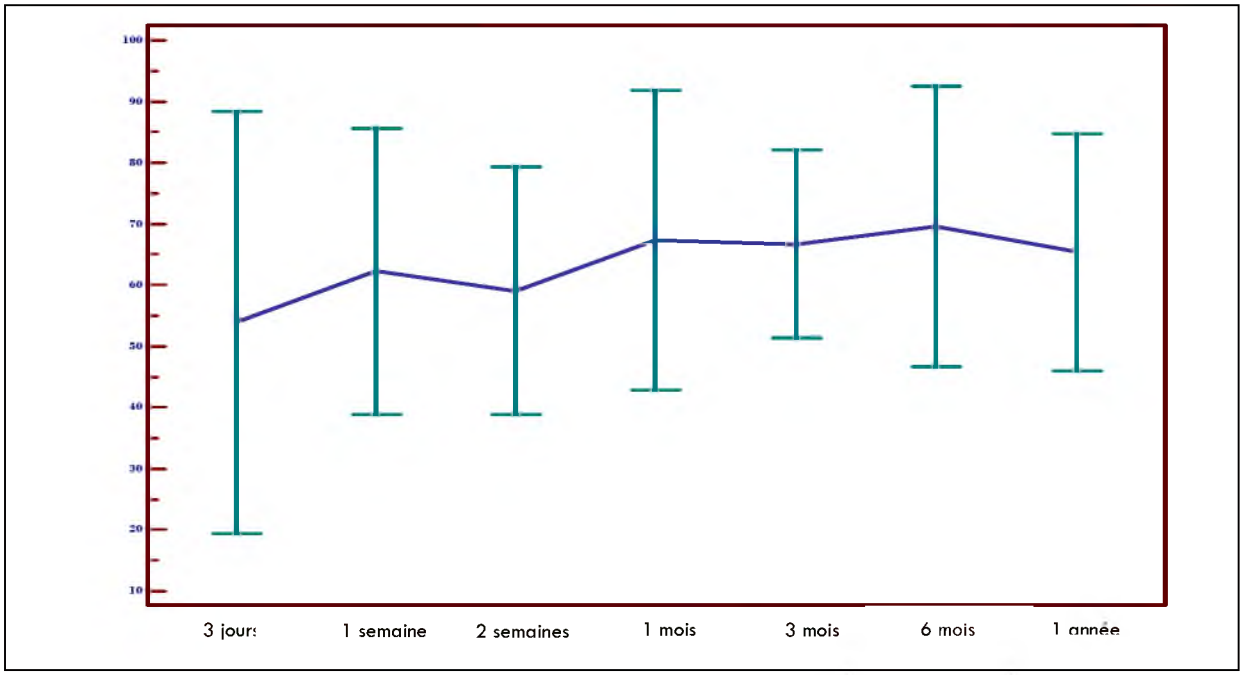


Figure 15. Evolution de la clairance MDRD après la greffe rénale

3.1.2.6. Evolution de l'albumine des patients traités par le tacrolimus en post-greffe

Préalablement bas, le taux d'albumine a augmenté aussi avec l'âge de la greffe rénale pour atteindre un taux normale à 1 mois post-greffe (**Figure 16**).

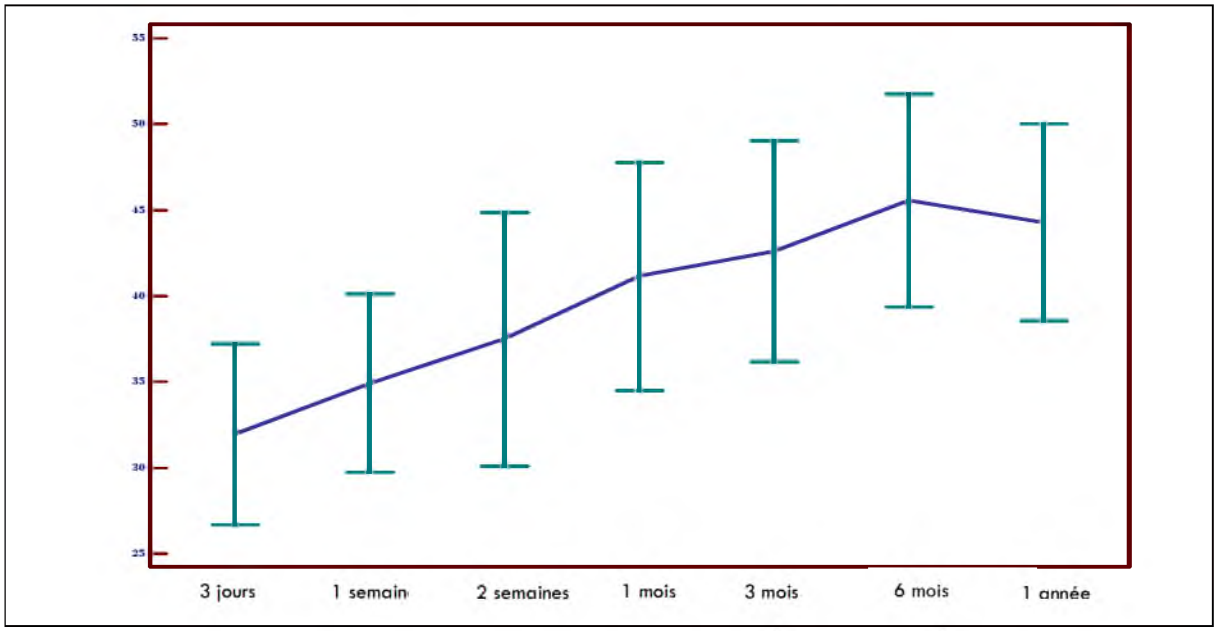


Figure 16. Evolution de l'albumine après la greffe rénale

3.1.2.7. Evolution de l'hématocrite des patients traités par le tacrolimus en post-greffe

En post-greffe immédiat, l'hématocrite des patients était en dessous du seuil normale (24,2±3,7) ; à partir de 3 mois, il a augmenté avec l'âge de la greffe rénale ; à 6 mois post-greffe, il a atteint environ le double de la valeur initiale (**Figure 17**).

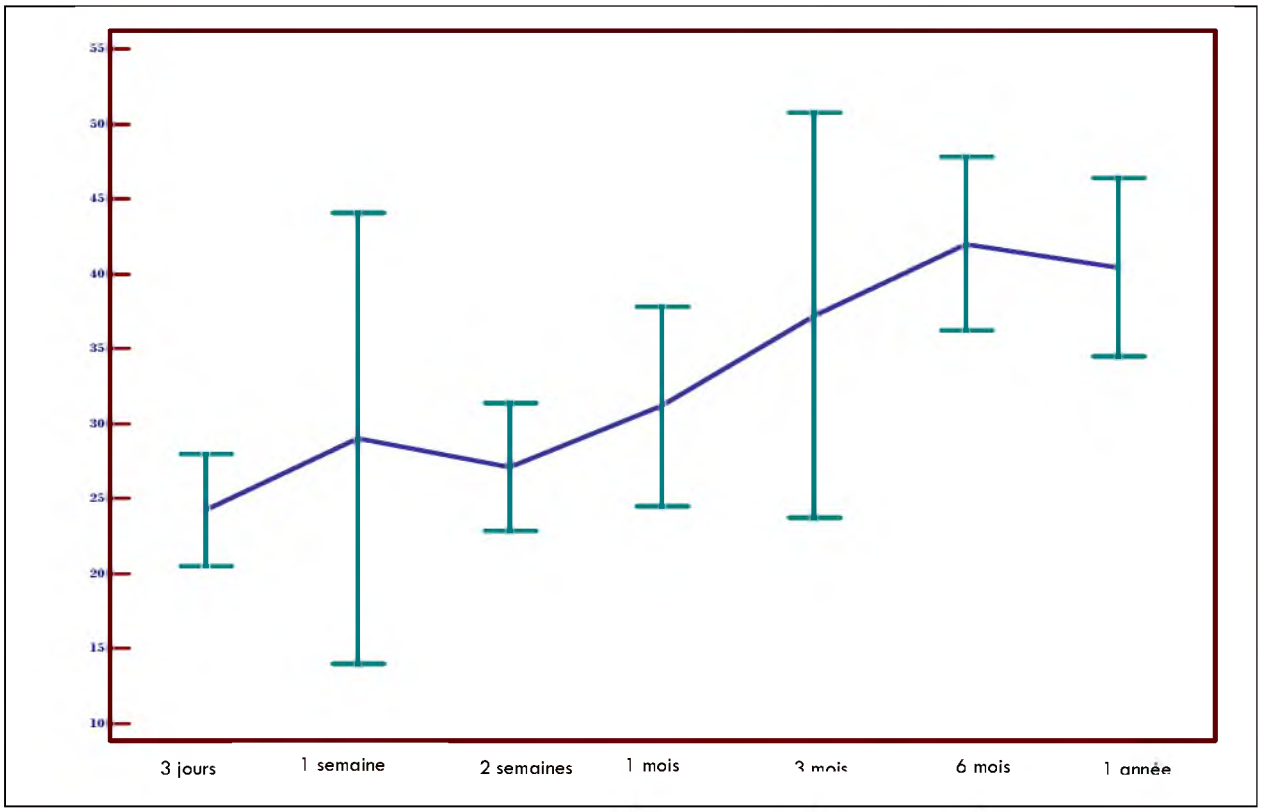


Figure 17. Evolution de l'hématocrite après la greffe rénale

La répartition des doses ; des concentrations et du rapport concentration/dose ratio a montré que l'hématocrite pouvait avoir une influence sur l'évolution des concentrations du tacrolimus. Les patients ayant un hématocrite supérieur au seuil de 40% avaient des tacrolémies supérieures à ceux ayant un hématocrite inférieur à 40% (p=0,027) (**Tableau XXV**).

Tableau XXV. Répartition des doses, concentrations, et concentration/dose ratio selon l'hématocrite des patients à 3 mois

Paramètre (moyenne± écart type)	Hématocrite		Valeur de p
	<40%	≥40%	
Dose (mg/kg/j)	0,08±0,03	0,11±0,03	0,224
Concentration (ng/ml)	5,5±1,4	9,3±1,8	**0,027**
Concentration/dose ratios ((ng/ml)/(mg/kg/j))	65,2±34,8	89,8±38,5	0,424

3.1.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des patients

L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques a montré une variabilité importante des doses ; des concentrations et du rapport concentration/dose ratio surtout durant le premier mois suivant la greffe rénale (**Tableau XXVI**).

Tableau XXVI. Paramètres pharmacocinétiques des patients

Paramètres cinétiques (moyenne± écart type)	3 jours	7 jours	2 semaines	1 mois	3 mois	6 mois	1 année
Dose (mg/kg/j)	0,13±0,02	0,13±0,04	0,14±0,05	0,14± 0,06	0,10±0,05	0,09±0,05	0,06±0,03
Concentration C0 (ng/ml)	9,1±7,6	7,6±4,8	10,3±4,9	11,6±5,3	9,8±3,8	8,8±4,1	6,5±2,1
Concentration /Dose Ratio (ng/ml par mg/kg/j)	66,7±47,4	59,0±32,3	79,7±40,7	98,4±62,1	143,2±146,1	135,2±101,9	149,9±83,7
Concentration C1 (ng/ml)		13,8±8,3	23,2±14,7	26,5±16,9	20,0±6,6	19,7±7,76	10,7±4,5
Concentration C3 (ng/ml)		17,7±5,1	15,5±6,2	31,8±13,2	19,5±4,6	20,2±7,4	10,4±3,3
AUC (ng.h/ml)				257,4±101,7	177,3±40,3	174,6±45,6	98,6±31,4

3.1.3.1. Evolution des moyennes des concentrations C0 du tacrolimus

Durant la période d'étude, nous avons remarqué une variation des taux du tacrolimus dans une fourchette comprise entre 5 et 10 ng/ml en moyenne. Durant les 3 premiers mois, ces concentrations étaient très variables notamment les 4 premières semaines suivant la greffe rénale ; à 3 jours des valeurs extrêmes de 1.53 à 16.65 ont été retrouvées. A partir du 6eme mois post-greffe, elles se sont stabilisées avec moins d'écart entre patients (**Figure 18**).

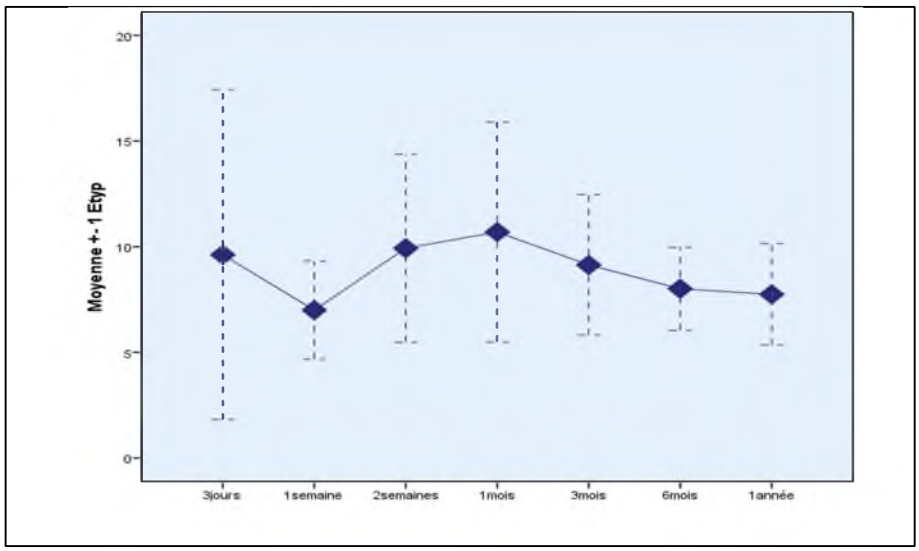


Figure 18. Evolution des moyennes des concentrations C0 du tacrolimus

3.1.3.2. Evolution des moyennes des doses du tacrolimus administrées

Le suivi des patients sur 1 an a montré une diminution des doses à partir de 3 mois de la greffe rénale. A un 1an, la dose de tacrolimus était environ la moitié de celle prescrite à la période initiale (**Figure 19**).

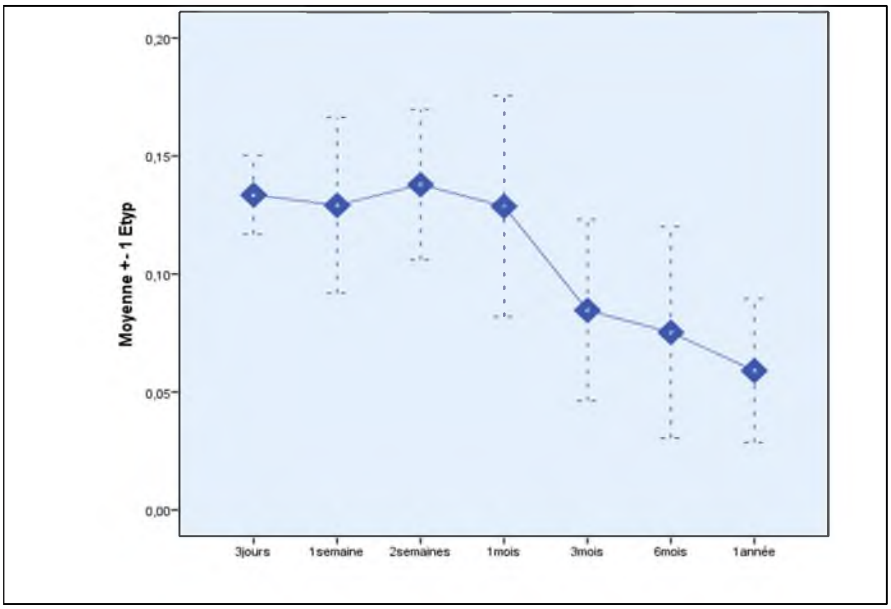


Figure 19. Evolution des moyennes de doses du tacrolimus administrée

3.1.3.3. Evolution des moyennes des concentrations/doses ratios du tacrolimus

Les concentrations doses ratio (ng/ml par mg/kg/j) ont augmenté avec le temps et se sont stabilisées environ à partir du 3eme mois après la greffe rénale (**Figure 20**).

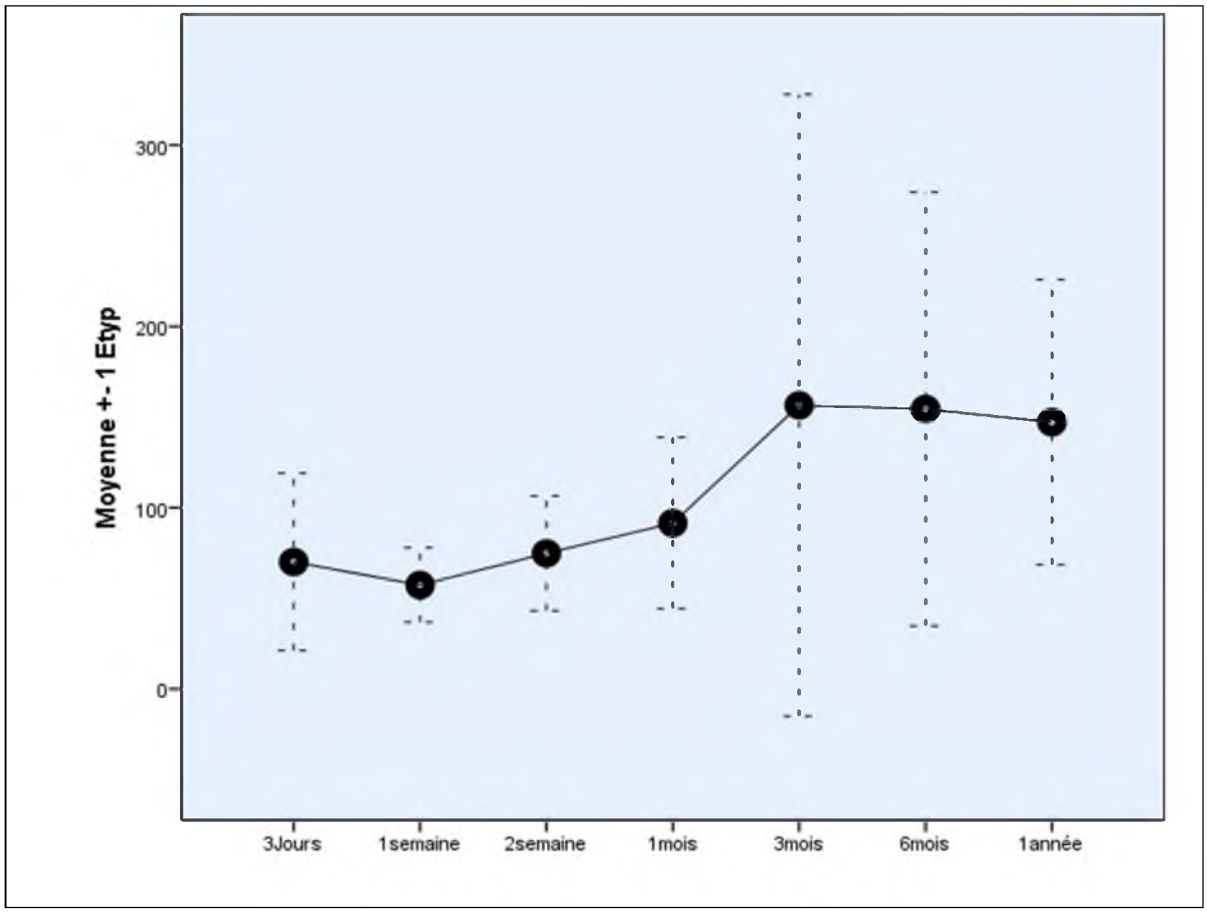


Figure 20. Evolution des moyennes des concentrations doses/ratios du tacrolimus

3.1.3.4. Variabilité interindividuelle des doses du tacrolimus à 3 mois post-greffe

A 3 mois post-greffe, on a distingué une variabilité des doses de 0.01mg/kg/j à 0.024 mg/kg/j pour maintenir la concentration de 13 patients dans une fourchette thérapeutique de 8-12 ng/ml (**Figure 21 et 22**).

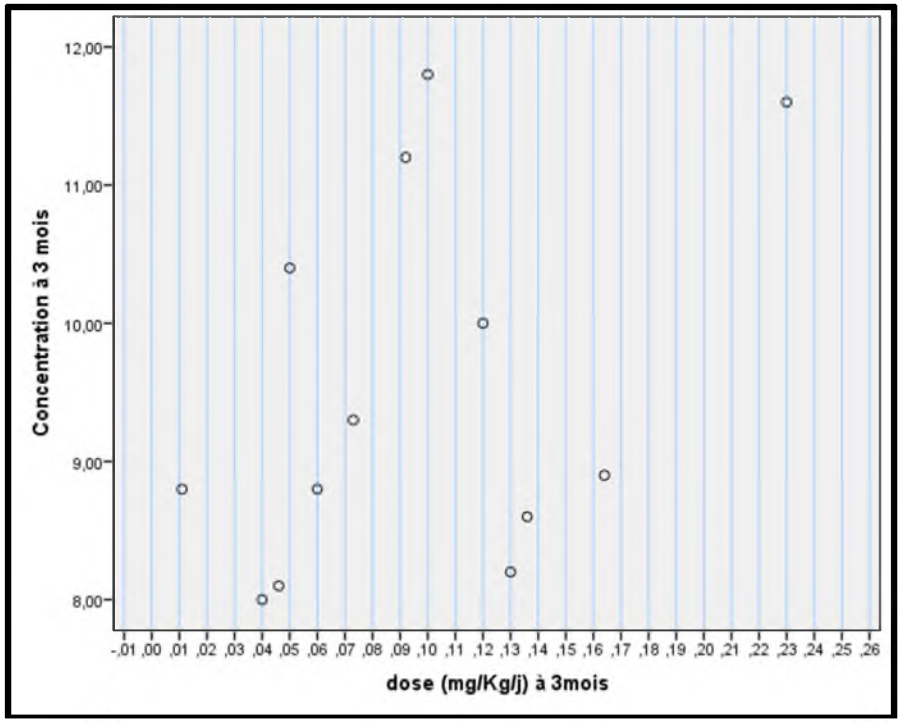


Figure 21. Répartition des doses des patients ayant atteint la valeur cible à 3 mois

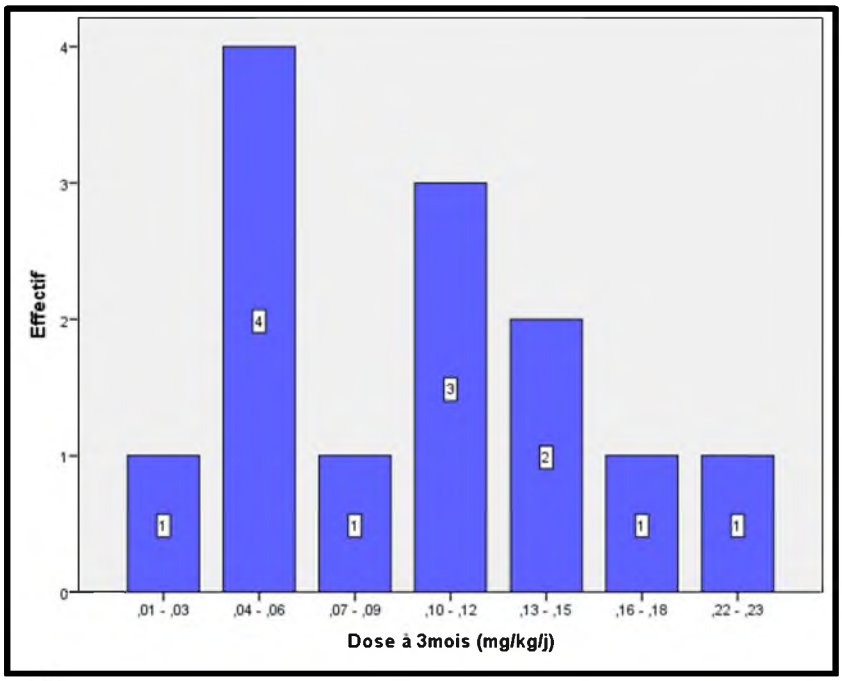


Figure 22. Répartition des doses et effectif de patients ayant atteint la valeur cible à 3 mois

3.1.3.5. Variabilité interindividuelle des doses du tacrolimus à 1 an post-greffe

A 1 an post-greffe, des doses variant de 0.01 à 0.14 mg/kg/j ont permis de maintenir la concentration à l'équilibre de 3-7 ng/ml pour 48 patients (**Figure 23**).

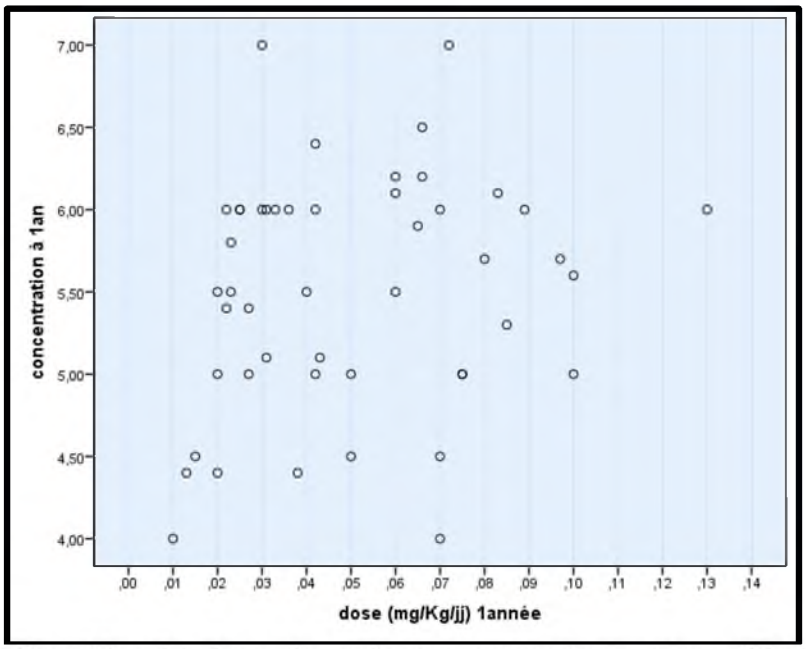


Figure 23. Répartition des doses des patients ayant atteint la valeur cible à 1 an post-greffe

L'évaluation de la variabilité interindividuelle à 1 an post- greffe a montré une disparité des doses entre les patients pour atteindre les valeurs cibles (**Figure 23**).

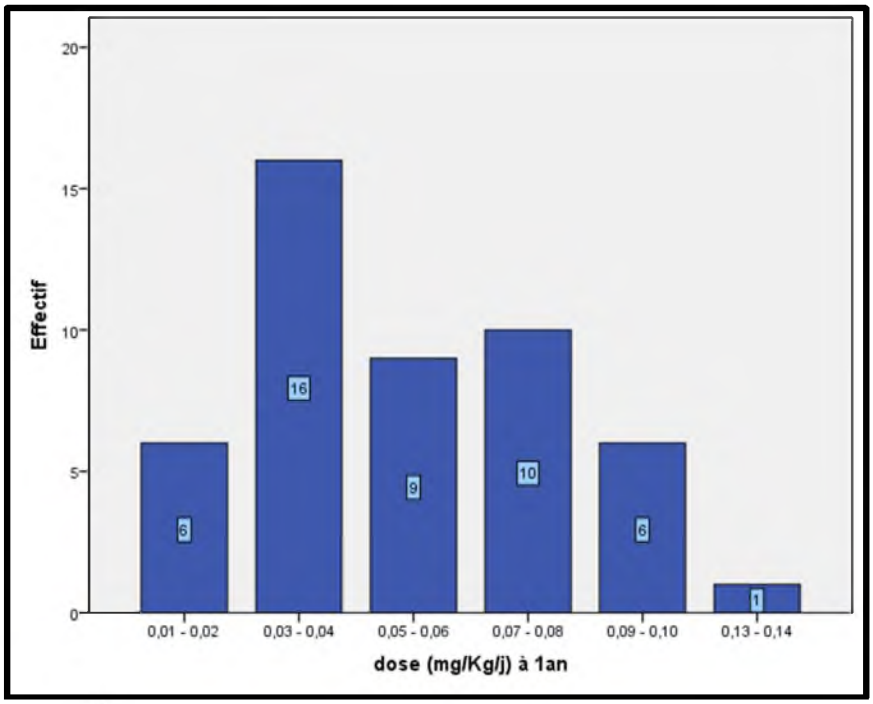


Figure 24. Répartition des doses et effectif des patients ayant atteint la valeur cible à 1 an post-greffe

3.1.3.6. Corrélation AUC tacrolimus et C0

3.1.3.6.1. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 mois post-greffe

La corrélation concentration résiduelle/AUC était très bonne à 1 mois (coefficient de corrélation r= 0.95) (**Figure 25**).

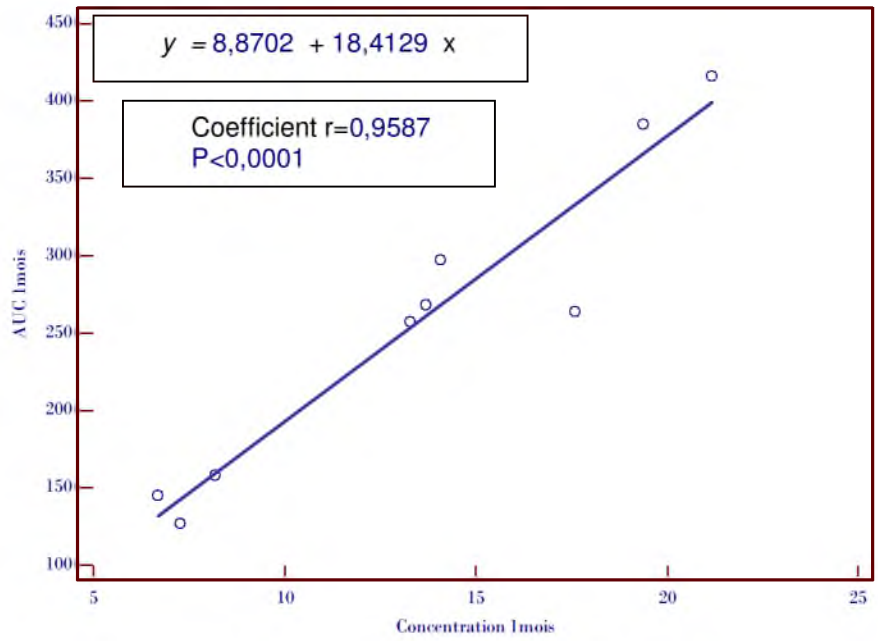


Figure 25. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 mois post-greffe

3.1.3.6.2. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 3 mois post-greffe

A 3 mois, la corrélation AUC/ C0 est restée toujours bonne (coefficient de corrélation : 0.84) (**Figure 26**).

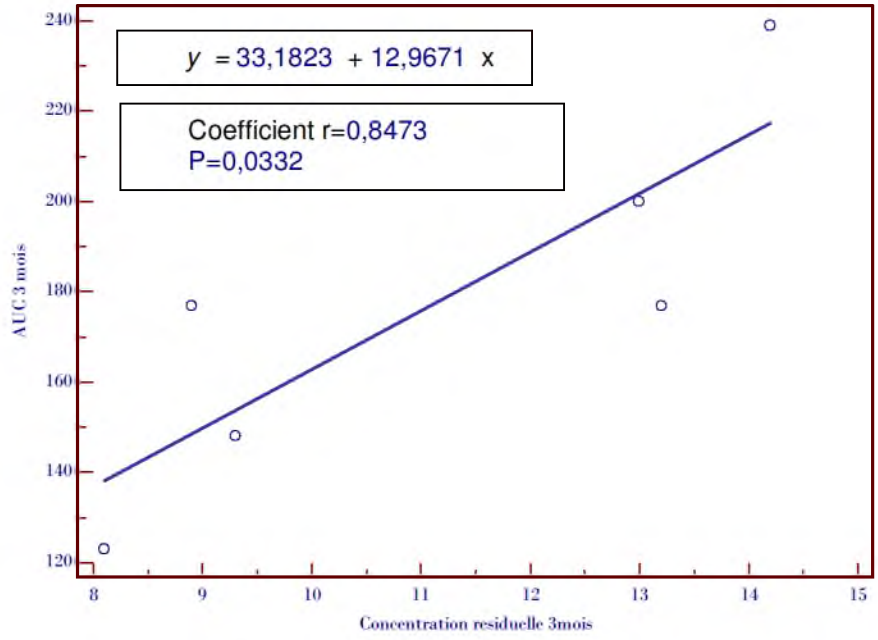


Figure 26. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 3 mois post-greffe

3.1.3.6.3. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 6 mois post-greffe

A 6 mois, le coefficient de corrélation AUC/C0 était toujours bon (r=0.88) (**Figure 27**).

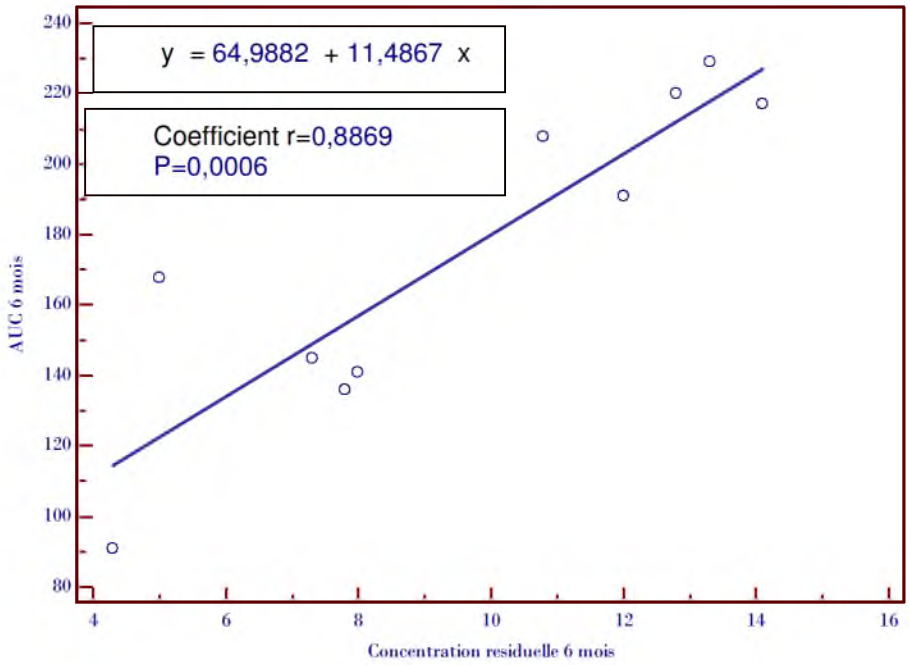


Figure 27. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 6 mois post-greffe

3.1.3.6.4. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 an post-greffe

A 1 an post-greffe, la corrélation AUC/C0 a présenté un coefficient plus faible que pour les délais précédents (r=0.63) (**Figure 28**).

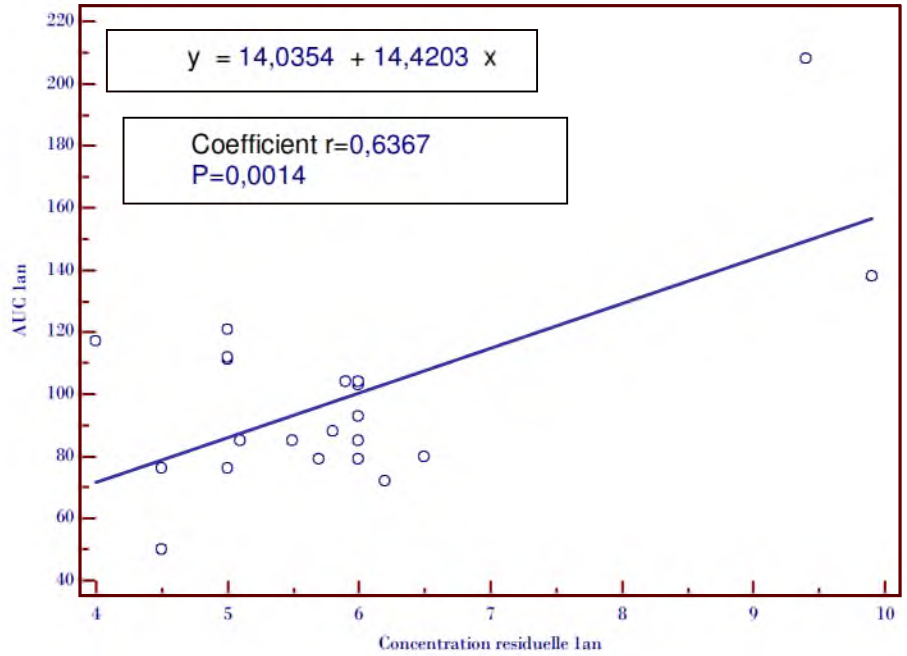


Figure 28. Corrélation AUC tacrolimus et C0 à 1 an post-greffe

3.1.3.7. Répartition des concentrations résiduelles du tacrolimus

3.1.3.7.1. Répartition des C0 de 3 jours à 3 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

Durant les 4 premières semaines qui suivaient la greffe rénale, le nbre de patients ayant atteint les valeurs cibles était très faible. A 1 mois post-greffe, seulement 17,9% des patients ont présenté des concentrations optimales ; néanmoins ce taux a augmenté à 48,1% à 3 mois (**Tableau XXVII, Figure 29**).

Tableau XXVII. Répartition des concentrations C0 de J3 à J90 post-greffe des patients traités par tacrolimus

Concentrations cibles (ng/ml)	3jours		1semaine		2semaines		1 mois		3 mois	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<8	11	55,0	15	57,7	12	42,9	10	35,7	8	29,6
8-12	5	25,0	9	34,6	7	25,0	5	17,9	13	48,1
>12	4	20,0	2	7,7	9	32,1	3	46,4	6	22,2
Total	**20**	**100,0**	**26**	**100,0**	**28**	**100,0**	**28**	**100,0**	**27**	**100,0**

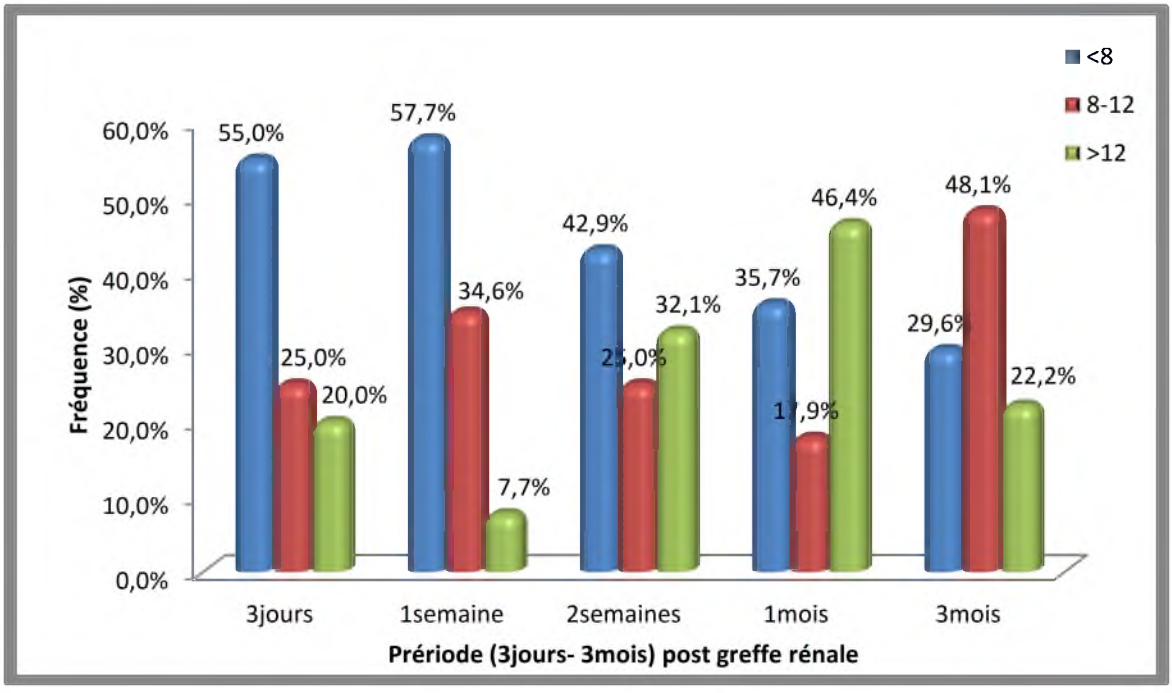


Figure 29. Evolution des concentrations en post-greffe

3.1.3.7.2. Répartition des CO à 6 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

A 6 mois post-greffe, 33,3% des patients traités par le tacrolimus ont présenté des concentrations optimales ; 21,2% des patients avaient des concentrations inférieures à la valeur cible (6-8ng/ml) et 45,5% des patients avaient des concentrations supérieures à la valeur cible (**Tableau XXVIII, Figure 30**).

Tableau XXVIII. Répartition des concentrations C0 à 6 mois post-greffe des patients traités par le tacrolimus

Concentrations cibles (ng/ml)	Nbre	%
<6	7	21,2
6-8	11	33,3
>8	15	45,5
Total	**33**	**100,0**

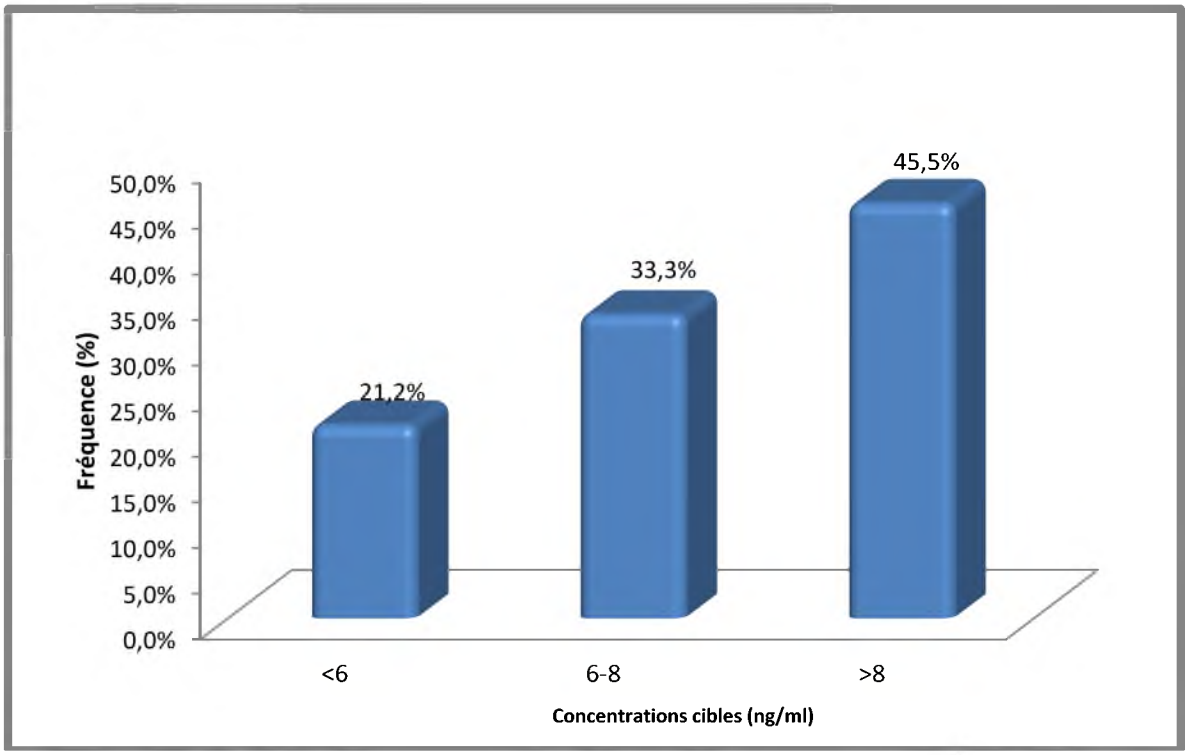


Figure 30. Evolution des concentrations du tacrolimus en post-greffe à 6 mois

3.1.3.7.3. Répartition des C0 à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

A 1 an post-greffe, 75 % des patients traités par le tacrolimus ont présenté des concentrations optimales et 25% des patients avaient des concentrations supérieures à la valeur cible (3-7ng/ml) (**Tableau XXIX, Figure 31**).

Tableau XXIX. Répartition des concentrations C0 à un an post-greffe des patients traités par le tacrolimus

Concentrations cibles (ng/ml)	Nbre	%
<3	0	0.0
3-7	48	75,0
>7	16	25,0
Total	**64**	**100,0**

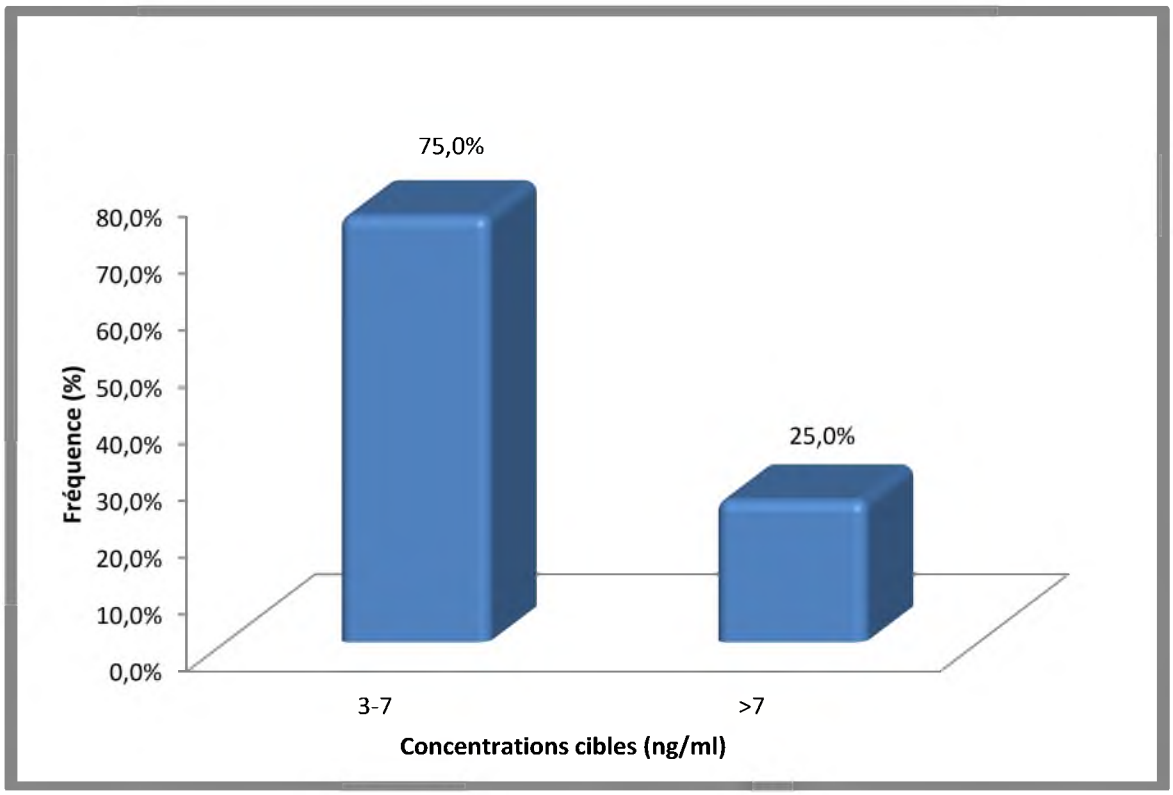


Figure 31. Evolution des concentrations du tacrolimus en post-greffe à 1 année

3.1.3.7.4. Evolution des C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

Le suivi de la tacrolémie pendant 1 an a montré qu'en post-greffe immédiat le pourcentage de patients ayant atteint les valeurs cibles était faible ; à partir de 3 mois ce pourcentage a augmenté et a atteint la valeur maximum de 75% à 1 an (**Tableau XXX, Figure 32**).

Tableau XXX. Evolution des concentrations C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

	3jours		1semaine		2semaines		1 mois		3 mois		6 mois		1année	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Concentrations optimales	5	25,0	9	34,6	7	25,0	5	17,9	13	41,8	11	33.3	48	75.0

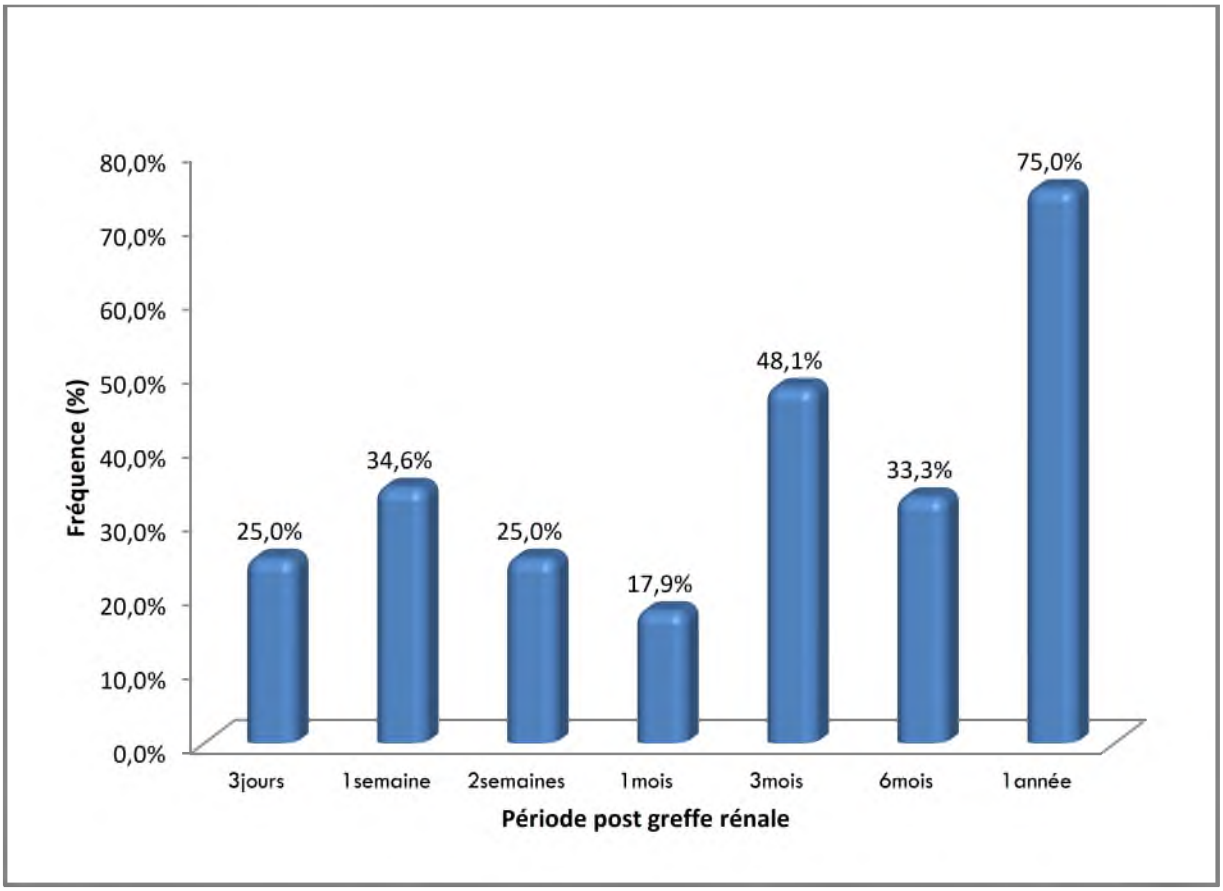


Figure 32. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe

3.1.3.8. Répartition des AUC du tacrolimus

3.1.3.8.1. Répartition de l'AUC à 3 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

L'évaluation de l'AUC a montré que 66,7% des patients ont présenté une bonne exposition au tacrolimus à 3 mois (**Tableau XXXI**).

Tableau XXXI. Répartition des AUC à 3 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

AUC cible (ng.h/ml)	Nbre	%
<140	1	16,6
140 -210	4	66,7
>210	1	16,7
Total	**6**	**100,0**

3.1.3.8.2. Répartition de l'AUC à 6 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

A 6 mois post-greffe et parmi les 10 patients ayant bénéficié de l'évaluation de l'AUC, l'exposition totale au tacrolimus a diminué pour 1 patient et a augmenté cependant pour 8 patients de l'échantillon concerné (**Tableau XXXII**).

Tableau XXXII. Répartition des AUC à 6 mois post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

AUC cible (ng.h/ml)	Nbre	%
<110	1	10,0
110 -140	1	10,0
>140	8	80,0
Total	**10**	**100,0**

3.1.3.8.3. Répartition de l'AUC à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

A 1 an post-greffe, 22 patients ont bénéficié de l'évaluation de l'AUC. Les résultats ont montré que 86,4% de ces patients ont présenté une bonne exposition au tacrolimus (**Tableau XXXIII**).

Tableau XXXIII. Répartition des AUC à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

AUC cible (ng.h/ml)	Nbre	%
<75	2	9,1
75 -140	19	86,4
>140	1	4,5
Total	**22**	**100,0**

3.1.3.8.4. Evolution de l'AUC jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par tacrolimus

Le suivi de l'AUC pendant 1 an a montré que les patients ont présenté une bonne exposition au tacrolimus à 3 mois post-greffe puis à 6 mois, l'AUC a augmenté pour 80% des patients. A 1 an, 86,4% des patients ont présenté une bonne exposition au tacrolimus (**Tableau XXXIV, Figure 33**).

Tableau XXXIV. Evolution des AUC jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par le tacrolimus

AUC	3mois		6mois		1an	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Inférieur valeur cible	1	16,7	1	10,0	2	9,1
Valeur cible	4	66,7	1	10,0	19	86,4
Supérieur valeur cible	1	16,7	8	80,0	1	4,5
Total	**6**	**100,0**	**10**	**100,0**	**22**	**100,0**

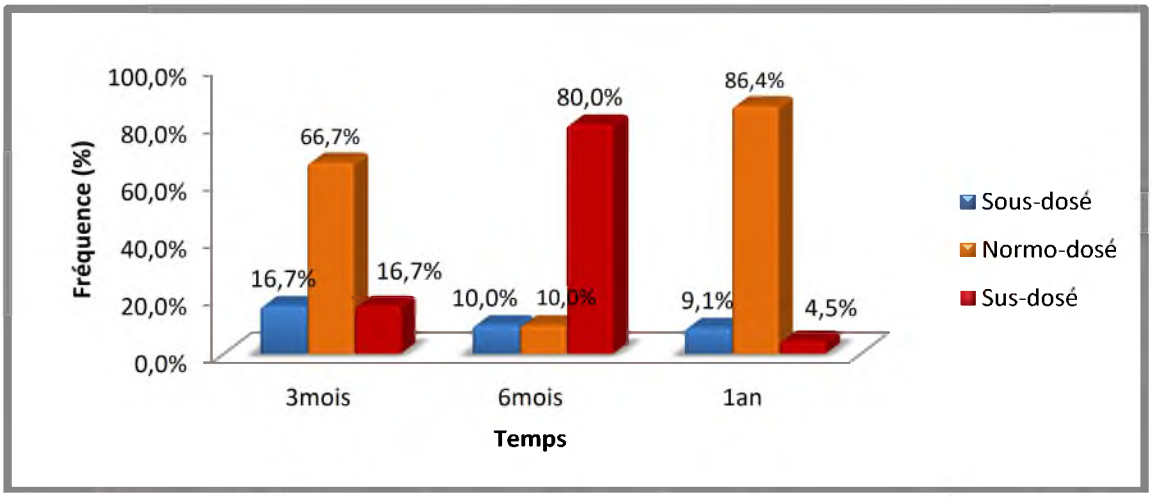


Figure 33. Répartition de l'AUC du tacrolimus selon la marge thérapeutique

3.1.4. Caractéristiques pharmacogénétiques des patients

3.1.4.1. Le gène *CYP 3A5*

3.1.4.1.1. Répartition des génotypes des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Le génotypage CYP450 3A5 réalisé pour le groupe de patients traités par le tacrolimus a montré une répartition modale avec une prédominance du génotype hétérozygote AG (**Tableau XXXV, Figure 34**).

La répartition allélique a montré une prédominance de l'allèle *3 ou allèle G (**Tableau XXXVI**).

Tableau XXXV. Répartition des génotypes des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Genotype	Nbre	%
AG	57	89,1
GG	06	9,4
Non fait	01	1,5
Total	**64**	**100,0**

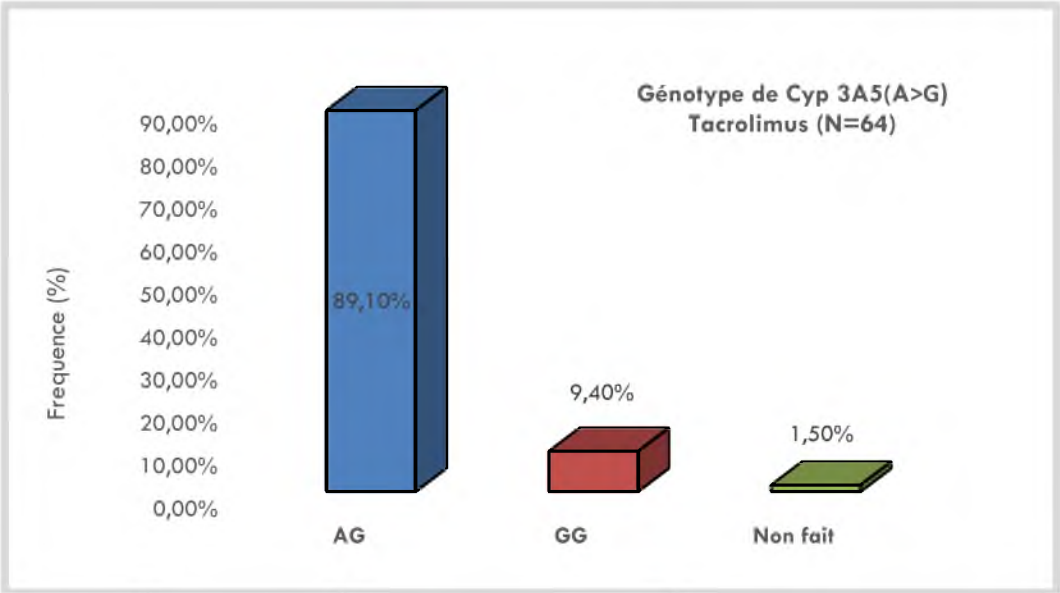


Figure 34. Répartition des génotypes des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Tableau XXXVI. Fréquence des allèles du gène *CYP3A5* chez les groupes de patients traités par le tacrolimus

Allèle	Nbre	Fréquence %
***1**	57	45%
***3**	69	55%
Totale	**126**	**100,0**

3.1.4.1.2. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

La répartition des doses de tacrolimus entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme *CYP3A5* (AG/GG) n'a montré aucune différence significative de dose entre ces deux groupes de patients durant la période de suivi de 1 an (**Tableau XXXVII**).

Tableau XXXVII. Doses de tacrolimus selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

	AG (n=57)	GG (n=6)	Valeur de P
	Dose du tacrolimus (mg/Kg/j) Moyenne± écart type	Dose du tacrolimus (mg/Kg/j) Moyenne± écart type	
3 jours	0,13±0,01	0,15±0,01	0,124
1 semaine	0,13±0,04	0,12±0,04	0,410
2 semaines	0,14±0,05	0,13±0,03	0,509
1 mois	0,14± 0,06	0,14±0,07	0,816
3 mois	0,10±0,06	0,07±0,02	0,418
6 mois	0,09±0,05	0,09±0,06	0,795
1 année	0,06± 0,03	0,05±0,02	0,507

L'histogramme représentant l'influence du génotype AG/GG sur la dose du tacrolimus durant la première année suivant la greffe rénale n'a pas montré de différence significative entre ces 2 groupes de patients (**Figure 35**).

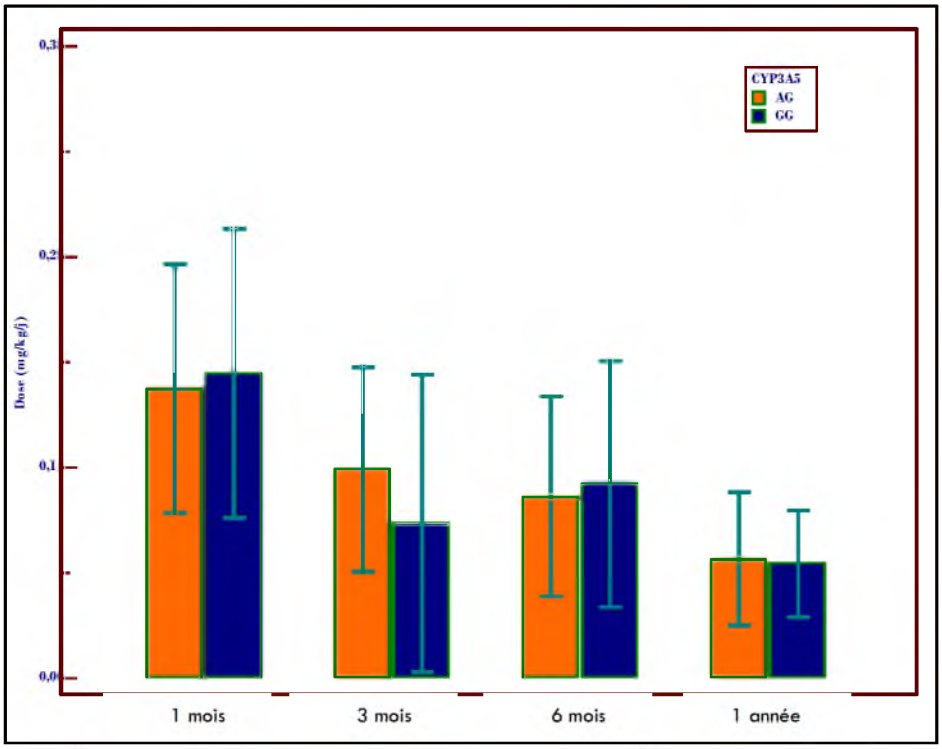


Figure 35. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

3.1.4.1.3. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

La répartition des concentrations du tacrolimus entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme *CYP3A5* (AG/GG) n'a montré aucune différence significative entre ces deux groupes de patients durant la première année de suivi de la greffe rénale (**Tableau XXXVIII**).

Tableau XXXVIII. Concentration du tacrolimus selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

	AG (n=57)	GG (n=6)	Valeur de P
	Concentration du tacrolimus (ng/ml) Moyenne± écart type	Concentration du tacrolimus (ng/ml) Moyenne± écart type	
3 jours	8,32±7,91	13,40±3,22	0,296
1 semaine	6,88±3,34	11,37±9,7	0,087
2 semaines	10,28±5,14	10,52±3,68	0,928
1 mois	11,09± 5,09	14,57±6,62	0,234
3 mois	9,97±3,98	8,40±0,69	0,508
6 mois	8,95±4,36	8,32±2,47	0,757
1 année	6,54± 2,13	6,63±1,77	0,917

L'histogramme représentant l'influence du génotype AG/GG sur la concentration du tacrolimus durant la première année suivant la greffe rénale n'a pas montré de différence significative entre ces 2 groupes de patients (**Figure 36**).

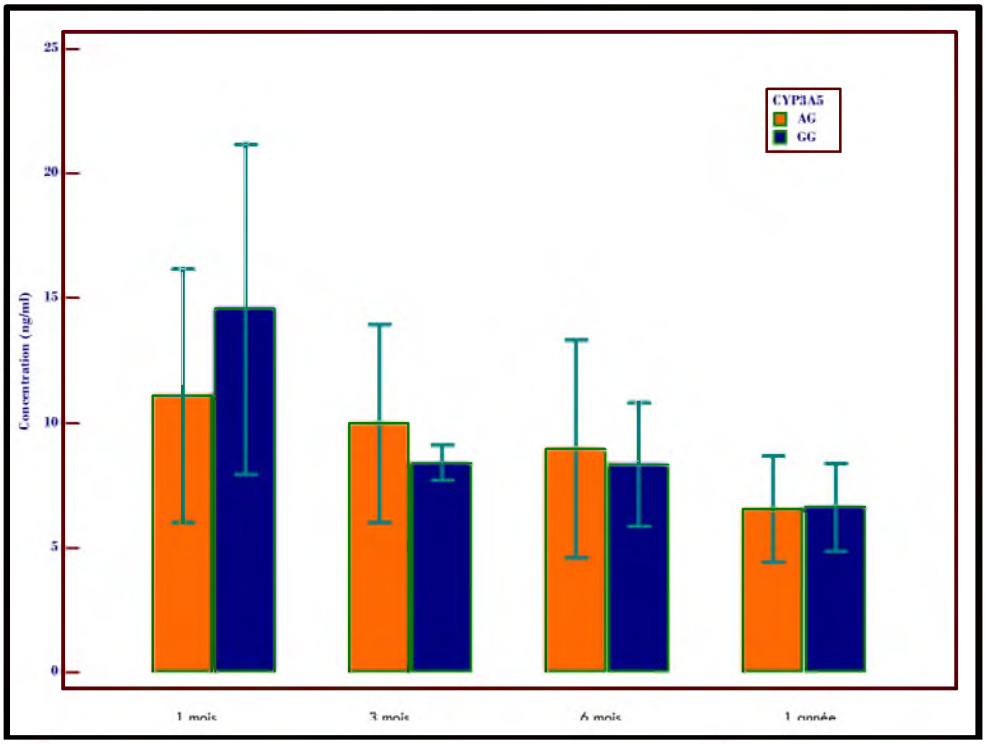


Figure 36. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

3.1.4.1.4. Répartition des concentrations/doses ratios du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

La répartition des concentrations/doses ratio de tacrolimus entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme *CYP3A5* (AG/GG) a montré que chez les patients homozygotes GG, le rapport dose ratio était plus élevé que ceux hétérozygotes AG. Une différence significative dans la distribution des concentrations/doses ratio à 1 semaine et 3 mois post-greffe entre les deux groupes de patients AG/GG a été observée (**Tableau XXXIX**).

Tableau XXXIX. Concentration/dose ratio du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

	AG (n=57)	GG (n=6)	Valeur de P
	Concentration/Dose ratio (ng/ml par mg/Kg/j) Moyenne± écart type	Concentration/Dose ratio (ng/ml par mg/Kg/j) Moyenne± écart type	
3 jours	62,22 ±49,41	92,28 ±26,22	0,324
1 semaine	53,11 ±21,75	91,68 ±60,75	**0,025**
2 semaines	77,74 ±38,90	91,52±55,62	0,541
1 mois	95,59 ± 63,16	115,33 ±60,56	0,566
3 mois	119,56 ±66,54	332,44 ±207,75	**0,014**
6 mois	126,46 ±71,86	183,85 ±111,38	0,252
1 année	146,84 ± 82,19	157,70 ±96,70	0,762

L'histogramme représentant l'influence du génotype AG/GG sur la concentration/dose ratio du tacrolimus durant la première année suivant la greffe rénale a montré une différence significative de ce paramètre entre ces 2 groupes de patients à 3 mois. Le rapport concentration/dose ratio était plus élevé chez les patients GG (**Figure 37**).

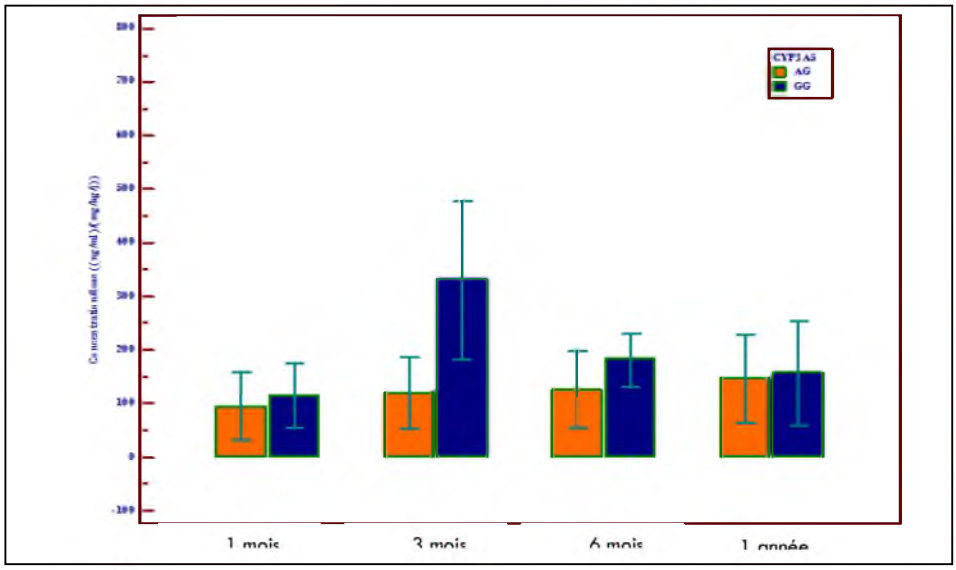


Figure 37. Répartition des concentrations/doses ratios du tacrolimus selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

3.1.4.1.5. Répartition des patients selon les concentrations optimales et le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations optimales entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme durant la première année de suivi de la greffe rénale (**Tableau XL, Figure 38**).

Tableau XL. Répartition des patients selon la marge thérapeutique et le génotype *CYP3A5 6986A>G* (AG versus GG)

		CYP3A5				
		AG		GG		
Délai post-greffe	Concentration ng/ml	Nbre	%	Nbre	%	P
1 mois	<8	10	41.7	0	0.0	NS
	8-12	3	12.5	2	50.0	NS
	>12	11	45.8	2	50.0	NS
	Total	**24**	**100.0**	**4**	**100.0**	
3 mois	<8	7	29.2	1	33.3	NS
	8-12	11	45.8	2	66.7	NS
	>12	6	25.0	0	0.0	NS
	Total	**24**	**100.0**	**3**	**100.0**	
6 mois	<6	7	25.0	0	0.0	NS
	6-8	7	25.0	4	80.0	0,05
	>8	14	50.0	1	20.0	NS
	Total	**28**	**100.0**	**5**	**100.0**	
1année	3-7	43	75.4	4	66.7	NS
	>7	14	24.6	2	33.3	NS
	Total	**57**	**100.0**	**6**	**100.0**	

NS : Non significatif

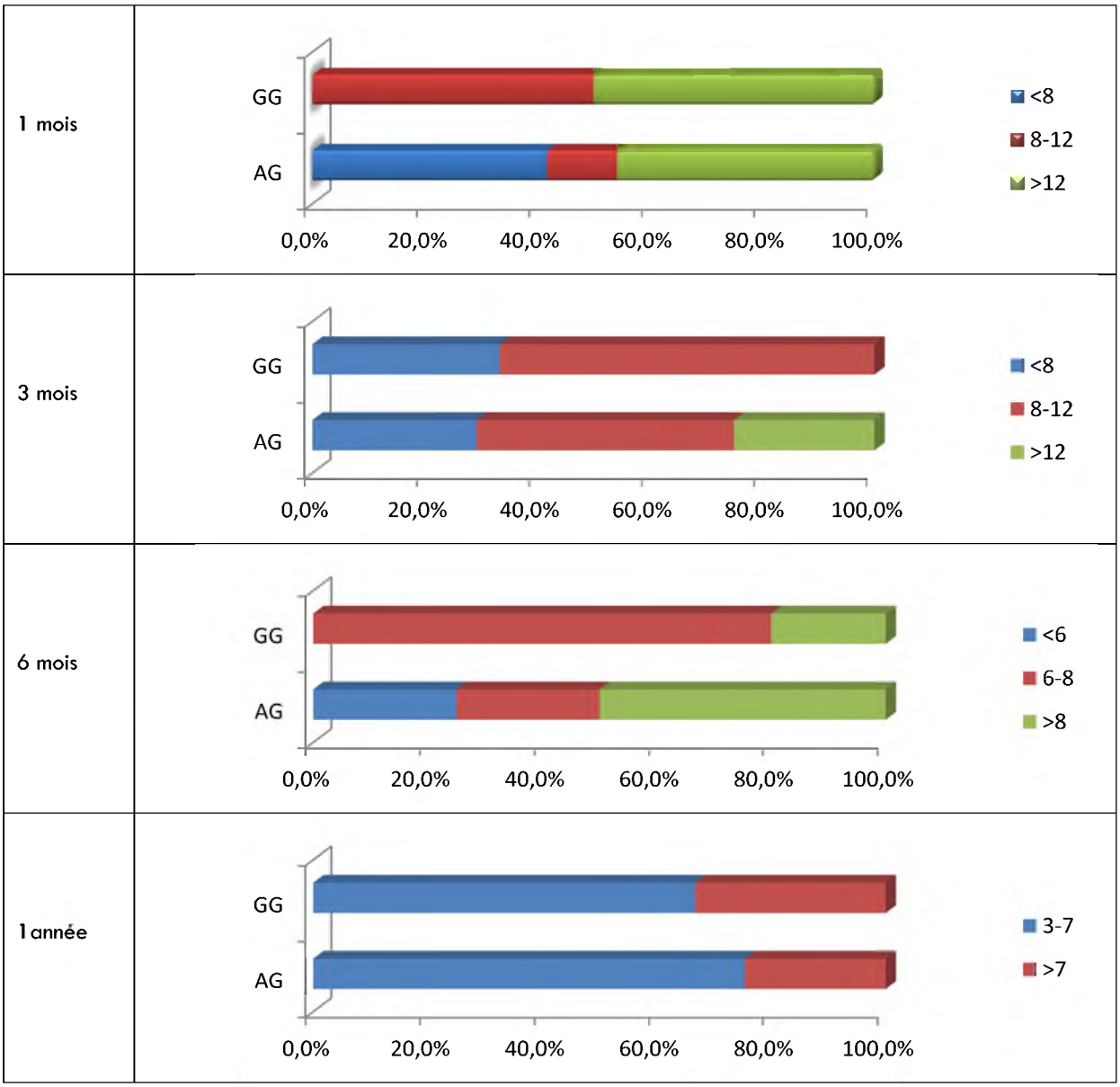
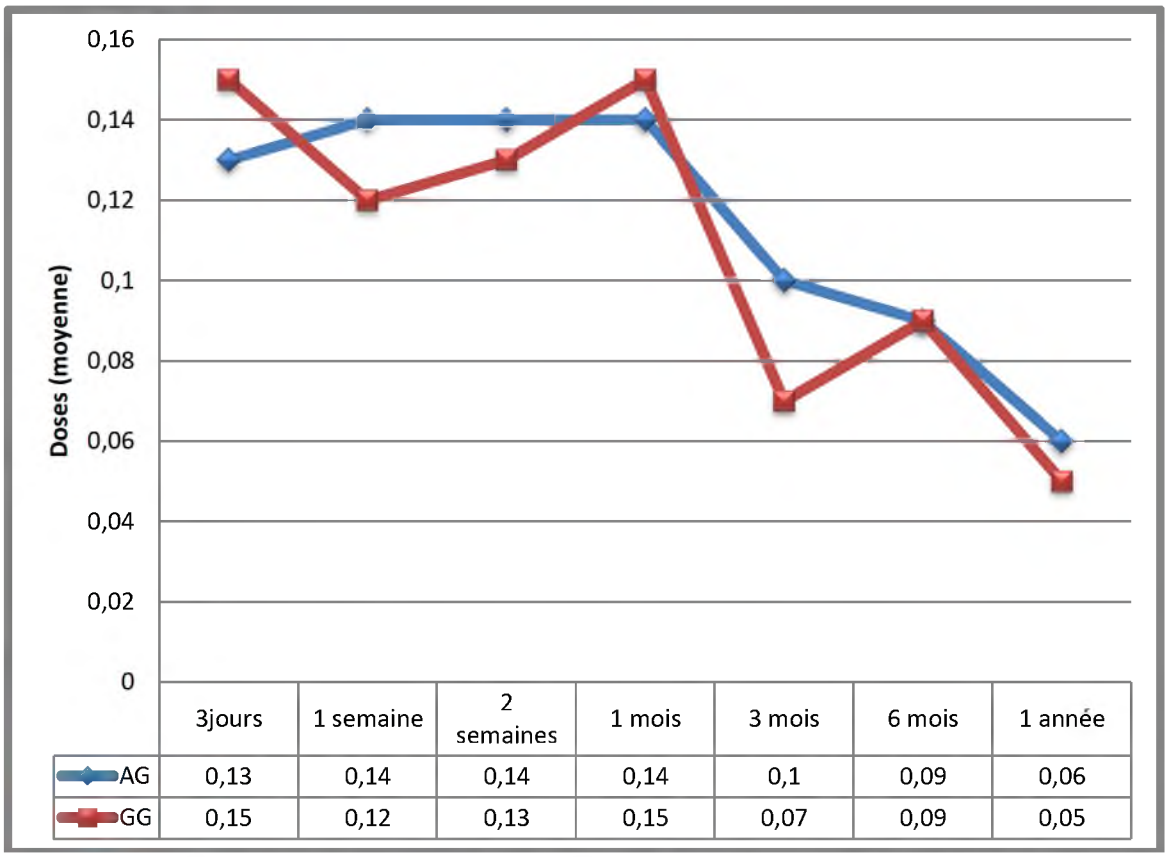


Figure 38. Répartition des patients selon la marge thérapeutique et le génotype *CYP3A5 6986A>G* (AG versus GG)

3.1.4.1.6. Profil de dégression des doses selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

Le profil de dégression des doses de tacrolimus en fonction du temps était similaire chez les deux groupes de patients étudiés expresseurs et non expresseurs de l'enzyme CYP3A5 (**Figure 39**).



	3jours	1 semaine	2 semaines	1 mois	3 mois	6 mois	1 année
AG	0,13	0,14	0,14	0,14	0,1	0,09	0,06
GG	0,15	0,12	0,13	0,15	0,07	0,09	0,05

Figure 39. Dégression des doses selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

3.1.4.1.7. Distribution C0/dose chez les patients de génotype (AG) concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

Sur l'histogramme représentant la distribution des concentrations/doses ratio (1mois ; 3 mois ; 6 mois ; 1an), on a remarqué une distribution modale de ce paramètre. Cependant et dans un même groupe génotypique (AG), la concentration/dose ratio était très variable (**Figure 40**).

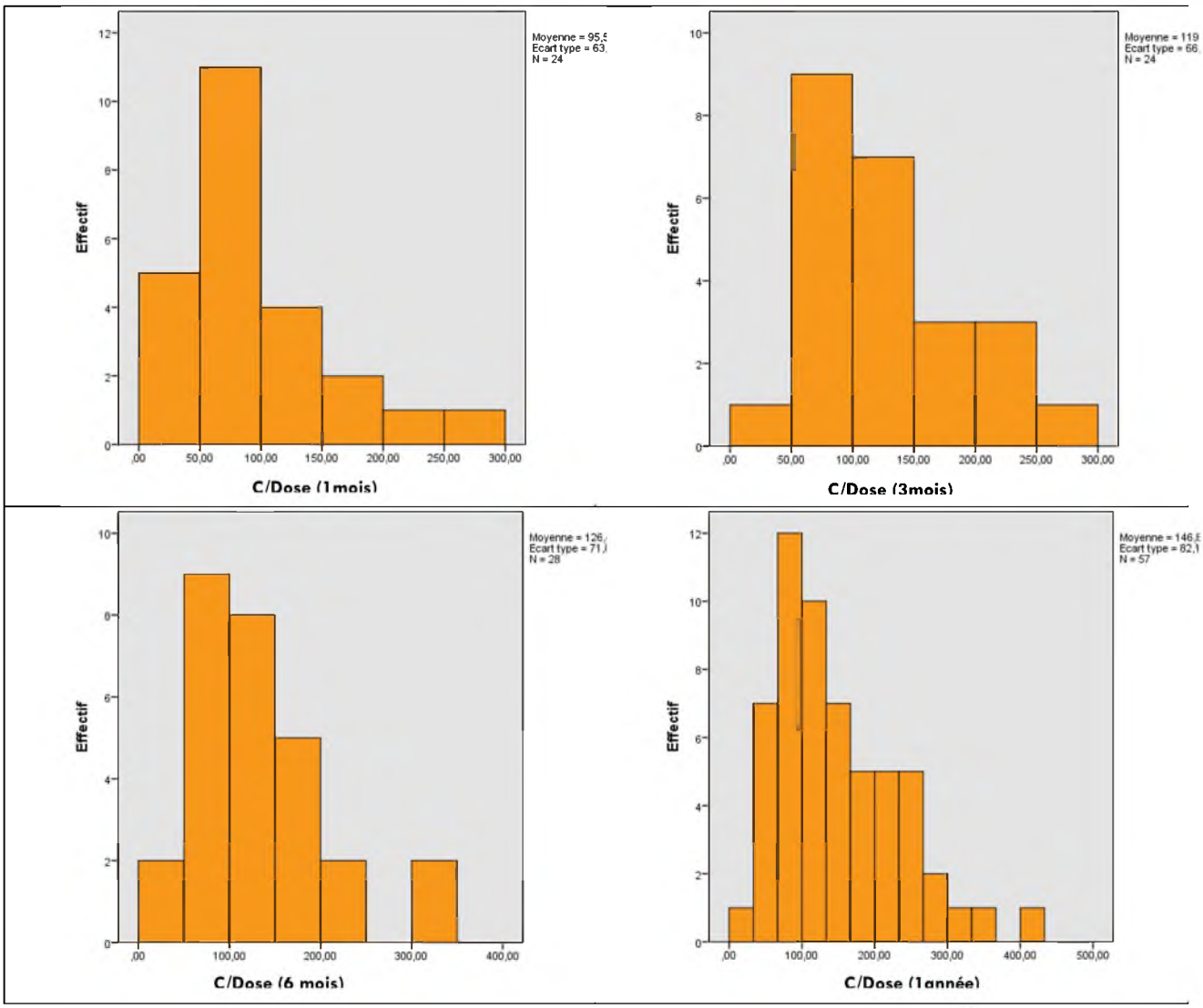


Figure 40. Histogramme distribution C0/dose chez les patients de génotype (AG) concernant le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

3.1.4.1.8. Influence de l'hématocrite sur la concentration du tacrolimus

La représentation du diagramme en boites de la concentration du tacrolimus à 3 mois selon le taux d'hématocrite a montré que les patients ayant un hématocrite supérieur au seuil de 40% avaient des tacrolémies supérieures à ceux ayant un hématocrite inférieur à 40% (p=0,027) (**Figure 41**).

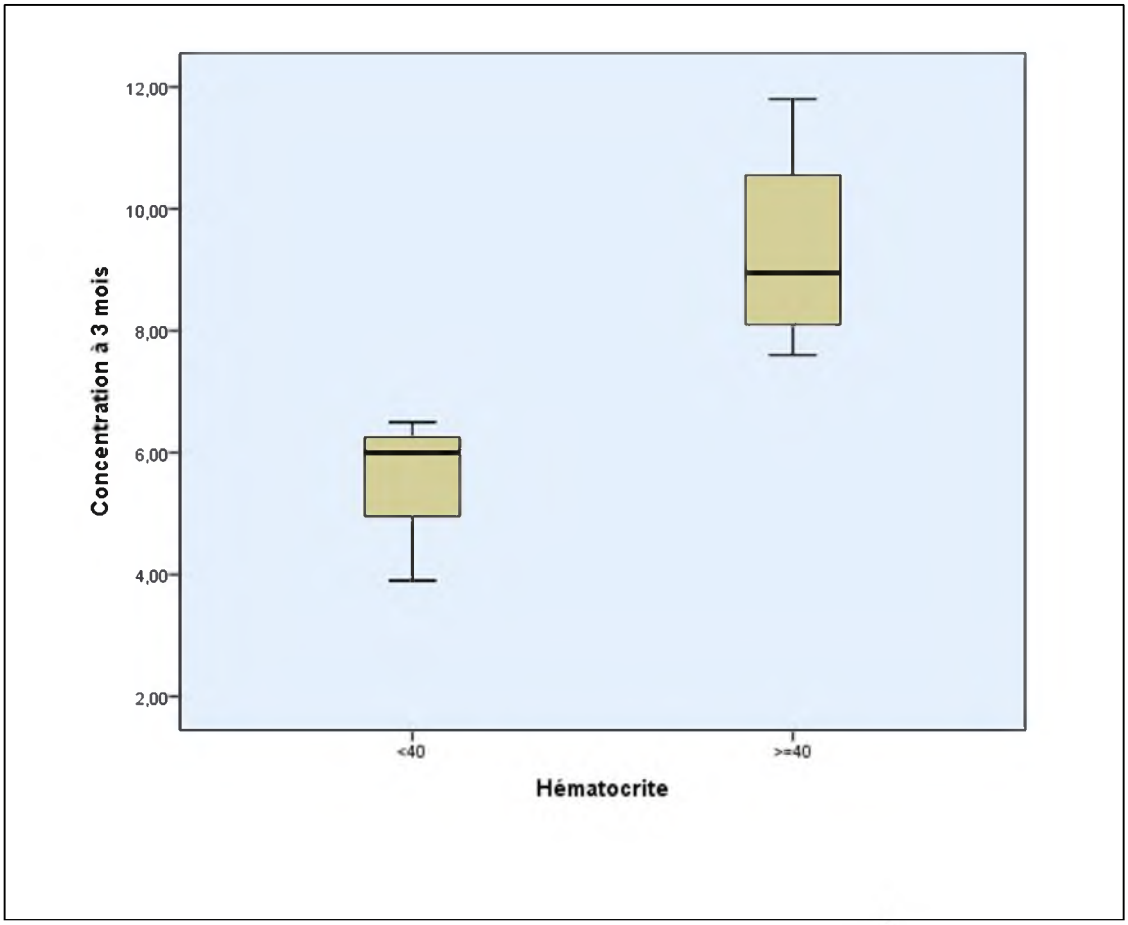


Figure 41. Diagramme en boites de la concentration du tacrolimus à 3 mois selon le taux d'hématoctite

3.1.4.1.9. Répartition des clairances MDRD selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

La répartition des clairances (MDRD) entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme *CYP3A5* (AG/GG) a montré une meilleure clairance à la créatinine chez le groupe de patient AG. Une différence significative dans la distribution de la clairance rénale à la créatinine à 3 mois post-greffe entre les deux groupes de patients AG/GG a été observée (**Tableau XLI**)

Tableau XLI. Clairances MDRD selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

	AG (n=57)	GG (n=6)	Valeur de P
	CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	
3 jours	53,6±36,1	55,7 ±29,7	NS
1 semaine	63,55 ±23,9	52,8 ±20,4	NS
1 mois	70,1 ± 24,7	51,0 ±17,3	0,07
3 mois	68,4 ±14,7	53,2±16,3	**0,02**
6 mois	71,4 ±23,0	59,8 ±21,6	NS
1 année	65,4 ± 20,2	64,7±10,8	NS

NS : Non significatif

Sur le graphe d'évolution de la clairance à la créatinine (MDRD) les patients expresseurs de l'enzyme *CYP3A5* (AG) présentaient de meilleures clairances (**Figure 42**).

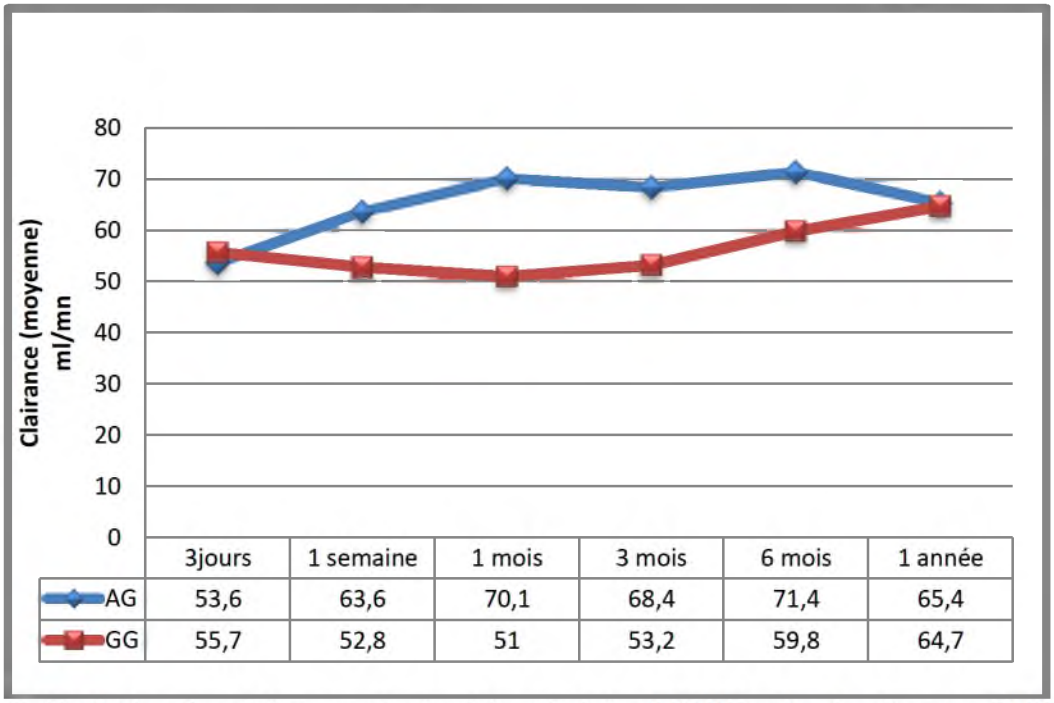


Figure 42. Evolution des clairances rénales à la créatinine MDRD selon le génoytpe CYP3A5 6986A>G des patients (AG versus GG)

3.1.4.1.10. Répartition des comorbidités selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

La répartition des comorbidités associées n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes de patients AG/GG (**Tableau XLII, Figure 43**).

Tableau XLII. Fréquence des comorbidités selon génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

		AG		GG		P
		Nbre	%	Nbre	%	
Hypertension artérielle	Oui	40	70.2	6	100,0	NS
	Non	17	29.8	0	0.0	
	Total	**57**	**100,0**	**6**	**100,0**	
Diabète	Oui	14	24.6	3	50.0	NS
	Non	43	75.4	3	50.0	
	Total	**57**	**100,0**	**6**	**100,0**	
Dyslipidémie	Oui	14	24.6	4	66.7	0,09
	Non	43	75.4	2	33.3	
	Total	**57**	**100,0**	**6**	**100,0**	

NS : Non significatif

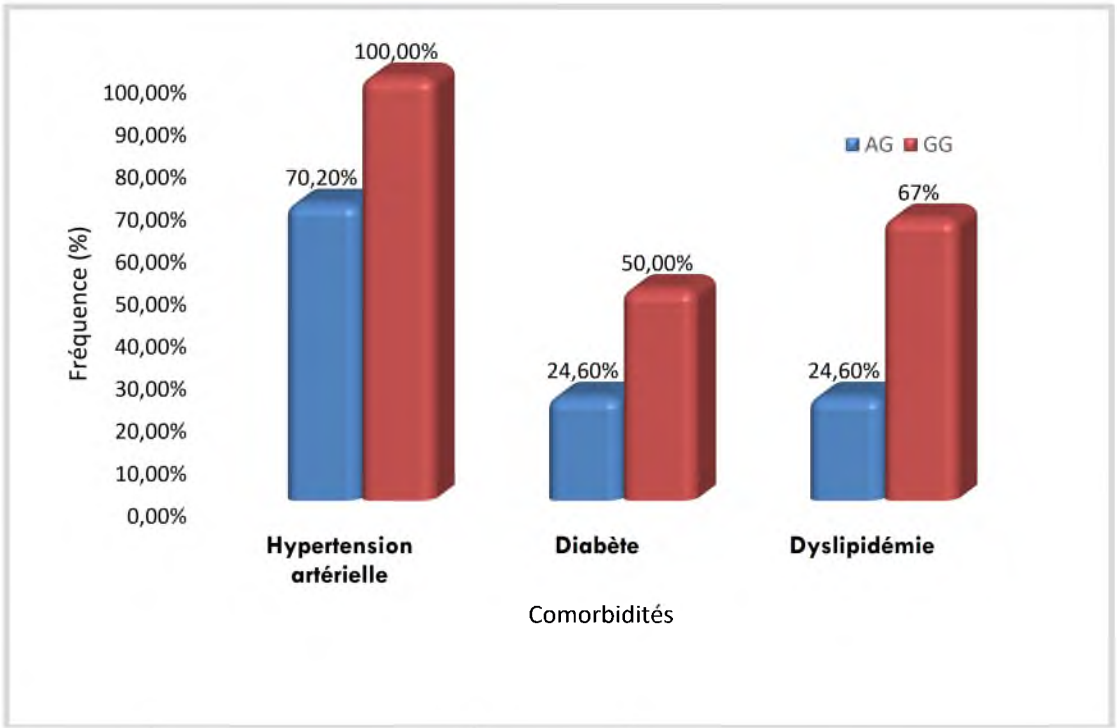


Figure 43. Répartition des comorbidités selon le génotype *CYP3A5 6986A>G* des patients (AG versus GG)

3.1.4.2. Le gène *ABCB 1*

3.1.4.2.1. Répartition des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *ABCB1 (3435C>T)*

Le génotypage *ABCB1* a montré une distribution modale avec une prédominance du type homozygote sauvage CC et de l'allèle C chez les patients traités par le tacrolimus. (**Tableau XLIII, Tabeau XLIV, Figure 44**).

Tableau XLIII. Répartition des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *ABCB1 (3435C>T)*

Génotype	Nbre	%
CC	29	45,3
CT	15	23,4
TT	19	29,7
Non fait	01	1,6
Total	**64**	**100,0**

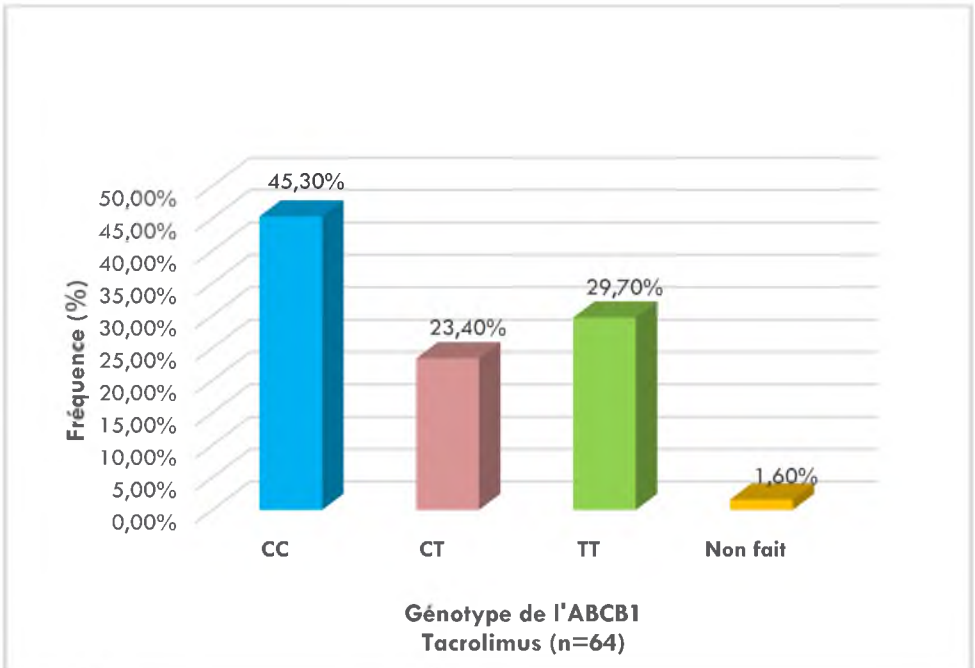


Figure 44. Répartition des patients traités par le tacrolimus concernant le polymorphisme *ABCB1 (3435C>T)*

Tableau XLIV. Fréquence des allèles du gène *ABCB1 (3435C>T)* chez les groupes de patients traités par le tacrolimus

Allèle	Nbre	Fréquence %
3435C	73	58%
3435T	53	42%
Totale	**126**	**100,0**

3.1.4.2.2. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

La répartition des doses de tacrolimus entre les différents groupes de patients (CC/CT/TT); n'a montré aucune différence significative dans la distribution des doses de tacrolimus durant la période de suivi de 1 an (**Tableau XLV, Figure 45**).

Tableau XLV. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

	CC (n=29)	CT (n=15)	TT (n=19)	Valeur de P
	Dose du tacrolimus (mg/Kg/j) Moyenne± écart type	Dose du tacrolimus (mg/Kg/j) Moyenne± écart type	Dose du tacrolimus (mg/Kg/j) Moyenne± écart type	
3 jours	0,13±0,02	0,13±0,01	0,13±0,02	0,646
1 semaine	0,15±0,03	0,14±0,03	0,11±0,05	0,054
2 semaines	0,16±0,04	0,11±0,02	0,13±0,05	0,122
1 mois	0,15±0,06	0,09±0,01	0,13±0,06	0,355
3 mois	0,10±0,05	0,05±0,06	0,09±0,05	0,435
6 mois	0,09±0,05	0,06±0,03	0,07±0,03	0,221
1 année	0,05±0,03	0,05±0,03	0,06±0,03	0,294

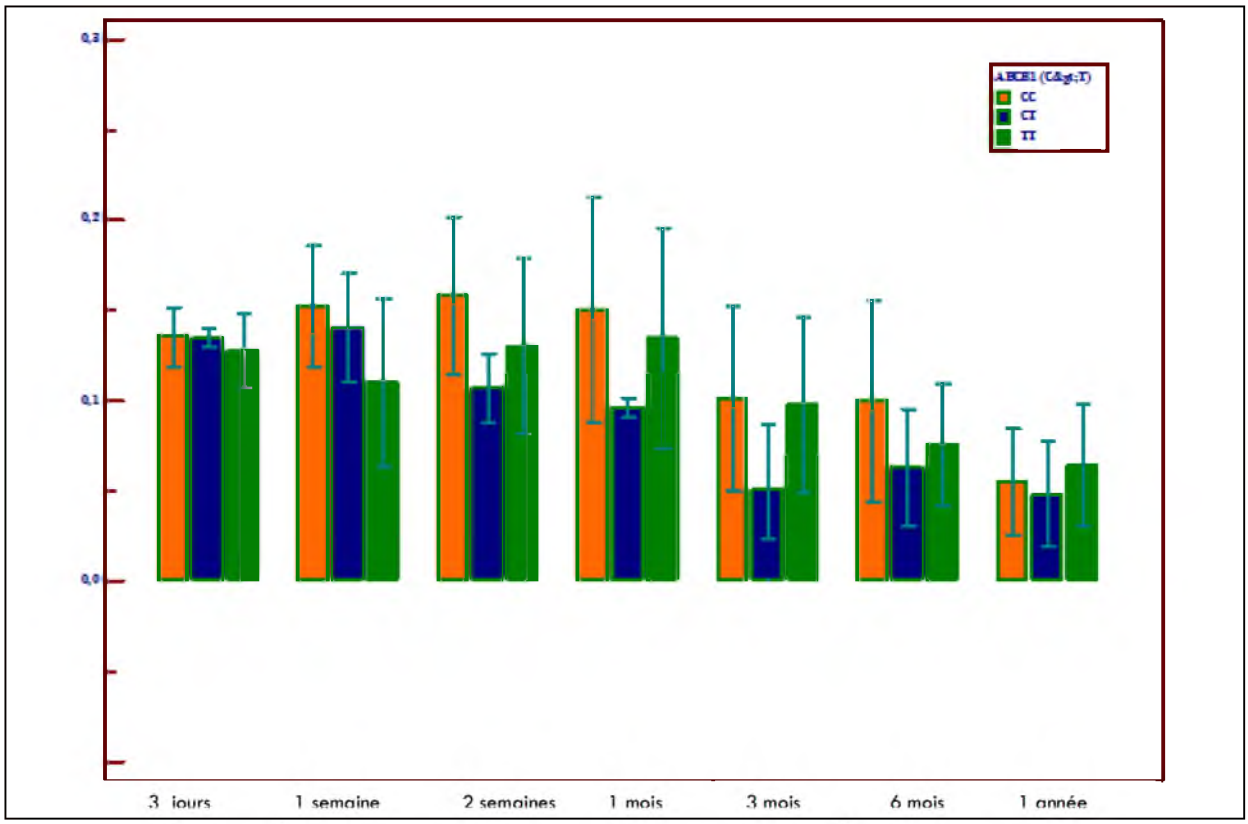


Figure 45. Répartition des doses du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.1.4.2.3. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

La répartition des concentrations de tacrolimus entre les différents groupes de patients (CC/CT/TT) ; n'a montré aucune différence significative dans la distribution des concentrations de tacrolimus durant la période de suivi de 1 an (**Tableau XLVI, Figure 46**).

Tableau XLVI. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

	CC (n=29)	CT (n=15)	TT (n=19)	Valeur de P
	Concentration du tacrolimus (ng/ml) Moyenne± écart type	Concentration du tacrolimus (ng/ml) Moyenne± écart type	Concentration du tacrolimus (ng/ml) Moyenne± écart type	
3 jours	10,01±7,47	8,60±7,12	8,22 ±3,66	0,892
1 semaine	7,91±3,78	11.00±9,78	5,98 ±2,82	0,202
2 semaines	11,40±5,76	11,20±3,58	8,69 ±3,78	0,383
1 mois	12,63 ±6,11	10,43 ±4,57	10,58 ±4,60	0,604
3 mois	9,95 ±3,64	10,00±1,69	9,52 ±4,49	0,962
6 mois	9,79±4,88	7,52 ±3,51	7,84 ±2,35	0,367
1 année	6,73 ±2,00	6,29 ±2,04	6,45 ±2,32	0,784

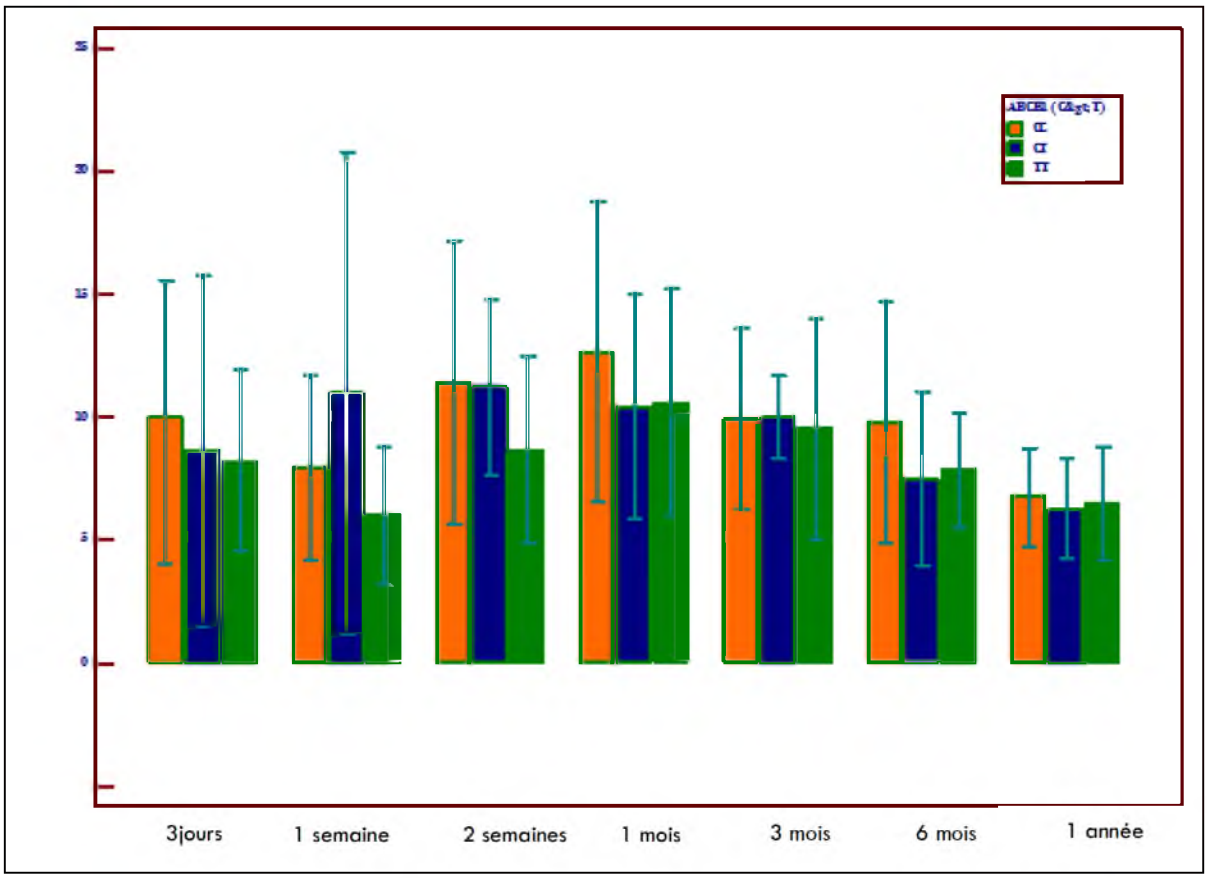


Figure 46. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.1.4.2.4. Répartition des concentrations/doses ratio du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

La répartition des concentrations/doses ratio de tacrolimus entre les différents groupes de patients (CC/CT/TT); a montré une différence significative dans la distribution de ce paramètre à 3 mois post-greffe rénale (**Tableau XLVII, Figure 47**).

Tableau XLVII. Répartition des concentrations/doses ratio du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

	Concentration/Dose ratio du tacrolimus (ng/ml par mg/Kg/j) Moyenne± écart type			Valeur de P
	CC (n=29)	CT (n=15)	TT (n=19)	
3 jours	69,5±62,7	62,9±50,4	65,0±29,5	0,973
1 semaine	50,7±14,8	81,1±70,0	59,4±25,4	0,282
2 semaines	77,2±43,2	109,7±52,8	74,7±34,4	0,412
1 mois	98,6±72,2	110,9±54,7	94,8±54,6	0,929
3 mois	124,57±76,0	460,5±280,1	107,7±52,3	**0,002**
6 mois	124,4±72,8	195,9±106,2	124,1±74,7	0,361
1 année	151,8±71,7	178,5±99,6	117,7±78,5	0,097

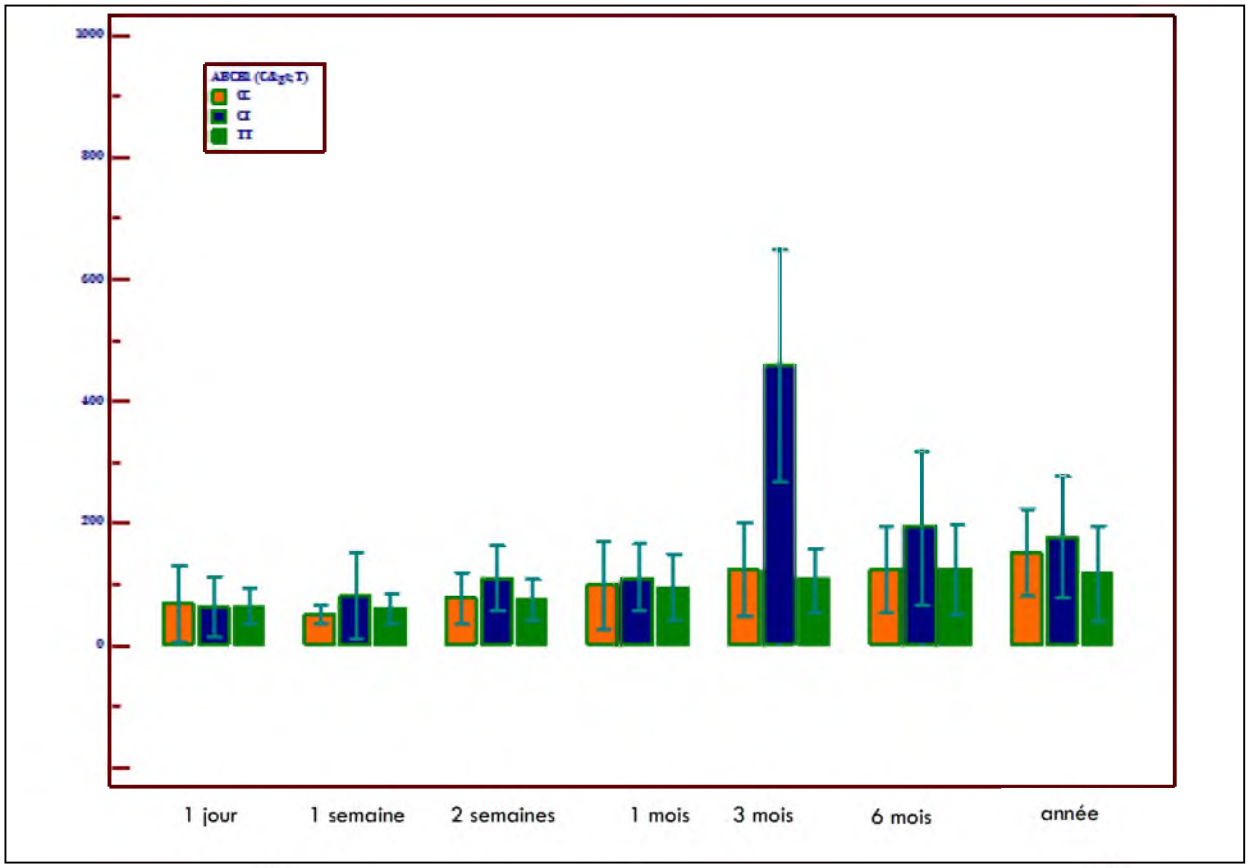


Figure 47. Répartition des concentrations/doses ratio du tracrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.1.4.2.5. Répartition des concentrations optimales du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

Aucune distribution significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations optimales entre les groupes de patients génotypes CC/CT/TT durant la première année de suivi de la greffe rénale (**Tableau XLVIII et XLIX**).

Tableau XLVIII. Comparaison des concentrations optimales du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

		ABCB1						
		CC		CT		TT		
Délai post-greffe	Concentration ng/ml	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Valeur P
	<8	4	28,6	1	33,3	5	45,4	
	8-12	2	14,3	1	33,3	2	18,2	0,791
1 mois	**>12**	8	57,1	1	33,3	4	36,4	
	Total	**14**	**100.0**	**3**	**100.0**	**11**	**100.0**	
	<8	4	26,7	0	0,0	4	40,0	0,581
	8-12	7	46.7	2	100,0	4	40,0	
3 mois	**>12**	4	26,6	0	0,0	2	20,0	
	Total	**15**	**100.0**	**2**	**100.0**	**10**	**100.0**	
	<6	4	22,2	1	20,0	2	20,0	0,229
	6-8	3	16,7	3	60,0	5	50,0	
6 mois	**>8**	11	61.1	1	20,0	3	30,0	
	Total	**18**	**100.0**	**5**	**100.0**	**10**	**100.0**	
	3-7	20	69,0	12	80,0	15	79,0	0,636
	>7	9	31,0	3	20,0	4	21,0	
1année	**Total**	**29**	**100.0**	**15**	**100.0**	**19**	**100.0**	

Tableau XLIX. Tableau récapitulatif des concentrations optimales du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

	ABCB1					
	CC		CT		TT	
Concentration équilibrée	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
1 mois	2	14,3	1	33,3	2	18,2
3mois	7	46.7	2	100,0	4	40,0
6 mois	3	16,7	3	60,0	5	50,0
1année	20	69,0	12	80,0	15	79,0

L'histogramme représentant l'évolution des concentrations optimales durant la première année de la greffe rénale semble présenter une meilleure évolution des concentrations dans le groupe de patients génotypés CT ; cependant la différence n'était pas significative (**Figure 48**).

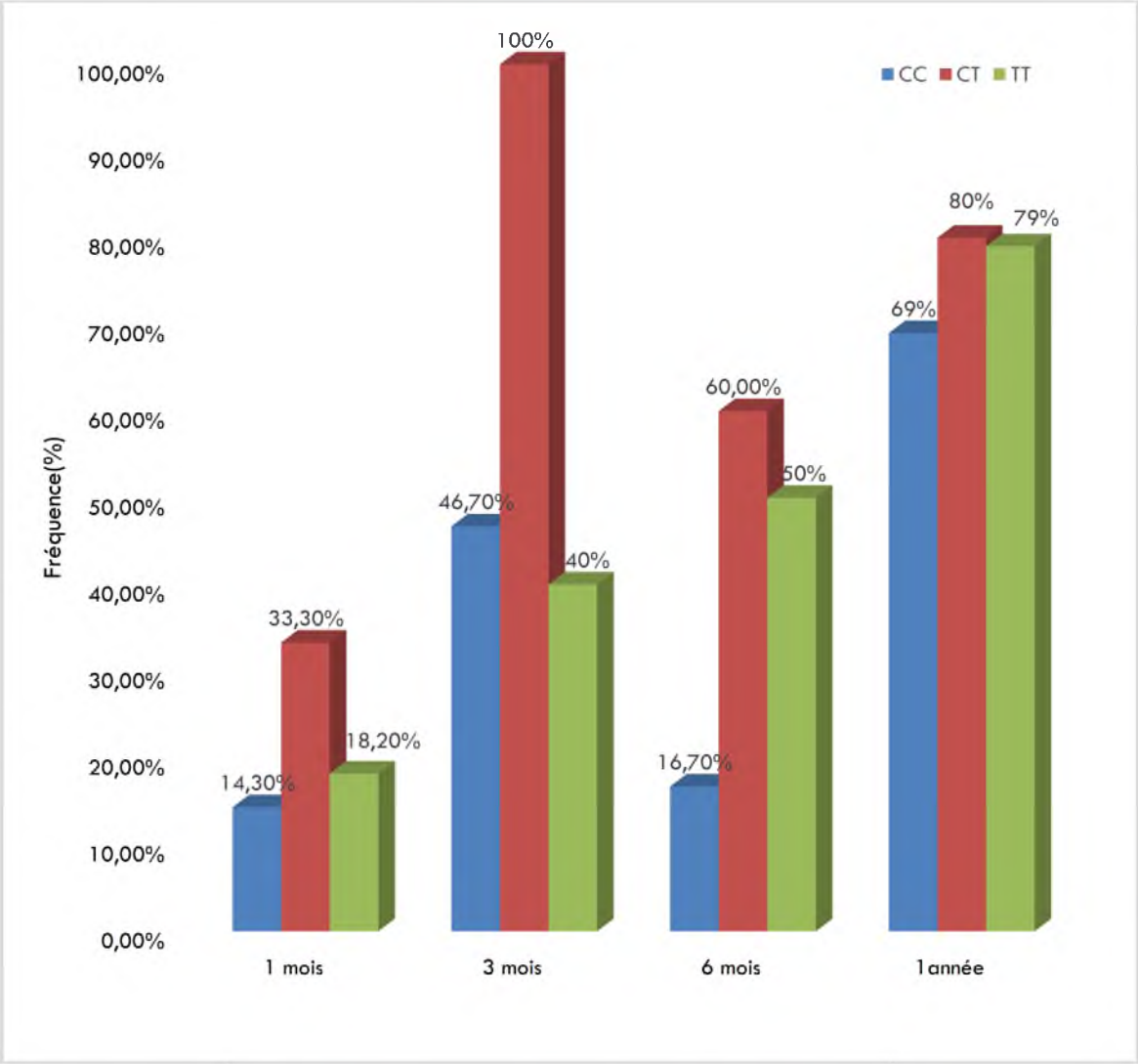


Figure 48. Répartition des concentrations du tacrolimus selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

3.1.4.2.6. Comparaison des clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

L'analyse des clairances (MDRD) en fonction du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients CT avaient des clairances en dessous du seuil optimal durant les 3 premiers mois suivant la greffe rénale avec une différence significative à 3 mois (**Tableau L, Figure 49**).

Tableau L. Clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

	CC (n=29)	CT (n=15)	TT (n=19)	Valeur de P
	CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	
3 jours	60,89±44,64	45,84±15,69	47,20±23,80	0,745
1 semaine	66,43±25,40	49,53±11,07	62,68±24,88	0,485
2 semaines	61,11±17,9	49,52±3,51	59,07±26,22	0,686
1 mois	65,43±23,71	56,89±18,87	73,00±27,62	0,577
3 mois	63,42±11,52	49,74±18,74	75,06±16,64	**0,041**
6 mois	69,06±26,51	76,58±25,51	66,57±13,86	0,742
1 année	64,56±21,79	64,07±24,07	67,80±16,43	0,835

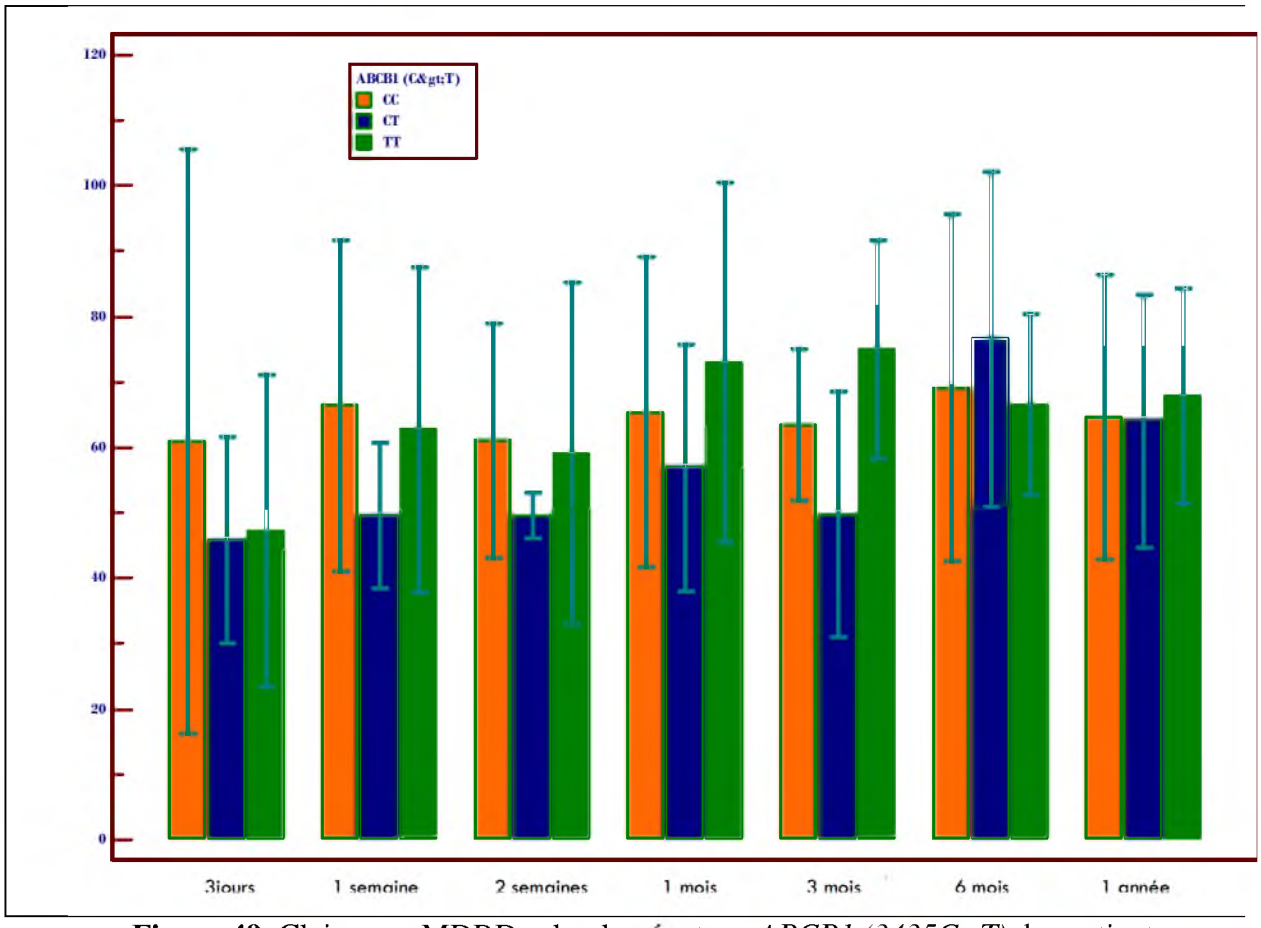


Figure 49. Clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

3.1.4.2.7. Comparaison des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

La répartition des comorbidités associées n'a pas montré de différence significative entre les 3 groupes de patients CC/CT/TT (**Tableau LI, Figure 50**).

Tableau LI. Comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

		CC		CT		TT		Valeur de P
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Hypertension artérielle	Oui	23	79,3	10	66.7	13	68,4	
	Non	6	20,7	5	33,3	6	31,6	0,579
	Total	**29**	**100,0**	**15**	**100,0**	**19**	**100,0**	
Diabète	Oui	9	31,0	3	20,0	5	26,3	
	Non	20	67,0	12	80,0	14	73,7	0,735
	Total	**29**	**100,0**	**15**	**100,0**	**19**	**100,0**	
Dyslipidémie	Oui	9	31.0	6	40,0	3	15,8	
	Non	20	67,0	9	60,0	16	84,2	0,277
	Total	**29**	**100,0**	**15**	**100,0**	**19**	**100,0**	

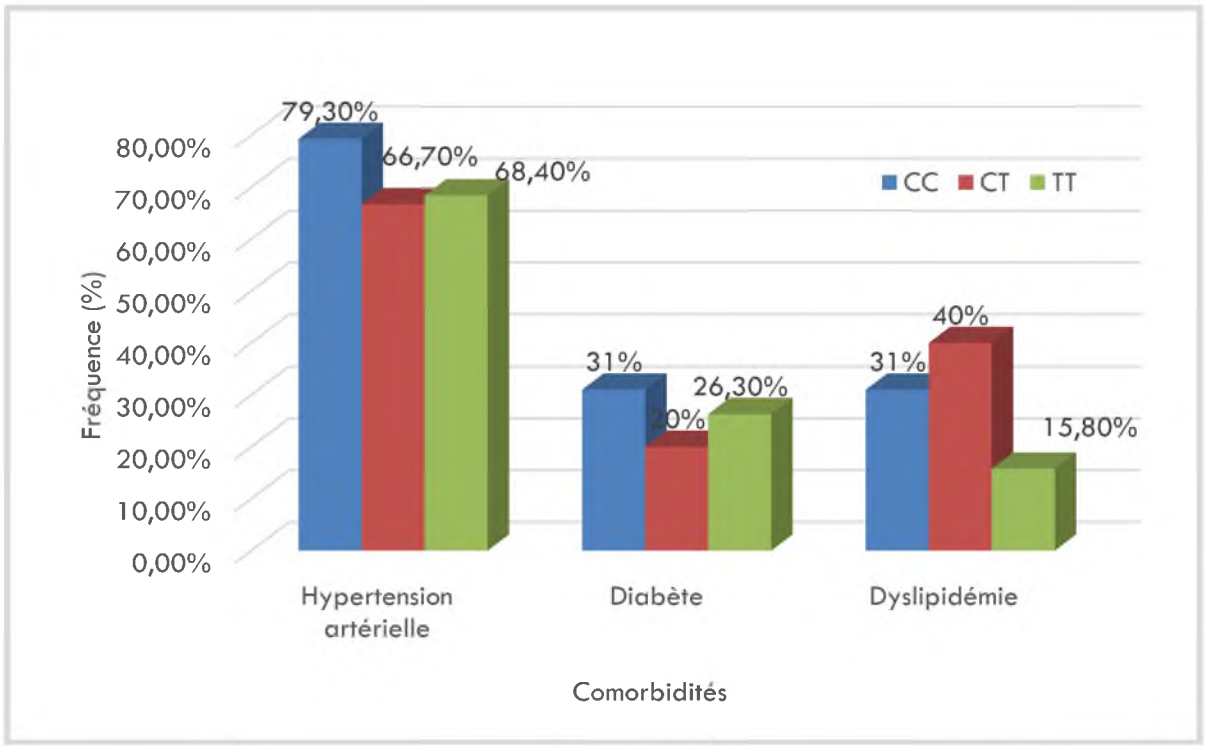


Figure 50. Répartition des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)* des patients

3.2. Patients traités par la ciclosporine

3.2.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

3.2.1.1. Répartition des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe a montré une prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio de 2,57 ce qui correspondait à 10 hommes pour 4 femmes (**Tableau LII, Figure 51**).

Tableau LII. Répartition des patients selon le sexe

	Nbre	%
Hommes	18	72,0
Femmes	7	28,0
Total	**25**	**100,0**

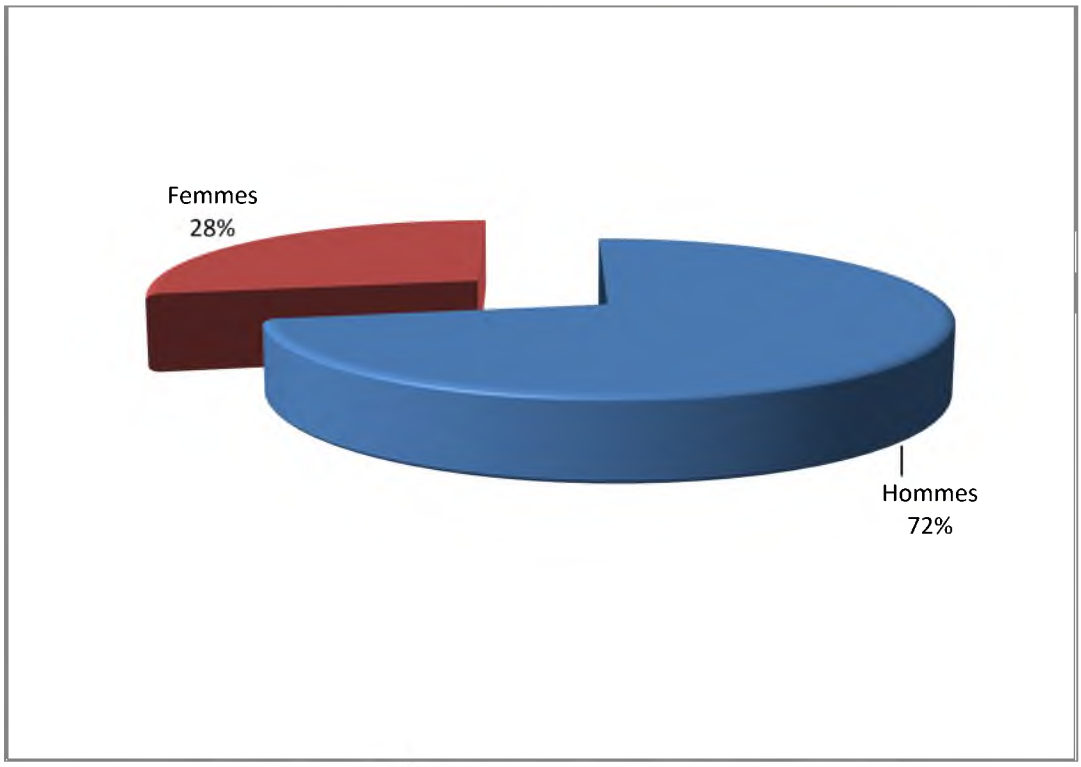


Figure 51. Répartition des patients selon le sexe

3.2.1.2. Répartition des patients selon l'âge

48% des patients traités par la ciclosporine étaient plutôt jeunes et présentaient un âge compris entre 20-29 ans ; pour le reste de l'échantillon étudié, l'âge des patients était en majorité inférieur à 50 ans (**Tableau LIII, Figure 52**).

Tableau LIII. Répartition des patients selon l'âge

Age (ans)	Nbre	%
10 - 19	3	12,0
20 - 29	12	48,0
30 - 39	4	16,0
40 - 49	5	20,0
50 - 59	1	4,0
≥60	0	0,0
Total	**25**	**100,0**

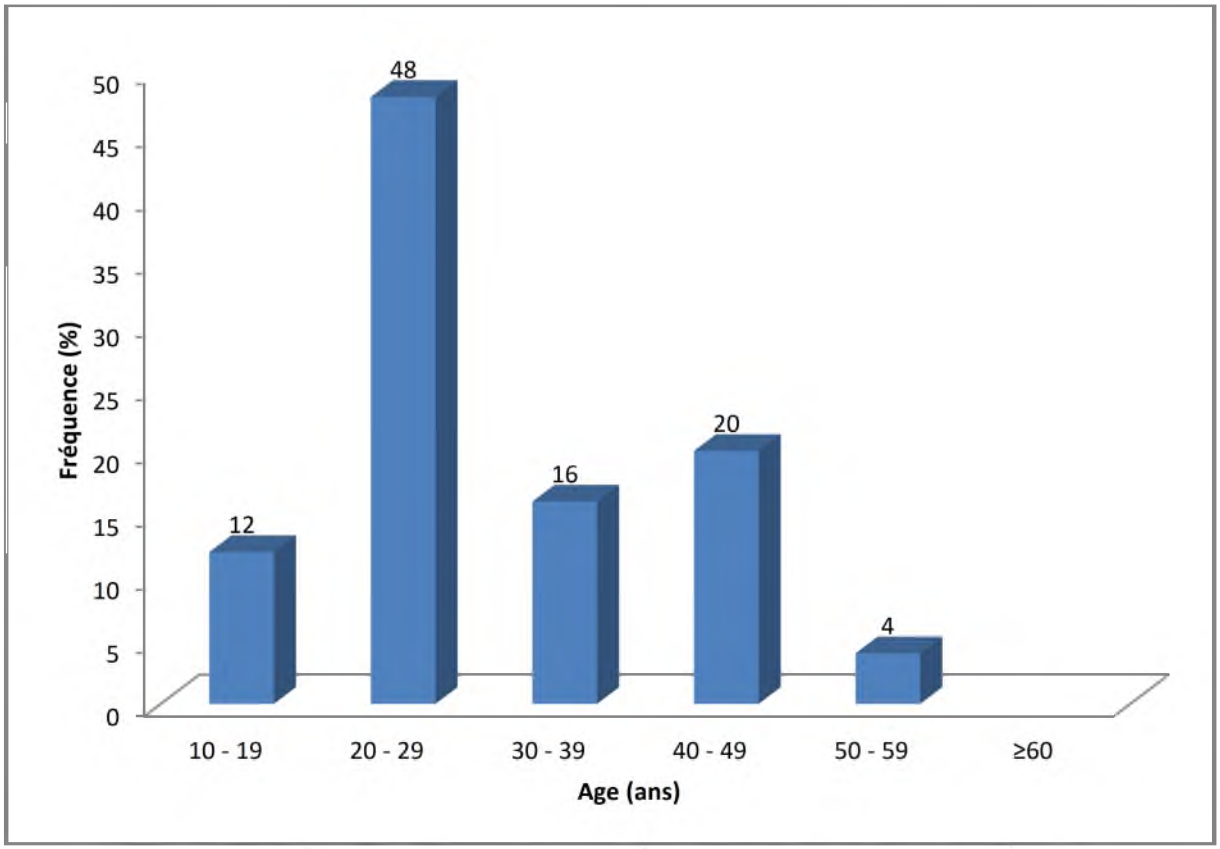


Figure 52. Répartition des patients traités par la ciclosporine selon l'âge

3.2.1.3. Répartition des patients selon le type HLA

La recherche d'Ac anti-HLA réalisée en pré greffe a permis d'identifier deux type HLA. L'HLA semi-identique a été retrouvé dans 90% des cas (**Tableau LIV, Figure 53**).

Tableau LIV. Répartition des patients selon le type HLA

	Nbre	%
Identique	1	10,0
Semi-identique	9	90,0
Total	**10**	**100,0**

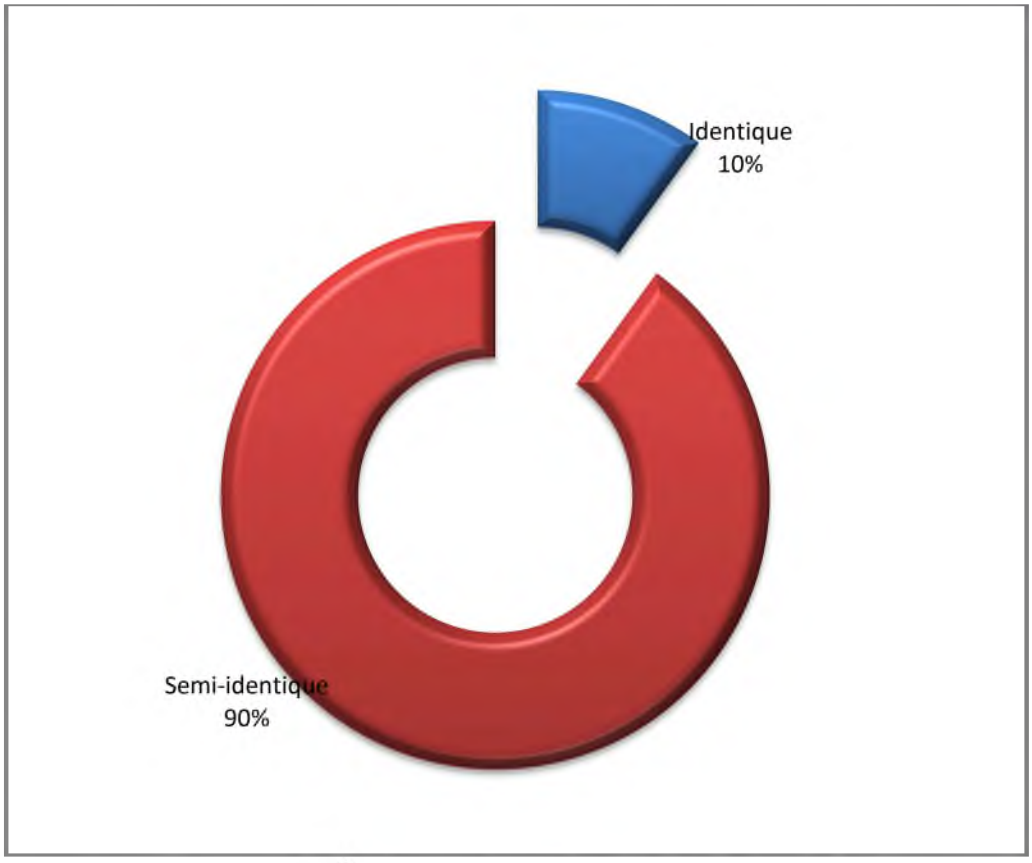


Figure 53. Répartition des patients selon le type HLA

3.2.1.4. Répartition des patients selon les comorbidités

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires associés, on a retrouvé surtout l'hypertension artérielle ; 22 patients étaient hypertendus ; 5 patients présentaient des troubles lipidiques et 2 patients étaient diabétiques (**Tableau LV, Figure 54**).

Tableau LV. Répartition des comorbidités associées

	Nbre (n=25)		%	
	OUI	NON	OUI	NON
Hypertension artérielle	22	3	88	12
Diabète	2	23	8	92
Dyslipidémie	5	20	20	80

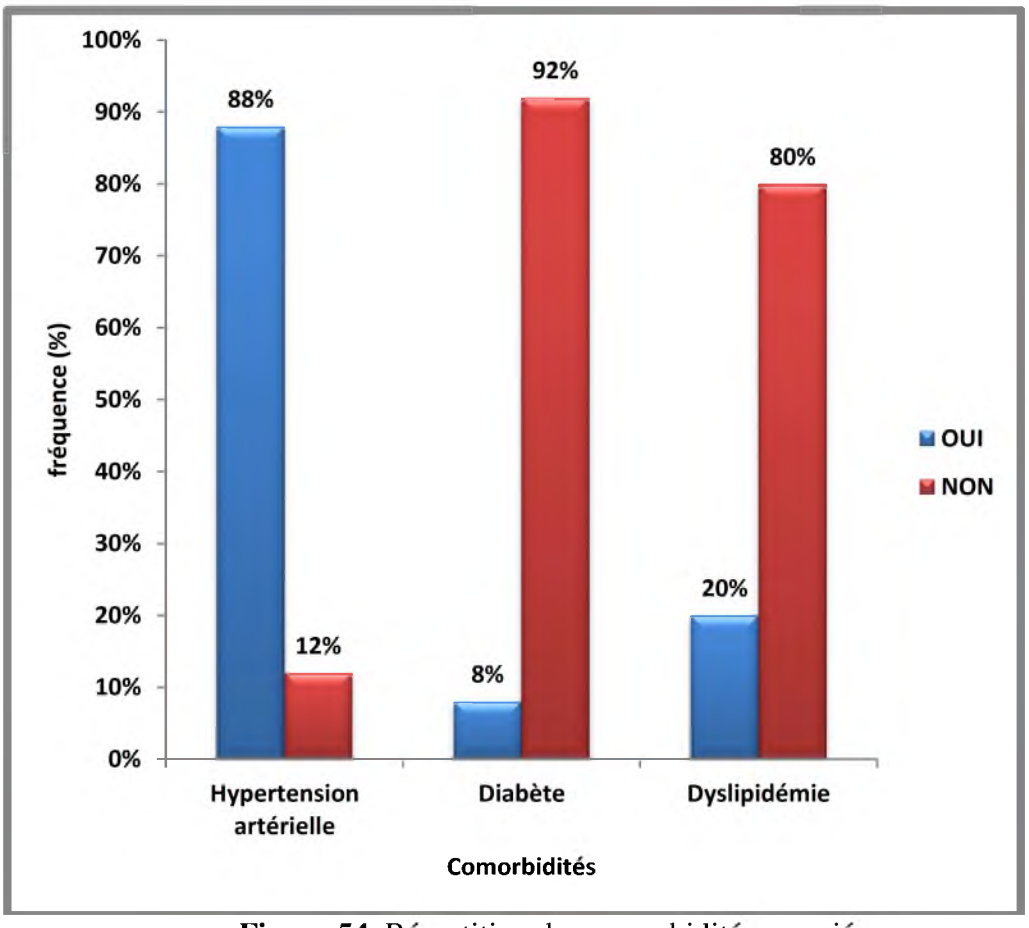


Figure 54. Répartition des comorbidités associées

3.2.2. Caractéristiques biologiques des patients

3.2.2.1. Bilan rénal

Le bilan rénal des patients traités par la ciclosporine a montré une bonne évolution de la fonction rénale dès le premier mois suivant la greffe rénale (**Tableau LVI**).

Tableau LVI. Bilan rénal des patients de 3 jours à 1 année

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	Urée g/l	Acide urique mg/l	Créatinémie mg/l	Clairance à la créatinine CG ml/mn	Clairance à la créatinine MDRD ml/mn	Albumine g/l
3 jours	0,50±0,10	42,00±4,7	15,2±4,2	59,2±17,6	50,5±18,5	-
1 semaine	0,49±0,24	63,9±5,6	16,5±3,9	55,5±14,9	48,5±14,6	-
2 semaines	0,49±0,13	44,8±17,9	15,0±3,2	63,6±15,1	54,2±11,7	-
1 mois	0,45±0,17	51,2±10,7	13,5±2,8	76,8±25,1	62,2±16,4	-
3 mois	0,36±0,15	54,4±11,1	13,1±1,9	80,1±15,0	65,9±14,7	48,2±0,3
6 mois	0,42±0,11	62,4±15,6	14,0±4,2	75,7±22,1	62,7±16,8	48,1±0,9
1 année	0,42±0,12	64,9±16,3	13,3±2,8	75,5±18,9	64,0±16,8	42,8±4,6

3.2.2.2. Bilan hépatique

Le bilan hépatique a été stable et normal pendant la période de suivi des patients traités par la ciclosporine (**Tableau LVII**).

Tableau LVII. Bilan hépatique des patients de 3 jours à 1 année

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	TGO UI/L	TGP UI/L	Bilirubine mg/l	γGT UI/L
3 jours	28,5±6,4	17,5±12,0	-	-
1 semaine	25,5±28,9	35,5±0,7	4,4±1,3	-
2 semaines	17,0±4,1	21,2±8,5	4,5±1,8	-
1 mois	20,0±5,3	26,2±12,9	5,3±1,7	-
3 mois	23,6±11,4	19,8±8,2	6,2±2,1	-
6 mois	19,3±7,8	22,4±9,1	5,6±2,6	36,8±6,3
1 année	22,1±8,0	25,1±8,6	5,1±2,3	33,7±16,6

3.2.2.3. Bilan métabolique

Le bilan métabolique n'a pas présenté d'anomalie particulière durant la période d'étude (**Tableau LVIII**).

Tableau LVIII. Bilan métabolique des patients de 3 jours à 1 année

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	Glycémie g/l	Cholestérol g/l	Triglycérides g/l
3 jours	1,1±0,4	2,3±0,2	2,6±0,5
1 semaine	1,0±0,2	1,1±0,4	1,3±0,9
2 semaines	0,9±0,1	1,6±0,3	1,1±0,8
1 mois	0,9±0,3	2,1±0,5	2,2±1,1
3 mois	0,9±0,1	1,8±0,6	1,9±1,4
6 mois	0,8±0,1	1,8±0,4	1,7±0,9
1 année	0,9±0,1	2,7±0,8	1,5±0,9

3.2.2.4. Bilan hématologique

Le bilan hématologique a montré une augmentation de l'hématocrite; ce dernier a atteint les valeurs optimales 6 mois après la greffe rénale (**Tableau LIX**).

Tableau LIX. Bilan hématologique des patients de 3 jours à 1 année

Paramètres biologiques (Moyenne± écart type)	HB g/100ml	Hématocrite %
3 jours	9,6±1,2	22,2±2,7
1 semaine	9,0±1,4	28,9±16,0
2 semaines	10,4±1,9	25,1±4,2
1 mois	12,2±1,3	33,0±1,1
3 mois	11,9±1,6	36,2±13,5
6 mois	12,7±1,3	40,1±3,6
1 année	13,9±1,9	41,2±6,1

3.2.2.5. Evolution de la clairance MDRD des patients traités par ciclosporine en post-greffe

Concernant les patients traités par la ciclosporine nous avons remarqué que la clairance rénale de la créatinine (MDRD) a atteint des valeurs optimales dès le premier mois de la greffe rénale (**Figure 55**).

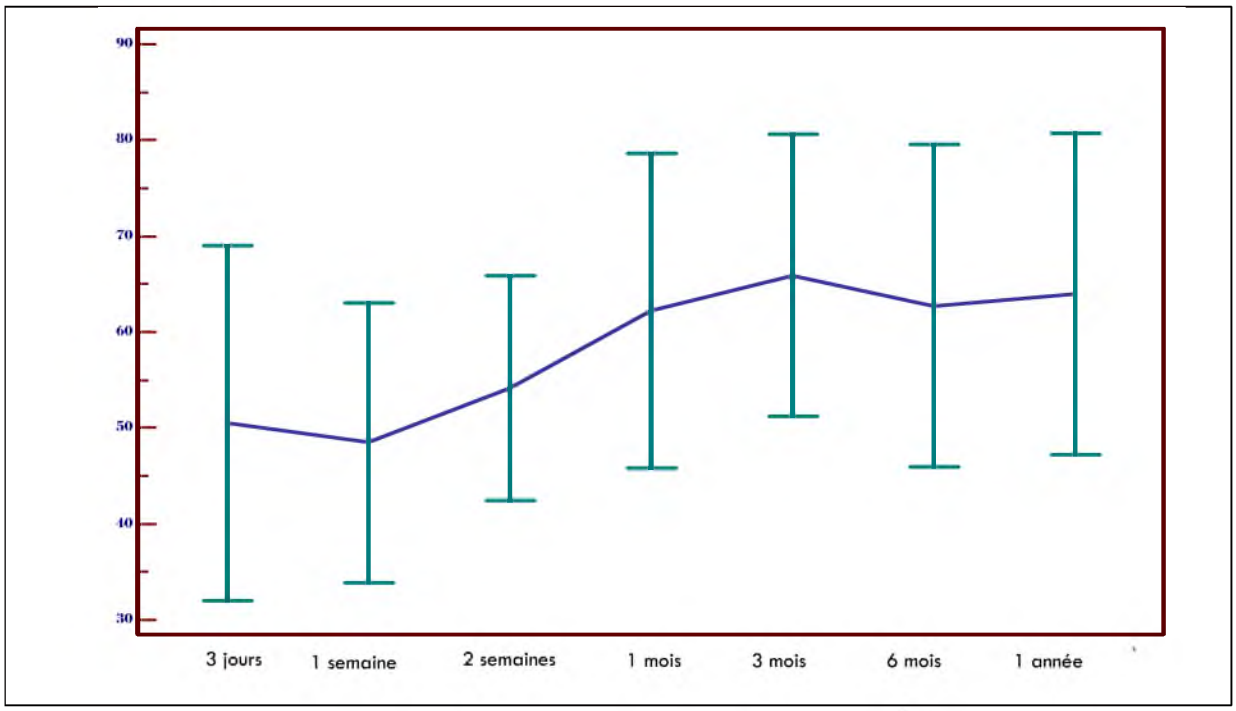


Figure 55. Evolution des clairances MDRD des patients traités par la ciclosporine

3.2.2.6. Evolution de l'hématocrite des patients traités par ciclosporine en post-greffe

En post-greffe immédiat, l'hématocrite des patients était en dessous du seuil normal (22,2±2,7) ; à partir de 1 mois il a augmenté avec l'âge de la greffe rénale ; à 6 mois post-greffe il a atteint environ le double de la valeur initiale (**Figure 56**).

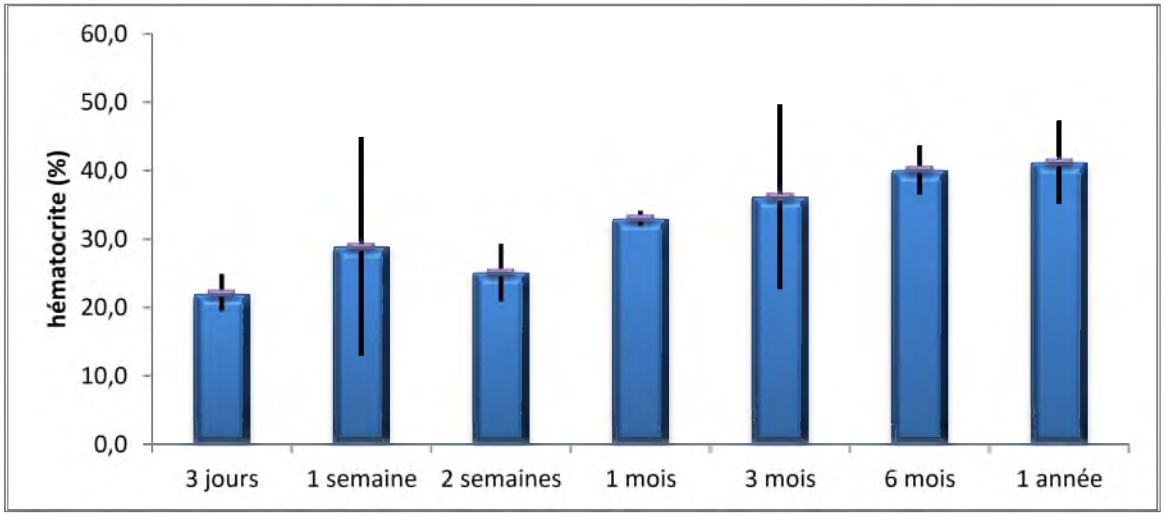


Figure 56. Evolution de l'hématocrite des patients traités par ciclosporine en post-greffe

3.2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques des patients

L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques a montré une variabilité importante des doses ; des concentrations et du rapport concentration/dose ratio surtout durant les trois mois suivant la greffe rénale (**Tableau LX**).

Tableau LX. Paramètres pharmacocinétiques des patients

Paramètres cinétiques (moyenne± écart type)	3 jours	7 jours	2 semaines	1 mois	3 mois	6 mois	1 année
Dose (mg/kg/j)	3,8±0,1	3,8±0,6	3,6±0,8	3,5±0,7	2,9±0,8	2,8±0,9	2,2±0,9
Concentration C0 (ng/ml)	134,7±72,4	111,0±77,7	133,2±68,9	204,0±124,5	154,5±69,4	123,7±31,5	80,5±13,9
Concentration /Dose Ratio	35,4±19,9	59,1±32,3	36,9±17,4	58,2±31,8	57,2±37,0	49,3±22,3	53,9±36,6
Concentration C1	-	-	-	-	-	-	606,8±298,6
Concentration C2 (ng/ml)	845,0±556,2	1132±723,1	953,0±656,2	723,6±108,1	726,7±236,6	617,9±148,5	426,3±145,6
Concentration C3	-	-	-	-	-	-	265,9±82,4
AUC	-	-	-	-	-	3,96 ±0,03	2.33±058

3.2.3.1. Evolution des concentrations C0 moyennes de ciclosporine

Les concentrations résiduelles de ciclosporine étaient variables durant la période initiale post-greffe mais se situaient en moyenne dans la fourchette thérapeutique. A partir de 3 mois, cette variabilité a diminué ainsi que les concentrations pour atteindre environ 80,5 ng/ml à 1an (**Figure 57**).

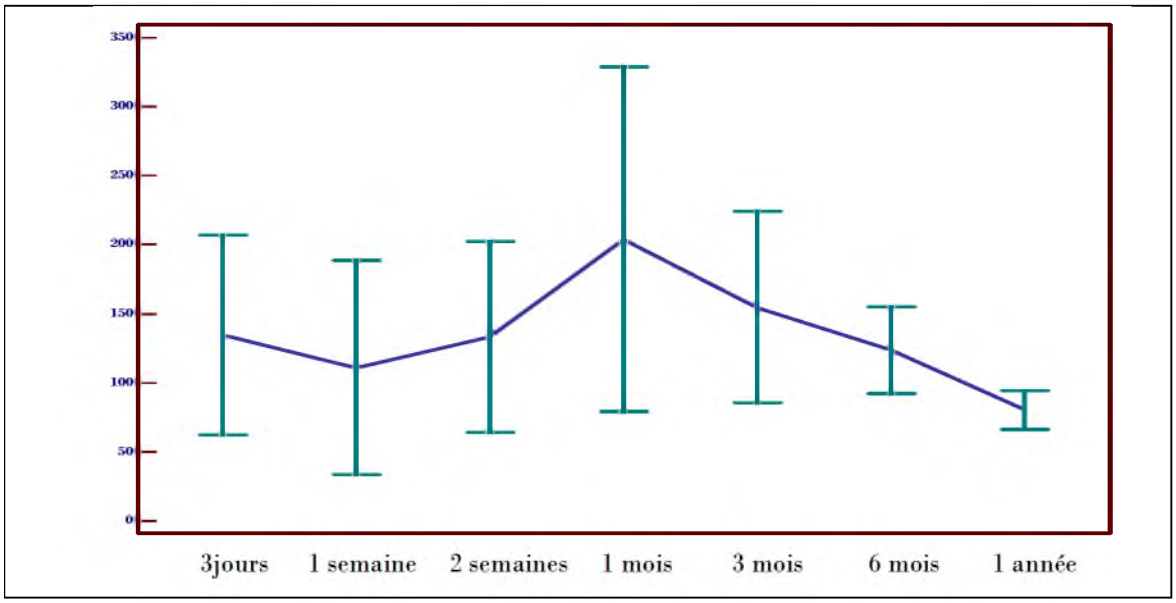


Figure 57. Evolution des concentrations C0 moyennes de ciclosporine

3.2.3.2. Evolution des doses moyennes de ciclosporine

Les doses moyennes de ciclosporine variaient de 3,5mg/kg/j à 4 mg/kg/j durant le 1er mois post-greffe. Apres cette période initiale, les doses ont diminué pour atteindre en moyenne 2,2 mg/kg/j à 1an. La variabilité des doses représentée par l'écart type est restée similaire durant la période de suivi de 1 an (**Figure 58**).

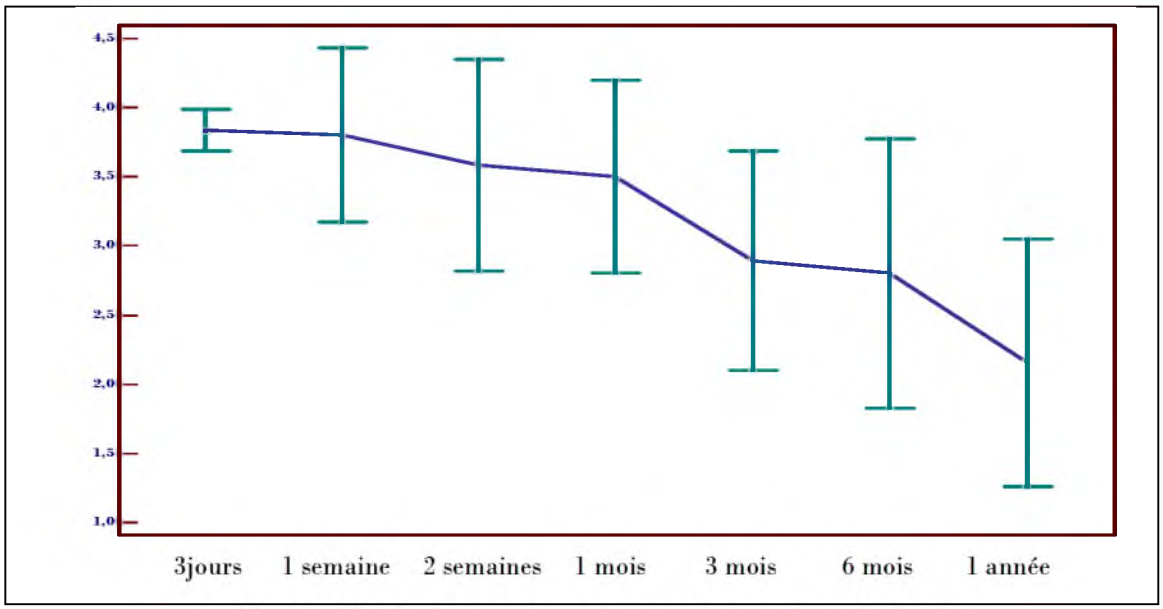


Figure 58. Evolution des doses moyennes de ciclosporine

3.2.3.3. Evolution des concentrations C0/doses ratios moyennes de la ciclosporine

Les concentrations/doses ratio (ng/ml par mg/kg/j) ont augmenté avec le temps ; ils se sont stabilisés environ à partir du 3ème mois après la greffe rénale avec cependant un écart type important à 1 an (**Figure 59**).

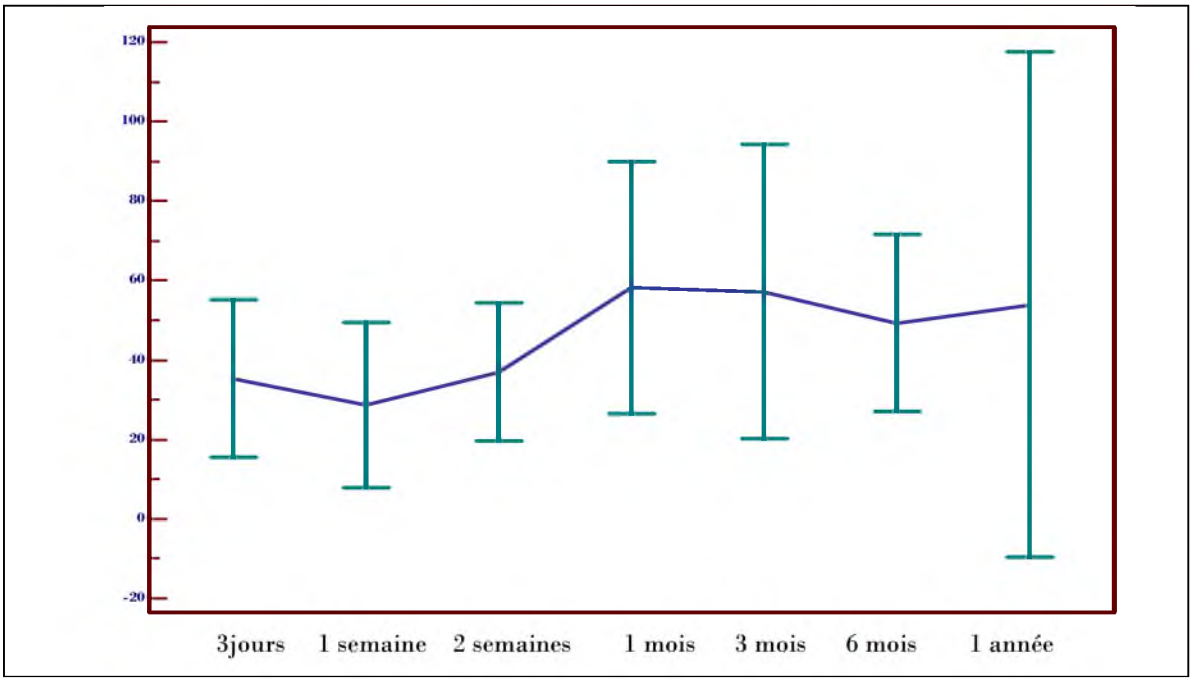


Figure 59. Evolution des C0/dose moyennes de la ciclosporine

3.2.3.4. Variabilité interindividuelle des doses de la ciclosporine à 1 an post-greffe

L'analyse des doses ayant permis d'atteindre la concentration cible à 1 an pour 16 patients de l'échantillon étudié a montré une variabilité dans la répartition des doses allant de 0,2 à 4,0 mg/kg/j (**Figure 60**).

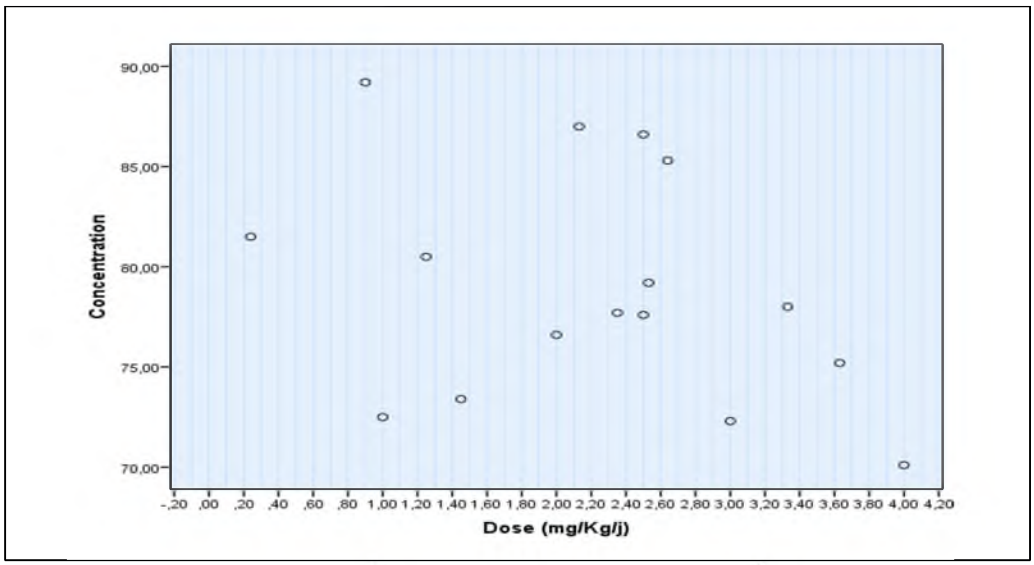


Figure 60. Variabilité inter-individuelle de la dose à 1an en post-greffe

3.2.3.5. Corrélation AUC ciclosporine et concentrations

L'évaluation des corrélations C0/C1/C2/C3/ avec l'AUC à 1 an a montré une bonne corrélation. Cependant elle était meilleure pour la C2 (r=0,90) (**Figure 61, 62, 63, 64**).

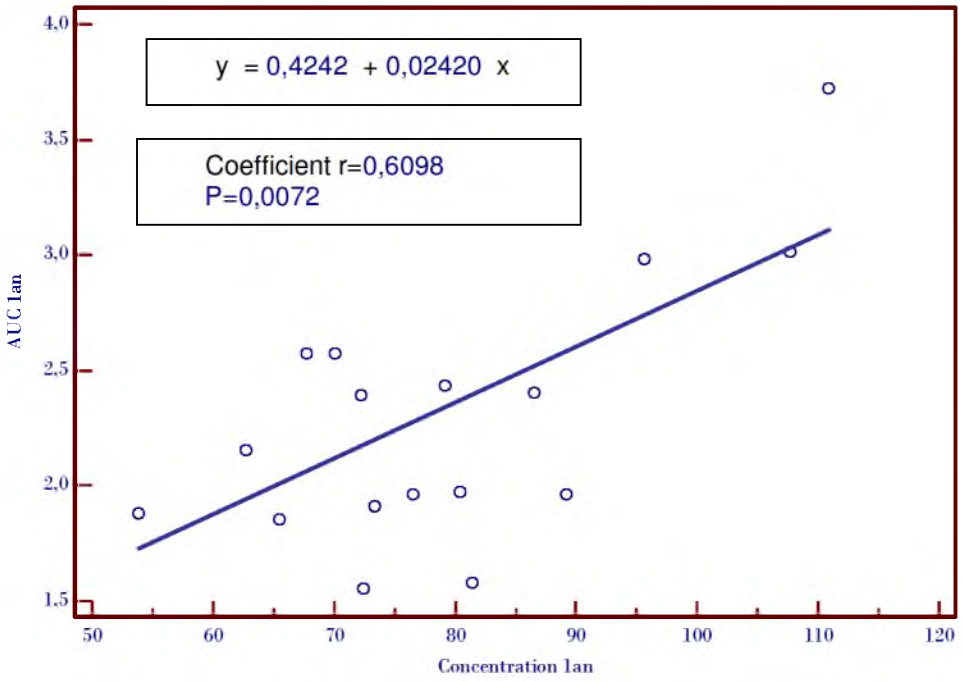


Figure 61. Corrélation AUC ciclosporine et C0 à 1 année post-greffe

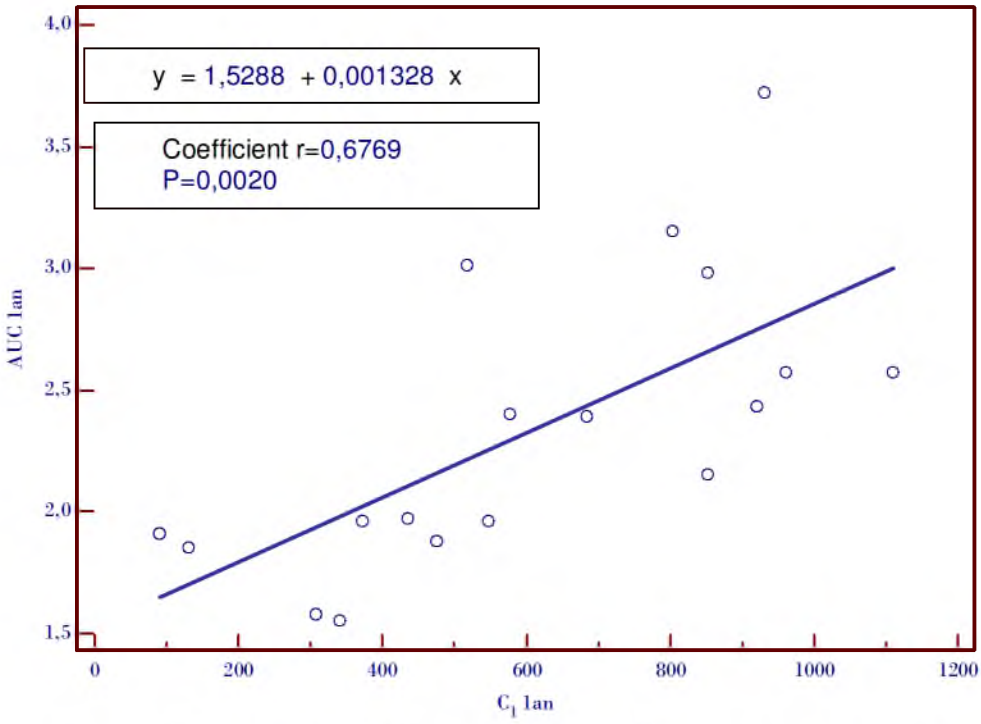


Figure 62. Corrélation AUC ciclosporine et C1à 1 année post-greffe

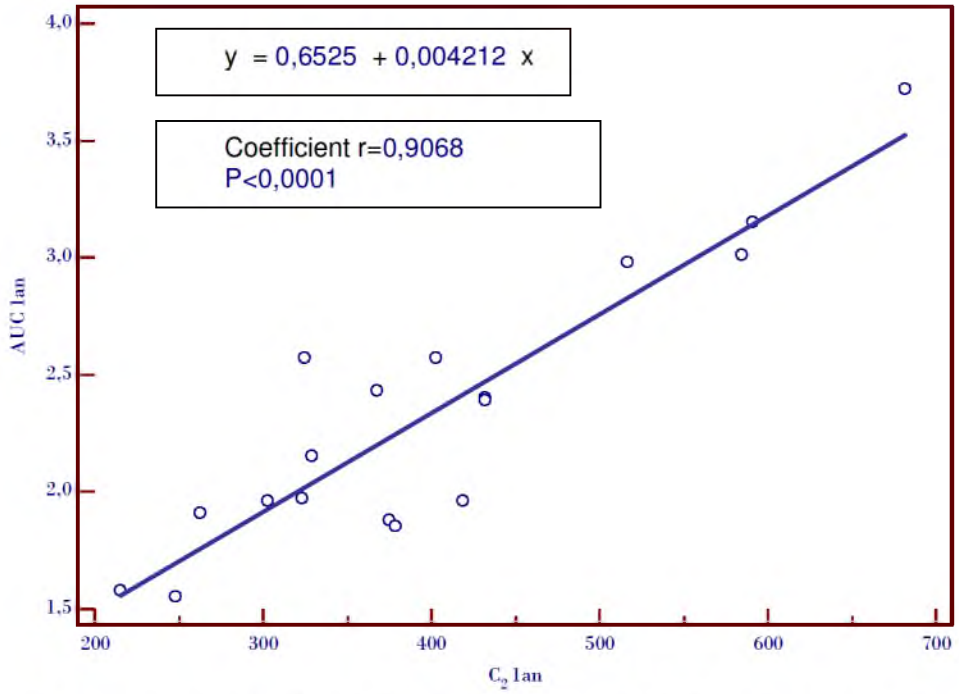


Figure 63. Corrélation AUC ciclosporine et C2 à 1 année post-greffe

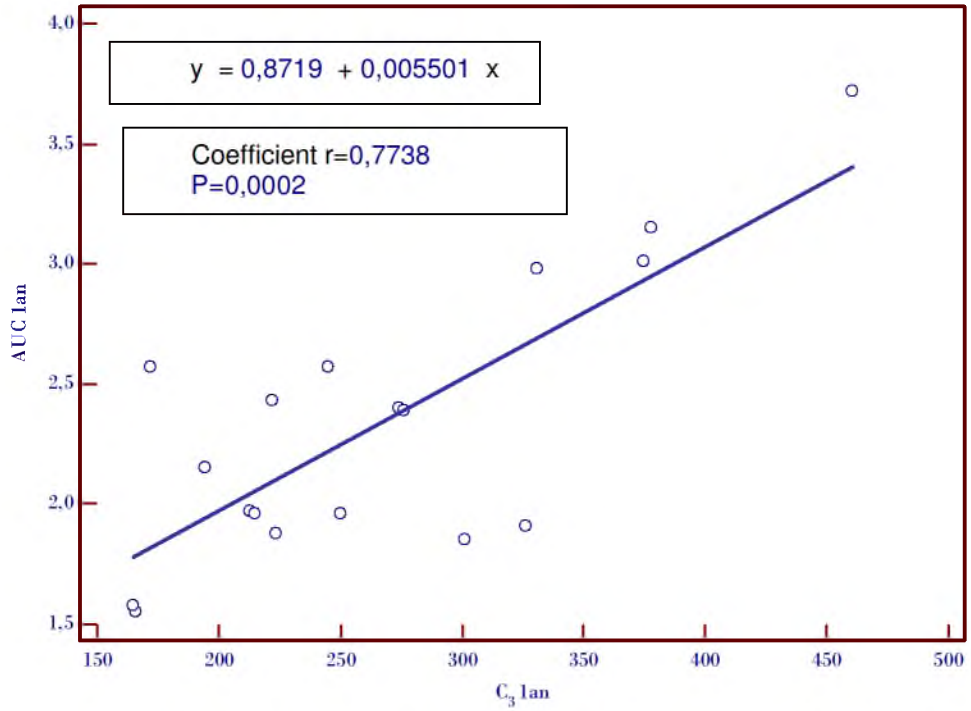


Figure 64. Corrélation AUC ciclosporine et C3 à 1 année post-greffe

3.2.3.6. Répartition des concentrations C0 de la ciclosporine

3.2.3.6.1. Répartition des concentrations C0 de 1 mois et 3 mois post-greffe chez les patients traités par ciclosporine

L'analyse des concentrations résiduelles a montré que 66,6% et 50,0% des patients avaient atteints les valeurs cibles respectivement à 1 mois et 3 mois. Cependant 33,3% et 37,5% ont présenté des concentrations élevées aux périodes suscitées (**Tableau LXI, Figure 65**).

Tableau LXI. Répartition des concentrations C0 à 1 et 3 mois post-greffe des patients traités par la ciclosporine

Concentration C0 ng/ml	1 mois		3 mois	
	Nbre	%	Nbre	%
<100	0	0,0	1	12,5
100-150	4	66,6	4	50,0
>150	2	33,3	3	37,5
Total	06	100,0	8	100,0

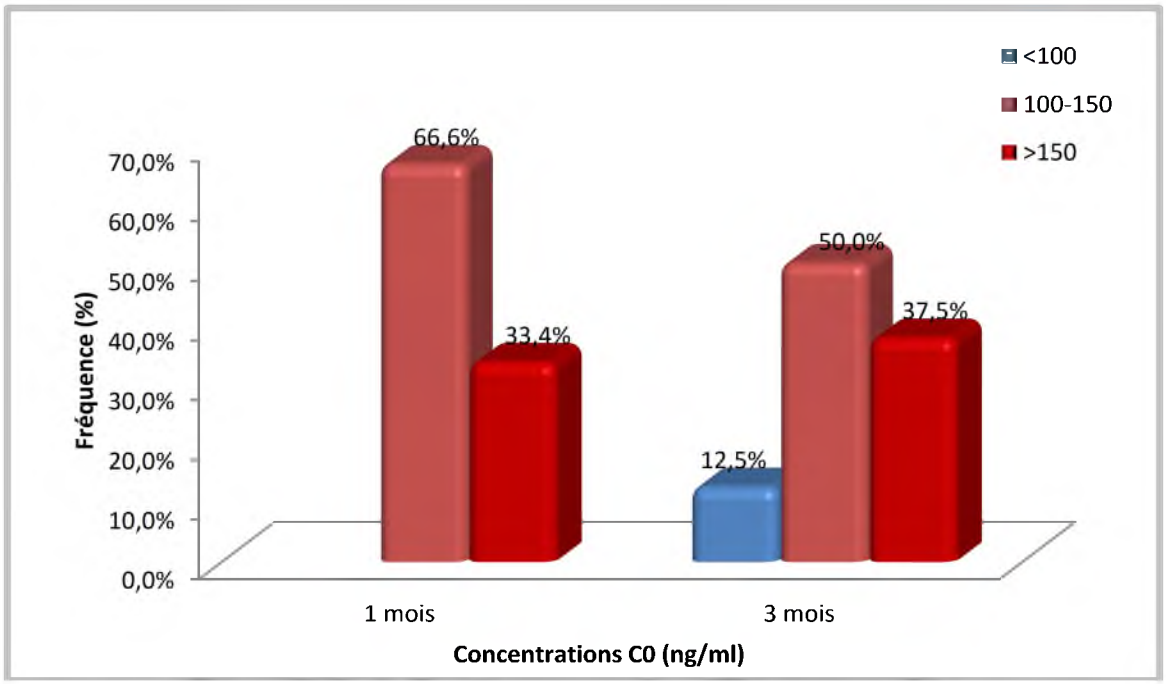


Figure 65. Evolution des concentrations C0 en post-greffe

3.2.3.6.2. Répartition des concentrations C0 à 6 mois post-greffe chez les patients traités par ciclosporine

A 6 mois, le nbre de patients ayant atteint les valeurs cibles a diminué à 33,3% et ceux présentant des concentrations élevées a augmenté à 60,0% (**Tableau LXII, Figure 66**).

Tableau LXII. Répartition des concentrations C0 à 6 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine

Concentration C0 ng/ml	Nbre	%
<80	1	6,7
80-120	5	33,3
>120	9	60,0
Total	15	100,0

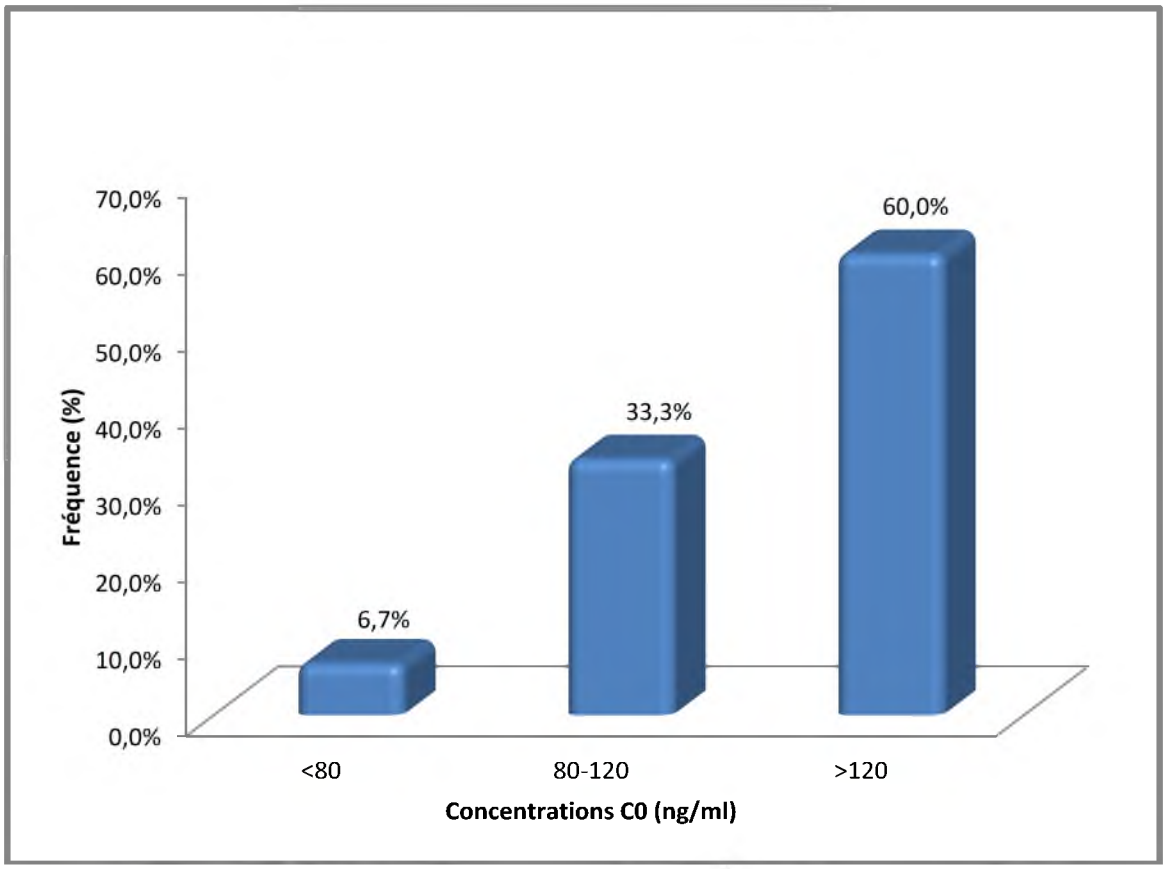


Figure 66. Evolution des concentrations C0 à 6mois en post-greffe

3.2.3.6.3. Répartition des concentrations C0 à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

A 1 an post-greffe rénale le nbre de patients ayant atteint les valeurs cibles a augmenté à 66,3% (**Tableau LXIII, Figure 67**).

Tableau LXIII. Répartition des concentrations C0 à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine

Concentration C0 ng/ml	Nbre	%
<70	4	16,7
70 - 90	16	66,3
>90	4	16,7
Total	**24**	**100,0**

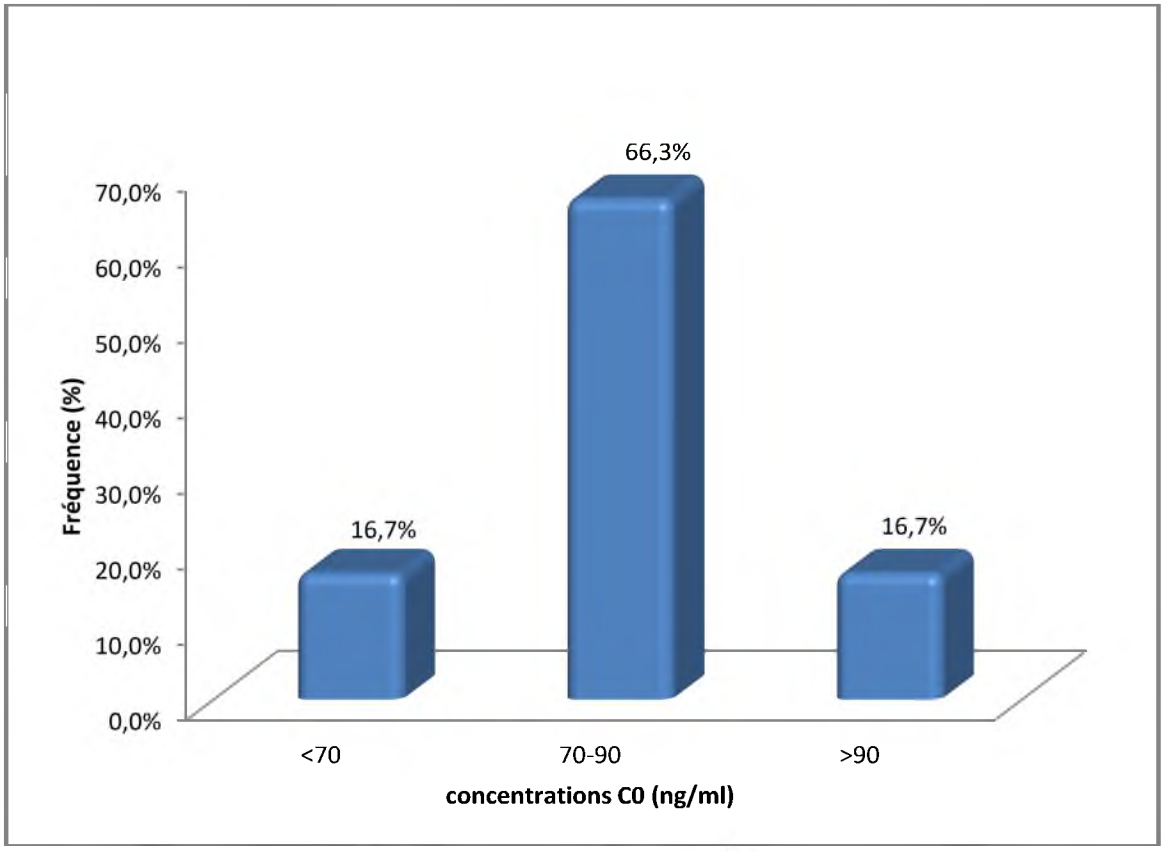


Figure 67. Evolution des concentrations C0 à 1an en post-greffe

3.2.3.6.4. Evolution des concentrations C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

Le suivi de la ciclosporinémie pendant 1 an a montré qu'en post-greffe le pourcentage de patients ayant atteint les valeurs cibles était variable ; à partir de 6 mois ce pourcentage a augmenté et a atteint la valeur maximale de 66,3 % à 1 an (**Tableau LXIV, Figure 68**).

Tableau LXIV. Evolution des concentrations C0 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

	1 mois		3 mois		6 mois		1année	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Concentrations optimales	4	66,6	4	50,0	5	33,3	16	66,3

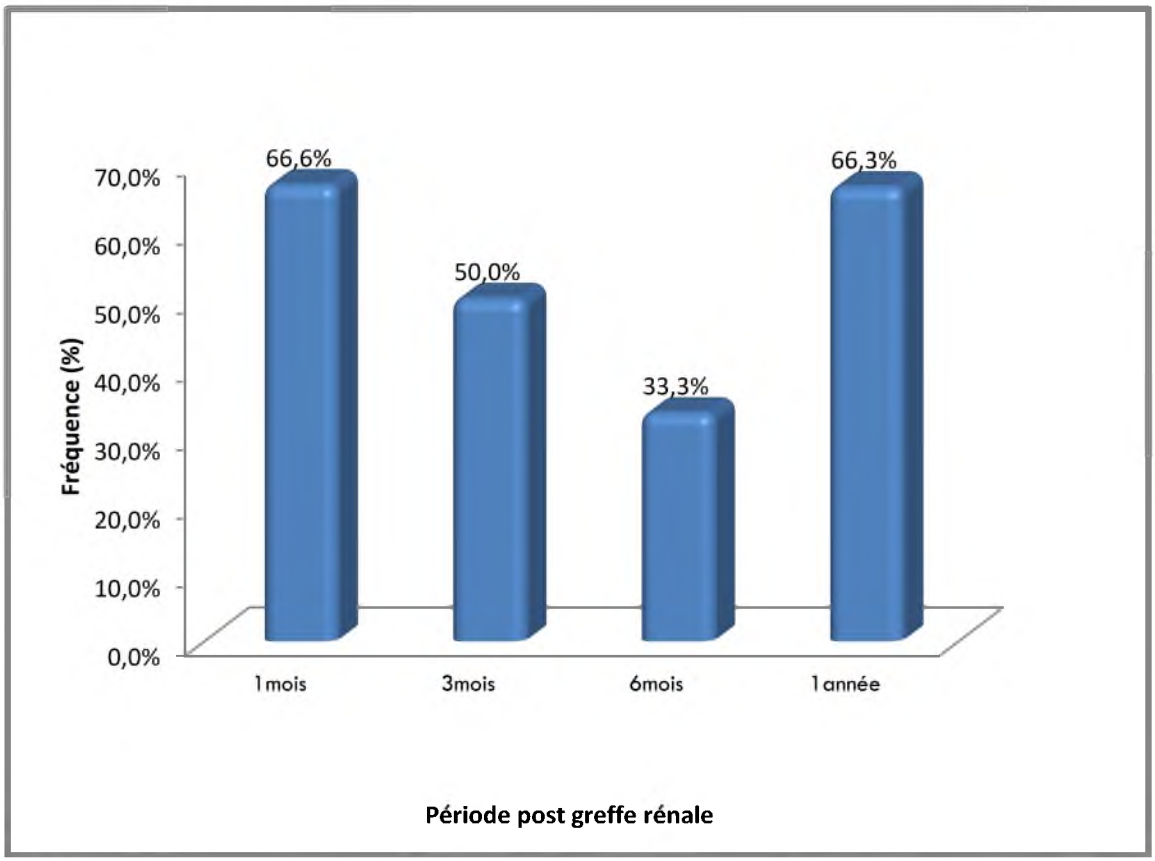


Figure 68. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe

3.2.3.7. Répartition des concentrations C2 de la ciclosporine

3.2.3.7.1. Répartition des concentrations C2 de 1 mois et 3 mois post-greffe chez les patients traités par ciclosporine

En post-greffe rénale à 1 mois et 3 mois, les concentrations mesurées 2 heures après prise de ciclosporine (C2) étaient inférieures aux valeurs cibles à 50,0% et 66,7% respectivement (**Tableau LXV, Figure 69**).

Tableau LXV. Répartition des concentrations C2 à 1 et 3 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine

Concentration C2 ng/ml	1 mois		3 mois	
	Nbre	%	Nbre	%
<800	1	50,0	2	66,7
800 - 1200	1	50,0	1	33,3
>1200	0	0 ,0	0	0 ,0
Total	**02**	**100,0**	**3**	**100**

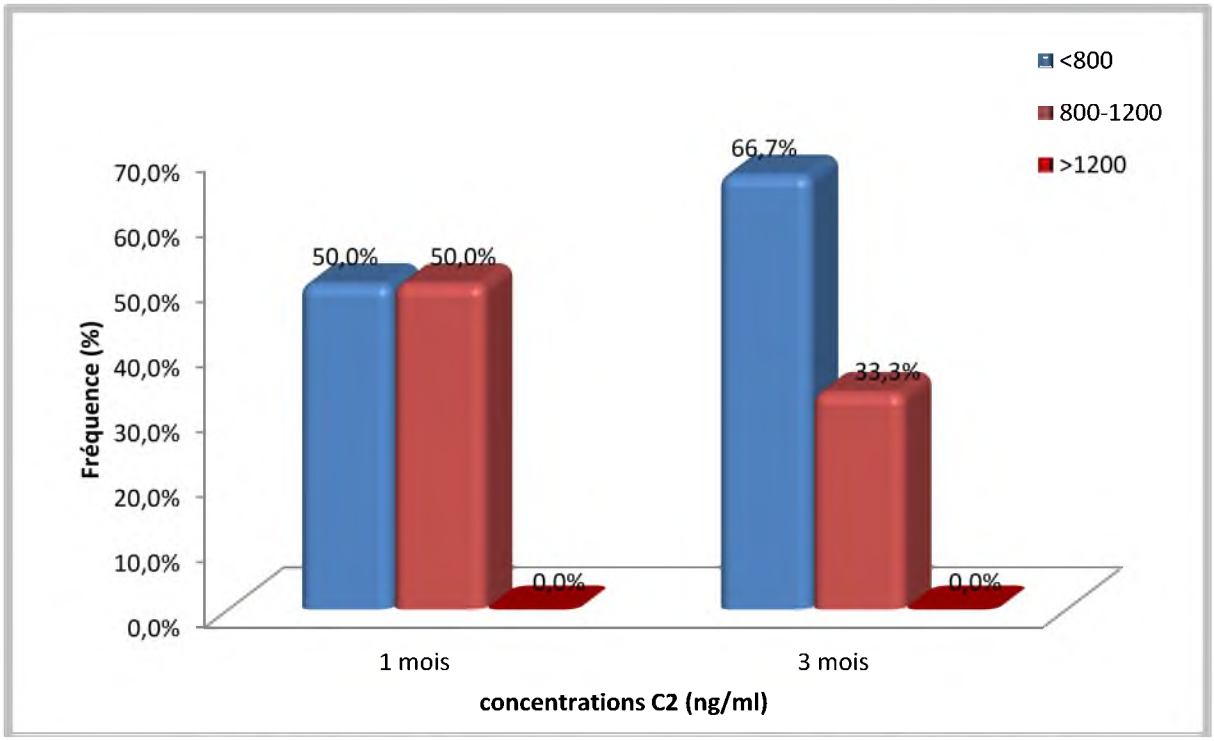


Figure 69. Evolution des concentrations C2 en post-greffe

3.2.3.7.2. Répartition des concentrations C2 à 6 mois post-greffe chez les patients traités par ciclosporine

L'analyse des concentrations C2 à 6 mois a montré que 72,7% des patients ont présenté des concentrations situées dans la marge thérapeutique (**Tableau LXVI, Figure 70**).

Tableau LXVI. Répartition des concentrations C2 à 6 mois post-greffe des patients traités par ciclosporine

Concentration C2 ng/ml	Nbre	%
<600	3	27,3
600 -1000	8	72,7
>1000	0	0,0
Total	**11**	**100,0**

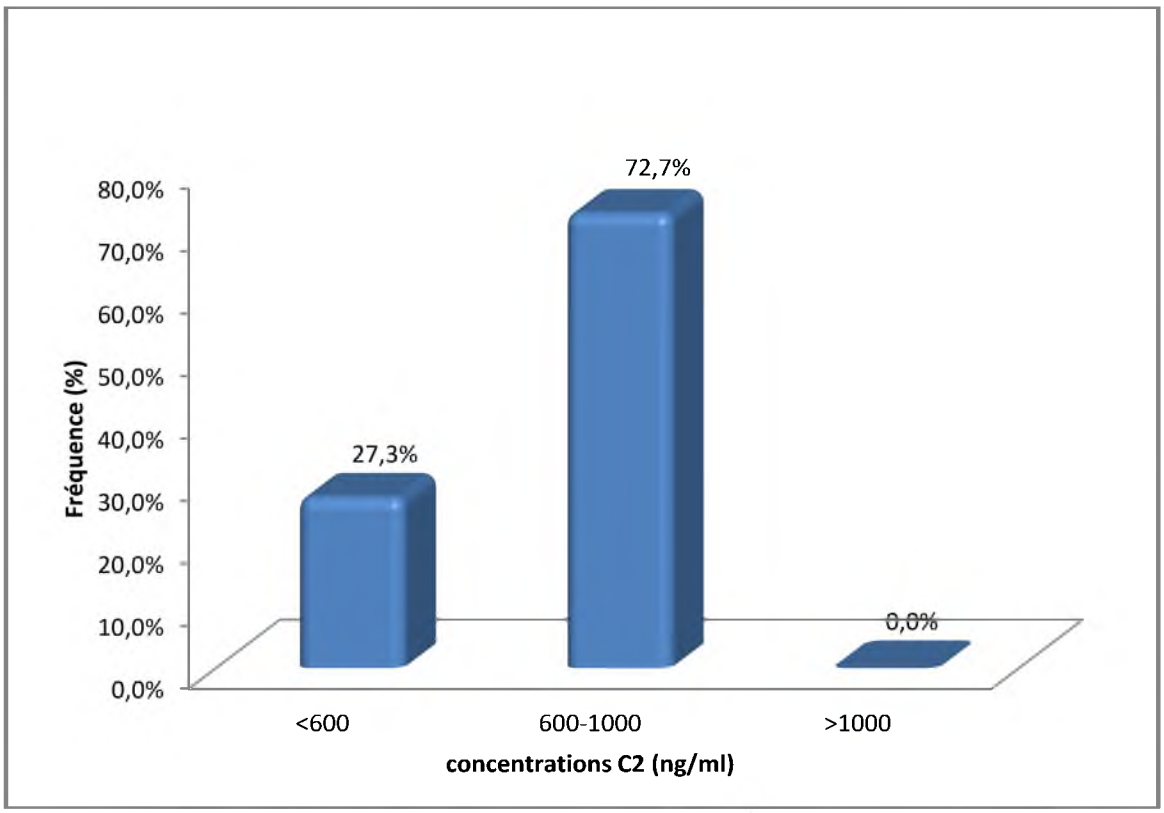


Figure 70. Evolution des concentrations C2 à 6mois en post-greffe

3.2.3.7.3. Répartition des concentrations C2 à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

A 1 an, le nbre de patient présentant des C2 cibles était de 25 %. 70 % ont présenté des concentrations C2 basses (**Tableau LXVII, Figure 71**).

Tableau LXVII. Répartition des concentrations C2 à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine

Concentration C2 ng/ml	Nbre	%
<500	14	70,0
500 - 700	5	25,0
>700	1	5,0
Total	**20**	**100,0**

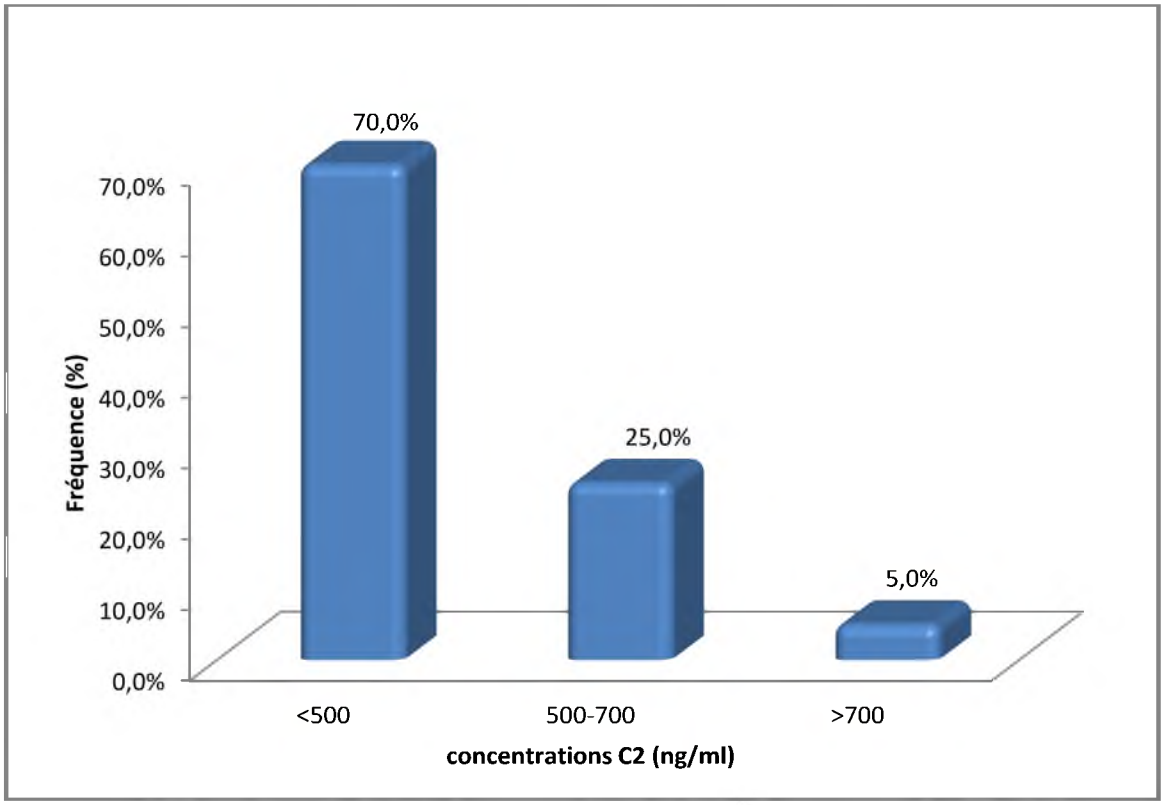


Figure 71. Evolution des concentrations C2 à 1 an en post-greffe

3.2.3.7.4. Evolution des concentrations C2 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

Le suivi de la ciclosporinémie pendant 1 an a montré qu'en post-greffe immédiat le pourcentage de patients ayant atteint les valeurs cibles C2 était de 50%. Cependant ce pourcentage a diminué à 25,5 % à 1 an (**Tableau LXVIII, Figure 72**).

Tableau LXVIII. Evolution des concentrations C2 optimales jusqu'à 1 an post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

	1 mois		3 mois		6 mois		1année	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Concentrations optimales	1	50,0	1	33,3	8	72,7	5	25,5

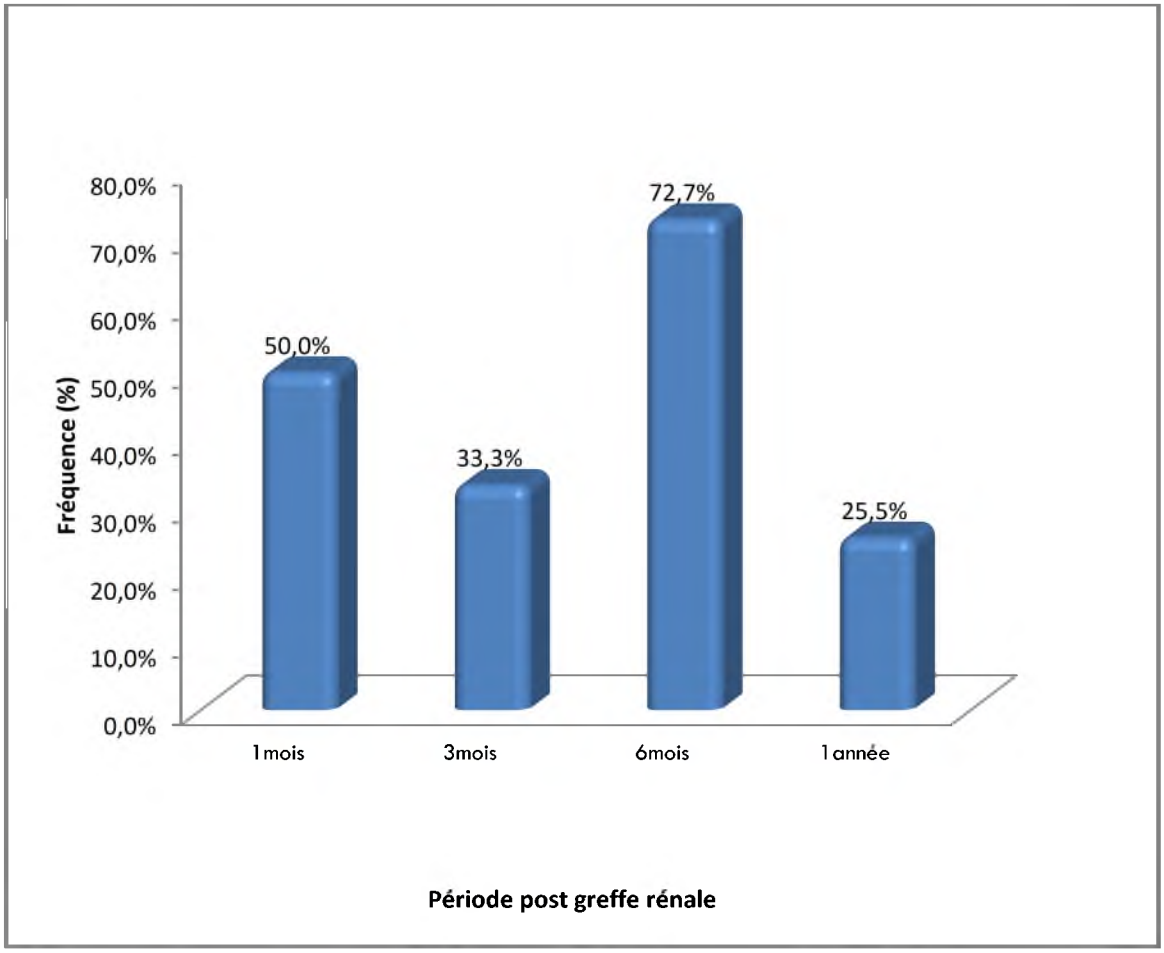


Figure 72. Pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles en post-greffe

3.2.3.8. Pic d'absorption

Le diagramme comparant les concentrations C1/C2/C3 mesurées à 1 an post-greffe rénale a montré que le pic d'absorption était en C1 pour l'échantillon de patients étudié (**Figure 73**).

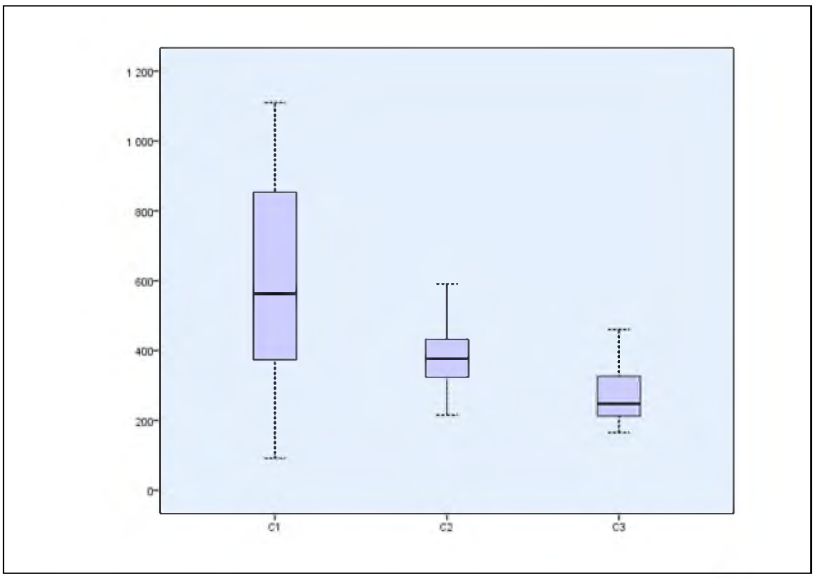


Figure 73. Diagramme en boîtes des concentrations C_1-C_2-C_3 à an en post-greffe

3.2.3.9. Répartition des AUC à 1 année post-greffe chez les patients traités par la ciclosporine

L'analyse de l'AUC à 1 an a montré que 66,7% des patients ont présenté une bonne exposition à la ciclosporine (**Tableau LXIX, Figure 73**).

Tableau LXIX. Répartition des AUC à un an post-greffe des patients traités par ciclosporine

AUC	Nbre	%
<2	2	11,1
2 – 2,6	12	66,7
>2,6	4	22,2
Total	**18**	**100,0**

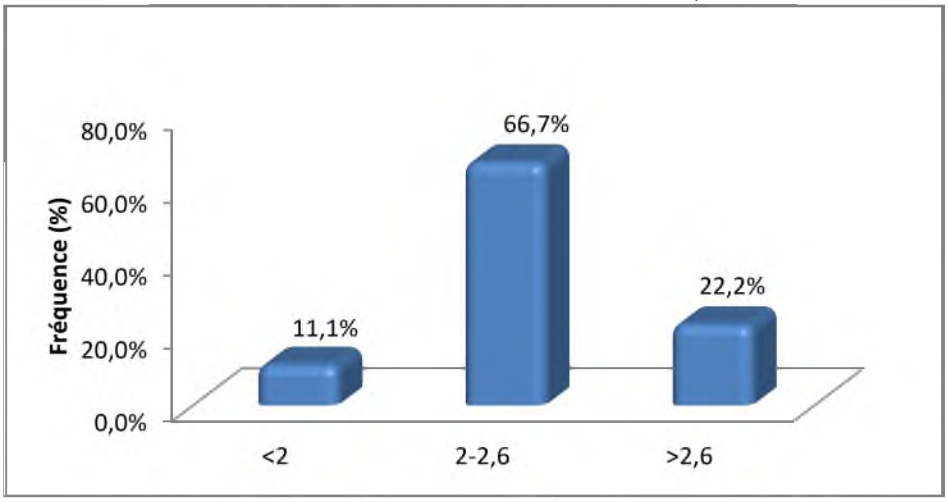


Figure 74. Evolution des AUC à 1 an en post-greff

3.2.4. Caractéristiques Pharmacogénétiques des patients

3.2.4.1. Répartition du génotype *ABCB1 (3435C>T)* chez les patients traités par la ciclosporine

Le génotypage *ABCB1* a montré une distribution modale avec une prédominance du type homozygote sauvage CC chez les patients traités par la ciclosporine ainsi qu'une fréquence plus élevée de l'allèle C (**Tableau LXX, Tableau LXXI, Figure 75**).

Tableau LXX. Répartition du génotype *ABCB1 (3435C>T)* chez les patients traités par ciclosporine

Génotype	Nbre	%
CC	11	44,0
CT	5	20,0
TT	9	36,0
Non fait	0	0,0
Total	**25**	**100,0**

Tableau LXXI. Fréquence des allèles du gène *ABCB1 (3435C>T)* chez les groupes de patients traités par ciclosporine

Allèle	Nbre	Fréquence %
3435C	27	54.00
3435T	23	46,00
Totale	**50**	**100,0**

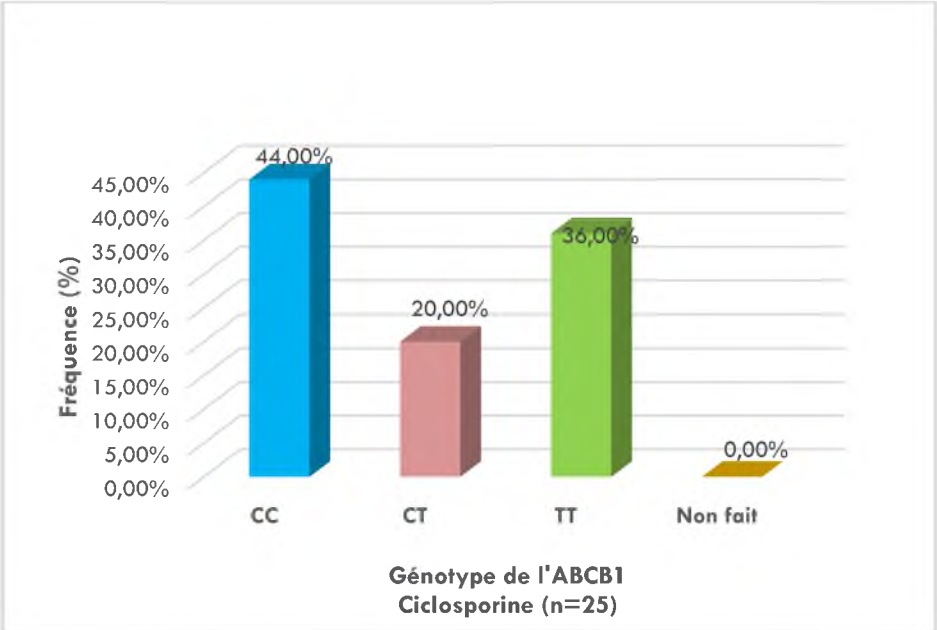


Figure 75. Répartition des patients selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.2. Répartition des doses de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des doses de ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* durant l'année suivant la greffe rénale (**Tableau LXXII, Figure 76**).

Tableau LXXII. Répartition des doses moyennes de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	Dose de ciclosporine (mg/Kg/j) Moyenne± écart type			Valeur de P
	CC (n=11)	CT (n=5)	TT (n=9)	
3 jours	4,0±0,0	3,7±0,0	3,8±0,0	0,512
1 semaine	3,5±0,7	3,8±0,0	4,5±0,0	0,651
2 semaines	3,2±0,7	3,5±0,0	4,5±0,0	0,481
1 mois	3,2±0,9	3,7±0,0	3,8±0,7	0,738
3 mois	2,9±0,9	2,1±0,0	3,2±0,6	0,622
6 mois	3,1±1,2	1,7±0,4	3,0±0,8	0,225
1 année	2,4±0,9	1,6±1,0	2,2±0,8	0,244

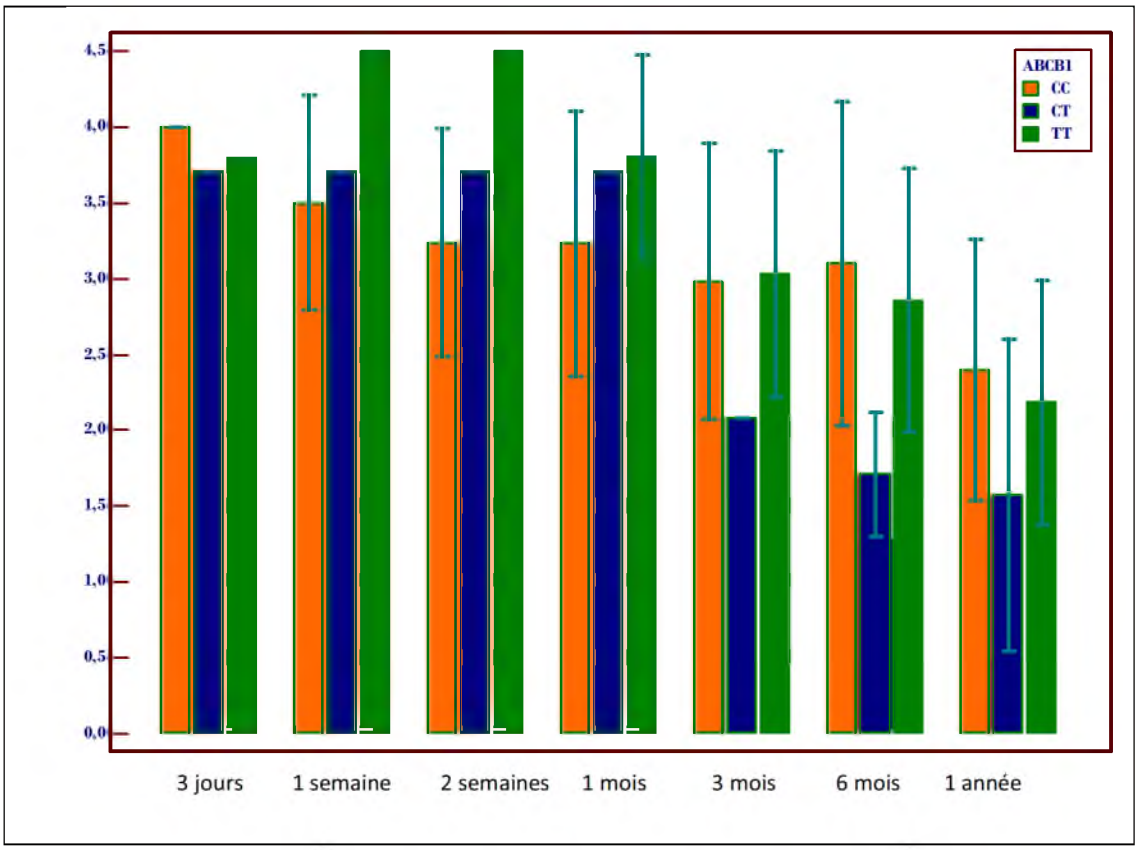


Figure 76. Répartition des doses de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.3. Répartition des concentrations C0 de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

La répartition des concentrations de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients génotypés CT avaient des concentrations plus élevées que ceux génotypés CT/TT en période initiale post-greffe rénale avec une différence significative à 1 et 3 mois (**Tableau LXXIII, Figure 77**).

Tableau LXXIII. Concentrations C0 de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	Concentrations C0 de ciclosporine (ng/ml) Moyenne ± écart type			Valeur de P
	CC (n=11)	CT (n=5)	TT (n=9)	
3 jours	125,0±0,0	211,5±0,0	67,7±0,0	0,453
1 semaine	64,4±57,4	213,0±0,0	102,2±0,0	0,427
2 semaines	89,7±36,1	232,0±0,0	164,7±0,0	0,137
1 mois	134,7±15,0	445,7±0,0	187,0±60,8	**0,012**
3 mois	128,6±16,8	306,6±0,0	135,9±47,1	**0,021**
6 mois	128,9±26,9	149,0±49,5	112,0±29,9	0,319
1 année	76,6±12,5	79,3±14,5	86,5±14,9	0,316

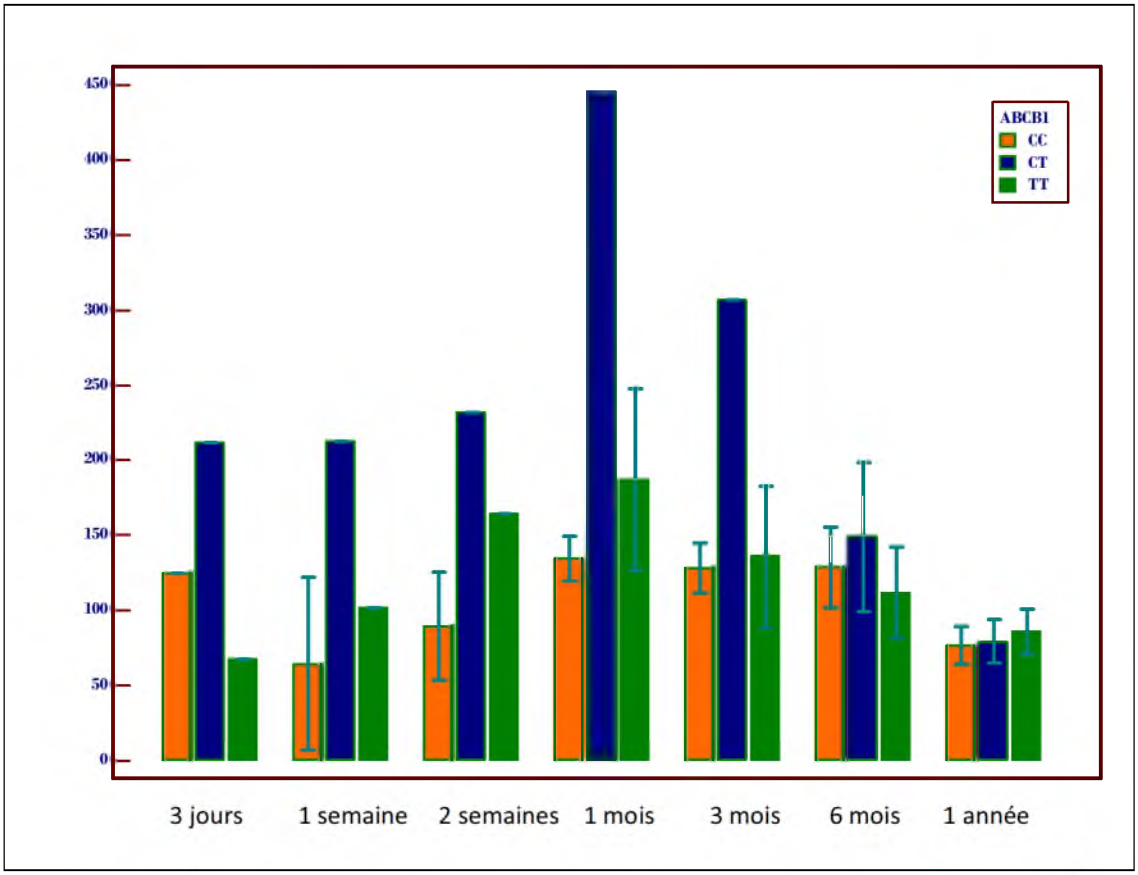


Figure 77. Répartition des concentrations C0 moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.4. Répartition des concentrations C0/doses ratios de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

La répartition des C0/D de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients génotypés CT avaient des C0/D plus élevés que ceux génotypés CT/TT en période initiale post-greffe rénale avec une différence significative à 1, 3 et 6 mois (**Tableau LXXIV, Figure 78**).

Tableau LXXIV. Répartition C0/dose de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	Concentration C0/doses ratios de ciclosporine (ng/ml)/ (mg/Kg/j) Moyenne ± écart type			Valeur de P
	CC (n=11)	CT (n=5)	TT (n=9)	
3 jours	31,2±0,0	57,0±0,0	17,8±0,0	0,320
1 semaine	17,1±12,9	57,4±0,0	22,7±0,0	0,359
2 semaines	28,8±13,9	62,0±0,0	36,6±0,0	0,318
1 mois	44,1±13,6	120,1±0,0	48,5±7,4	**0,024**
3 mois	44,6±7,7	147,4±0,0	44,1±7,7	**0,001**
6 mois	47,7±25,2	86,1±8,3	39,9±8,3	**0,020**
1 année	36,8±16,6	107,7±132,4	43,8±14,7	0,097

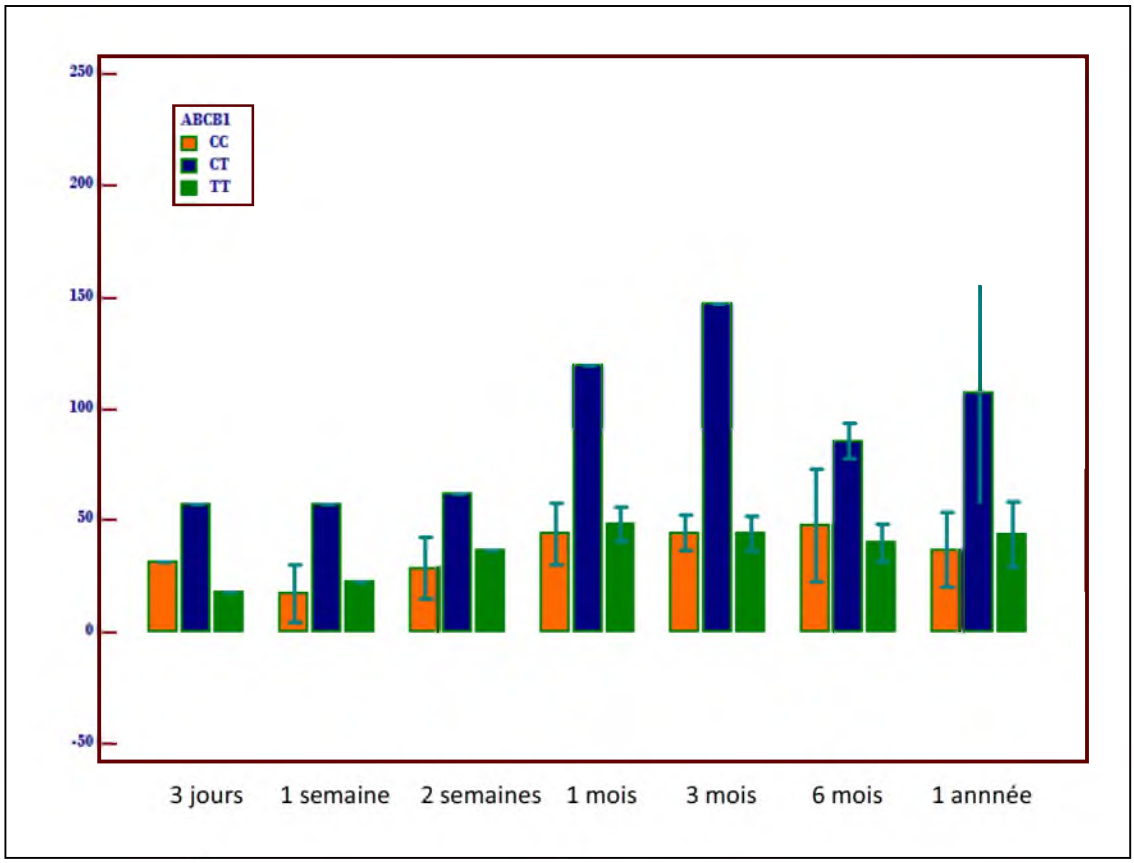


Figure 78. Répartition des concentrations/doses ratios moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.5. Répartition des concentrations C2 de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations C2 de la ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* durant l'année suivant la greffe rénale (**Tableau LXXV, Figure 79**).

Tableau LXXV. Concentrations C2 de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	Concentration C2 de ciclosporine (ng/ml) Moyenne ± écart type			Valeur de P
	CC (n=11)	CT (n=5)	TT (n=9)	
1 mois	647,2±0,0	-	800,0±0,0	0,702
3 mois	603,0±16,8	999,6±0,0	577,6±0,0	0,763
6 mois	658,8±46,3	534,6±378,2	618,4±112,3	0,676
1 année	424,2±144,3	405,2±184,3	447,1±138,4	0,902

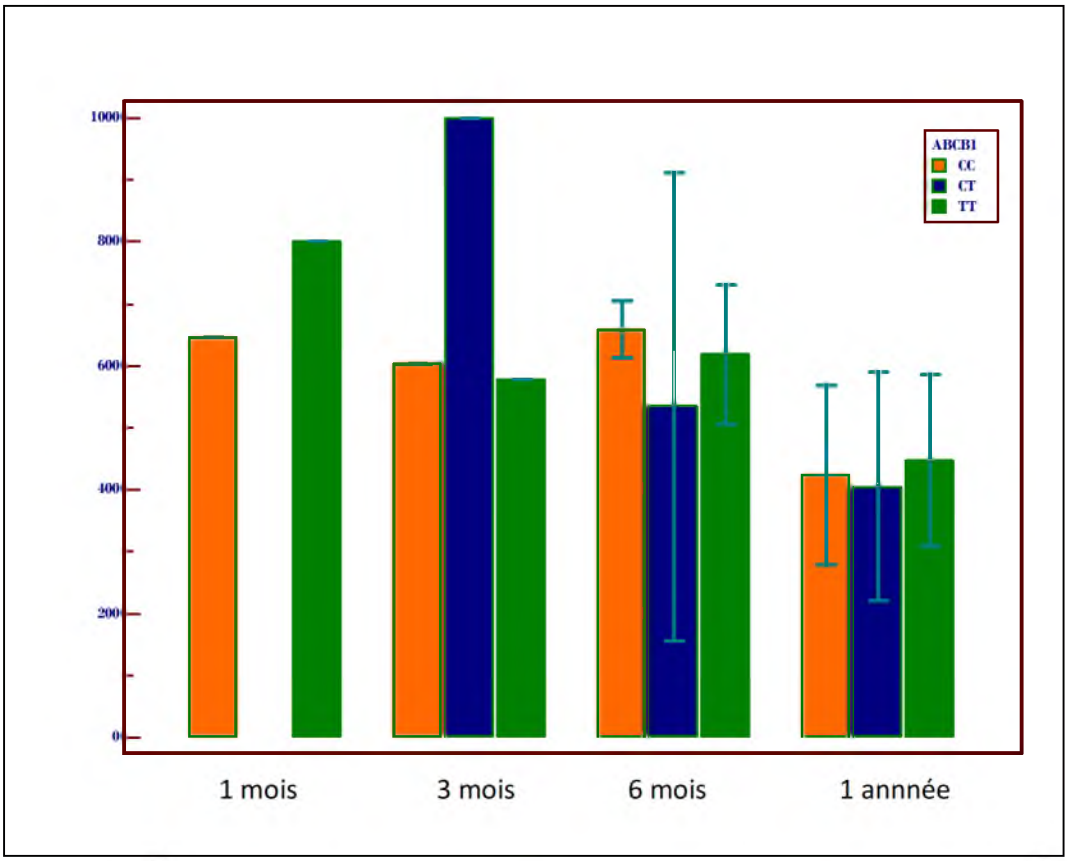


Figure 79. Répartition des concentrations C2 moyennes de ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.6. Répartition de la concentration C2/dose de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations C2/D de la ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* à 6 mois et 1 an post-greffe (**Tableau LXXVI**).

Tableau LXXVI. Répartition C2/dose ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	Concentration C2/dose ratio de ciclosporine (ng/ml)/(mg/kg/j) Moyenne± écart type			Valeur de P
	CC (n=11)	CT (n=5)	TT (n=9)	
6 mois	244,7±81,9	294,6±150,5	220,2±54,8	0,582
1 année	200,1±84,5	381,0±293,8	228,3±61,4	0,137

3.2.4.7. Comparaison des concentrations C0 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations optimales C0 de la ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* (**Tableau LXXVII, Figure 80**).

Tableau LXXVII. Comparaison des concentrations C0 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

		Génotype *ABCB1*						
		CC		CT		TT		
Délai post-greffe	Concentration ng/ml	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Valeur P
	<100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	100-150	3	100,0	0	0,0	1	50,0	0,153
1 mois	**>150**	0	0,0	1	100,0	1	50,0	
	Total	**3**	**100,0**	**1**	**100.0**	2	**100.0**	
	<100	0	0,0	0	0,0	1	25,0	
	100-150	3	100,0	0	0,0	1	25,0	0,212
3 mois	**>150**	0	0,0	1	100,0	2	50,0	
	Total	**3**	**100.0**	**1**	**100.0**	4	**100.0**	
	<80	0	0,0	0	0,0	1	14,3	
	80-120	2	33,3	1	50,0	2	28,6	0,836
6 mois	**>120**	4	66,7	1	50,0	4	57,1	
	Total	**6**	**100.0**	**2**	**100.0**	7	**100.0**	
	<70	2	18,2	1	20,0	1	12,5	0,412
	70-90	8	72,7	4	80,0	4	50,0	
1année	**>90**	1	9,1	0	0,0	3	37,5	
	Total	**11**	**100.0**	**5**	**100.0**	8	**100.0**	

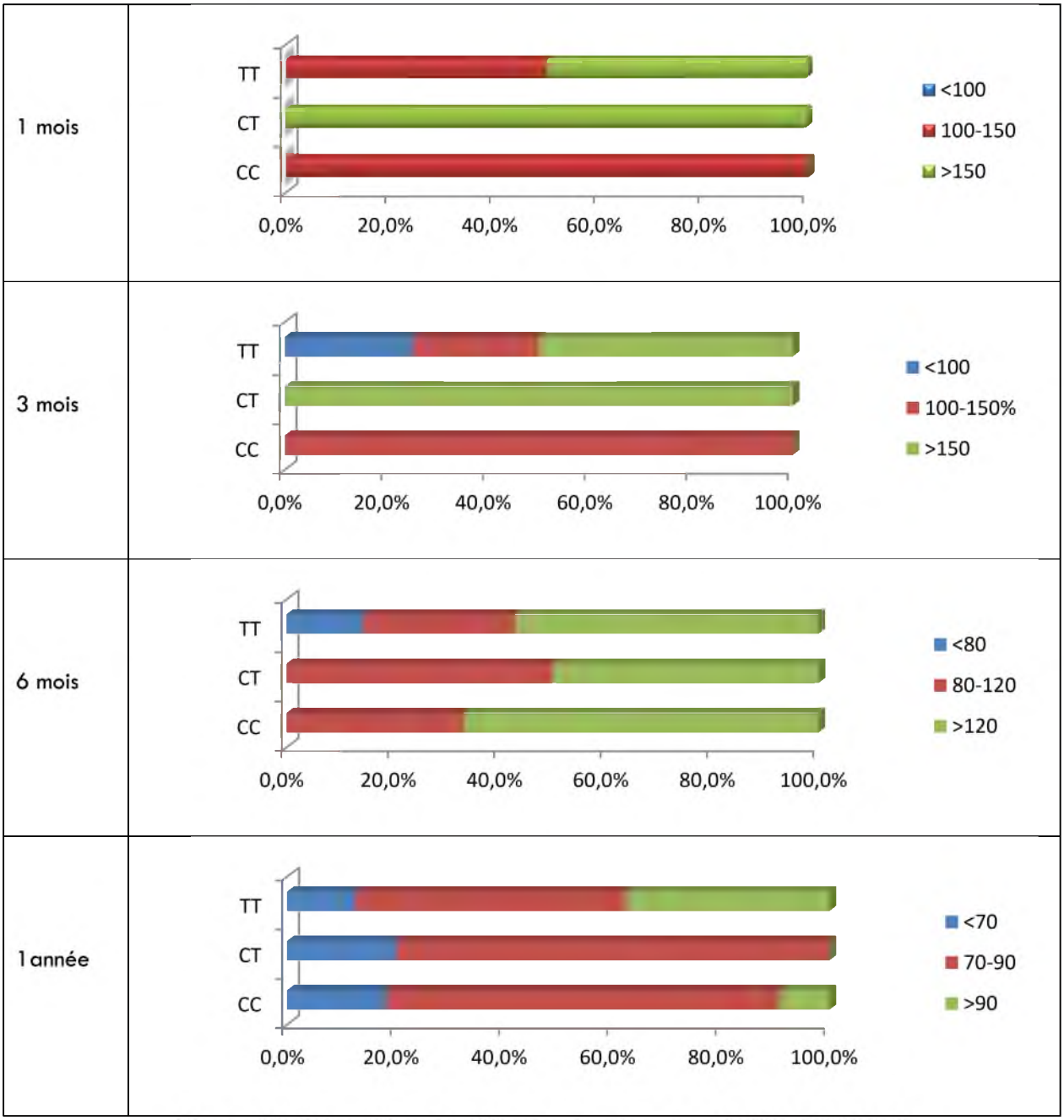


Figure 80. Répartition des C0 selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.8. Comparaison des concentrations C2 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations optimales C2 de la ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* (**Tableau LXXVIII, Figure 81**).

Tableau LXXVIII. Comparaison des concentrations C2 optimales de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

		ABCB1						
		CC		**CT**		**TT**		
Délai post-greffe	**Concentration ng/ml**	**Nbre**	**%**	**Nbre**	**%**	**Nbre**	**%**	**Valeur P**
	<800	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
	800-1200	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0,5
1 mois	**>1200**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Total	**1**	**100,0**	**0**	**100.0**	1	**100.0**	
	<800	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
	800-1200	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0,223
3 mois	**>1200**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Total	**1**	**100.0**	**1**	**100.0**	1	**100.0**	
	<600	1	25,0	1	50,0	1	20,0	
	600-1000	3	75,0	1	50,0	4	80,0	0,717
6 mois	**>1000**	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Total	**4**	**100.0**	**2**	**100.0**	5	**100.0**	
	<500	7	77.8	4	80,0	3	50,0	0,180
	500-700	2	22,2	0	0,0	3	50,0	
1année	**>700**	0	0,0	1	20,0	0	0,0	
	Total	**9**	**100.0**	**5**	**100.0**	6	**100.0**	

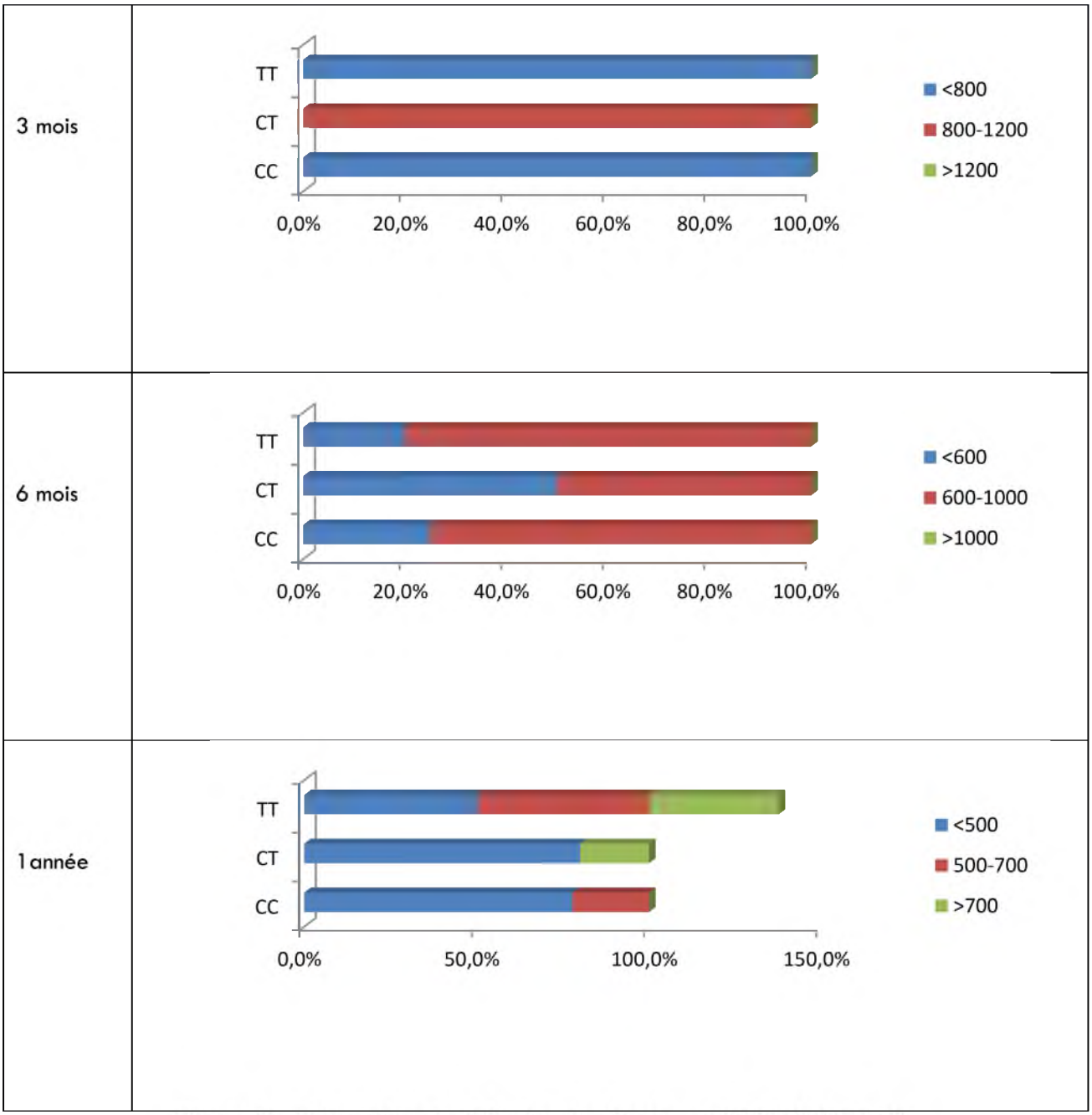


Figure 81. Répartition des C2 selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.9. Comparaison des AUC optimales de la ciclosporine à 1 année selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution de l'AUC de la ciclosporine en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* à 1 an post-greffe (**Tableau LXXIX, Figure 82**).

Tableau LXXIX. Comparaison des AUC optimales de la ciclosporine à 1 année selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

AUC ng.h/ml	CC		CT		TT		Valeur de P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
<2	1	12,5	1	25,0	0	0,0	0,281
2 - 2.6	6	75,0	3	75,0	3	50,0	
>2.6	1	12,5	0	0,0	3	50,0	
Total	**08**	**100,0**	**04**	**100,0**	**06**	**100,0**	

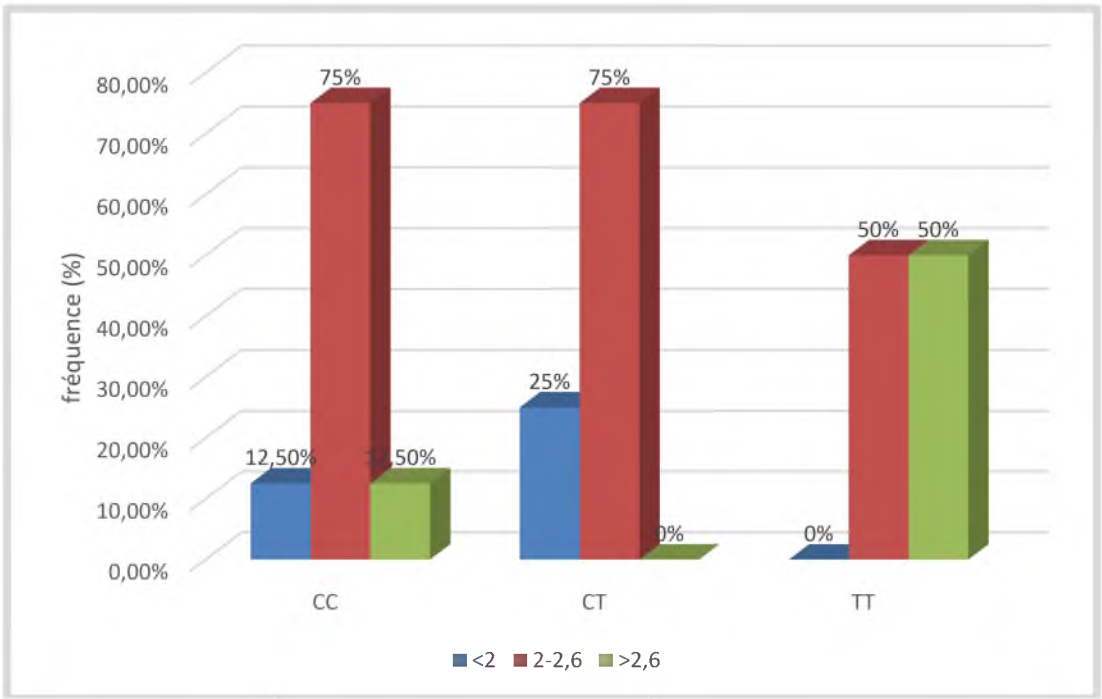


Figure 82. Répartition des AUC selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.10. Comparaison des clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

L'analyse des clairances MDRD en fonction du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients CT avaient des clairances en dessous du seuil optimal durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale avec une différence significative à 1 semaine et 6 mois (**Tableau LXXX, Figure 83**).

Tableau LXXX. Comparaison des clairances MDRD selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

	CC (n=) CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	CT (n=) CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	TT (n=) CL MDRD (ml/min) Moyenne± écart type	Valeur de P
3 jours	44,8±0,0	35,5±0,0	71,2±0,0	0,234
1 semaine	45,3±0,6	34,3±0,0	68,9±0,0	**0,026**
2 semaines	53,3±8,5	41,4±0,0	69,6±0,0	0,266
1 mois	63,8±15,9	37,8±0,0	71,9±7,0	0,264
3 mois	70,7±16,3	38,3±0,0	69,2±5,5	0,112
6 mois	63,6±13,3	32,5±0,7	70,5±11,7	**0,007**
1 année	65,2±18,2	57,0±8,1	67,2±19,7	0,575

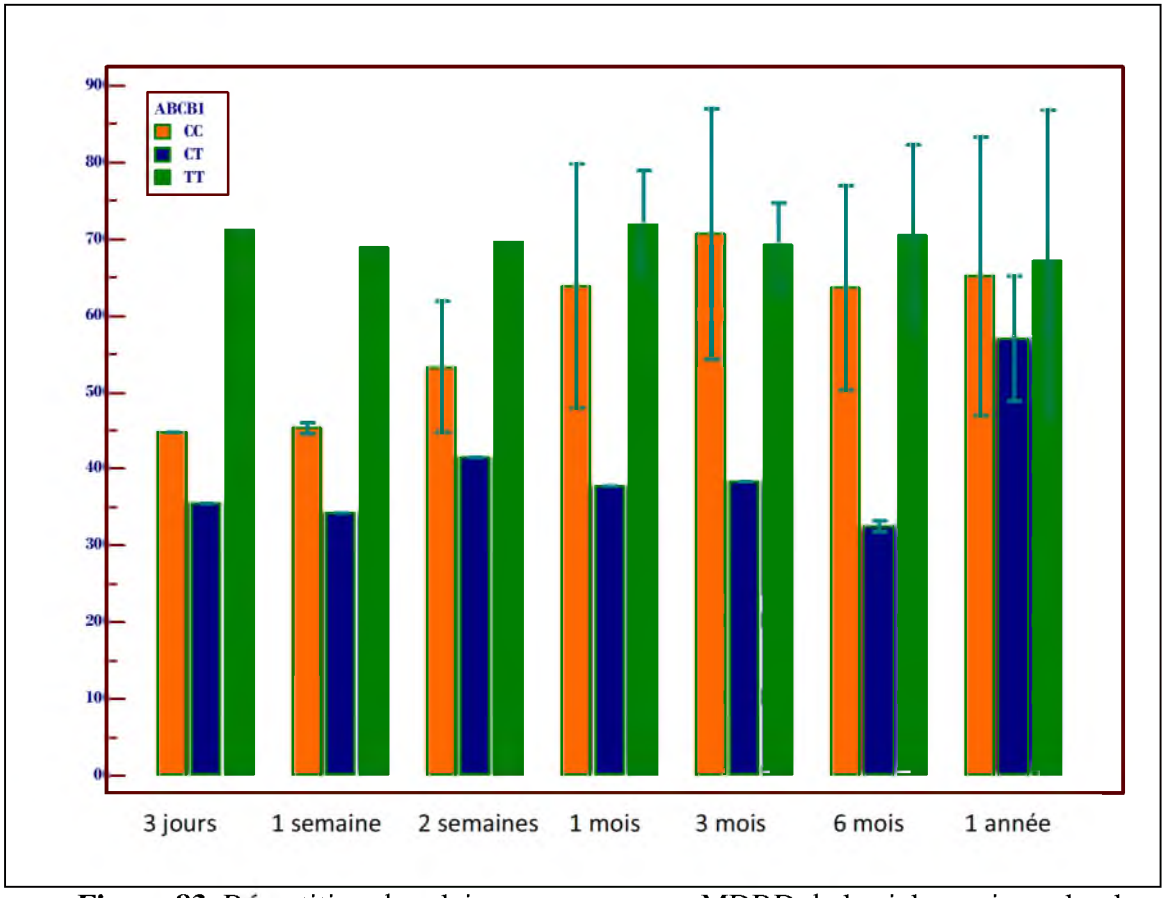


Figure 83. Répartition des clairances moyennes MDRD de la ciclosporine selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

3.2.4.11. Comparaison de la fréquence des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

Aucune différence significative n'a été observée dans la répartition des comorbidités en fonction des différents groupes génotypiques relatifs au polymorphisme *ABCB1 3435C>T* (**Tableau LXXXI, Figure 84**).

Tableau LXXXI. Comparaison de la fréquence des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

		CC		CT		TT		Valeur de P
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Hypertension artérielle	Oui	9	81,8	4	80,0	9	100,0	
	Non	2	18,2	1	20,0	0	0,0	0,381
	Total	**11**	**100,0**	**5**	**100,0**	**9**	**100,0**	
Diabète	Oui	1	9,1	1	20,0	0	0,0	
	Non	10	90,9	4	80,0	9	100,0	0,411
	Total	**11**	**100,0**	**5**	**100,0**	**9**	**100,0**	
Dyslipidémie	Oui	2	18,2	0	0,0	3	33.3	
	Non	9	81,8	5	100,0	6	66.7	0,321
	Total	**11**	**100,0**	**5**	**100,0**	**9**	**100,0**	

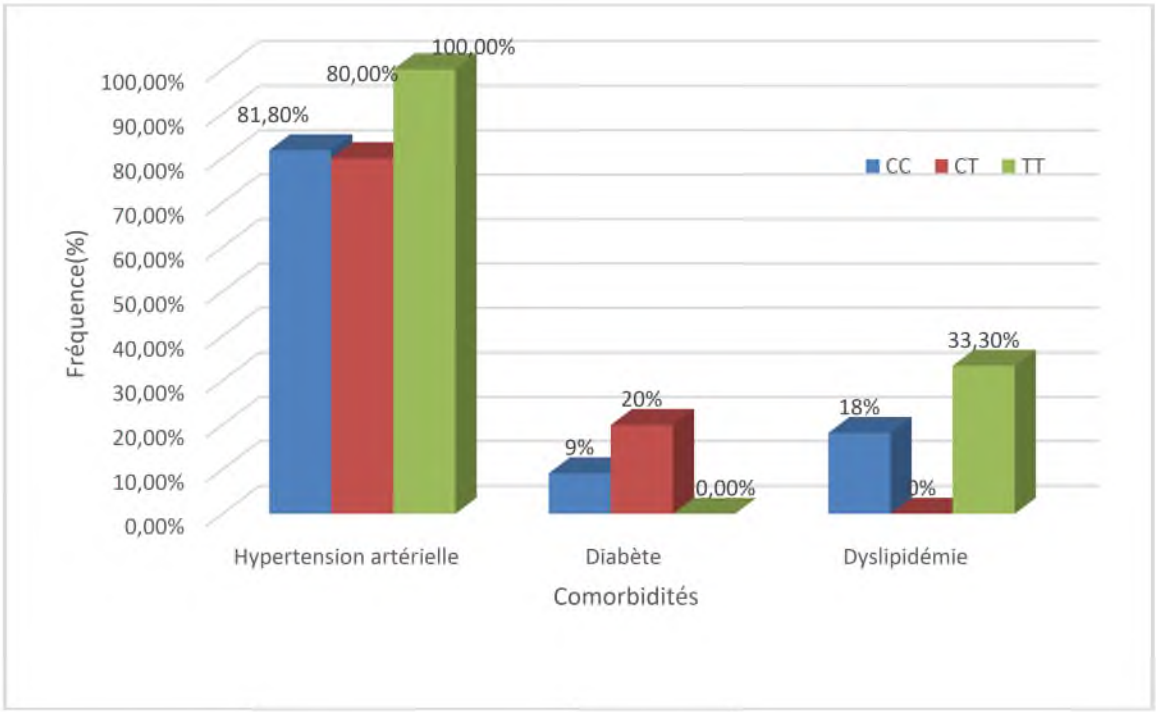


Figure 84. Répartition des comorbidités selon le génotype *ABCB1 (3435C>T)*

4. Discussion

Les inhibiteurs de la calcineurine sont une classe de médicaments largement utilisée en transplantation d'organes notamment en Algérie dans la greffe rénale (Sanhadji K 2015). L'index thérapeutique étroit de ces médicaments et la variabilité interindividuelle à laquelle ils exposent impose une individualisation de la posologie basée sur la mesure de la concentration sanguine de ces médicaments ou STP.

Durant cette dernière décennie plusieurs études ont montré l'influence de facteurs génétiques et particulièrement les polymorphismes des gènes codant pour les protéines de métabolisme et de transport (*CYP3A5 et ABCB1*) sur la cinétique de ces médicaments (Pallet N 2012).Par ailleurs, certaines études ont trouvé une association entre la survenue des effets indésirables tels la néphrotoxicite et le diabète tacro-induit et le polymorphisme génétique de ces protéines (Hesselink DA 2014).

L'objectif de ce travail était d'établir le profil génétique d'une population de greffés rénaux à l'Ouest Algérien et son influence sur le devenir cinétique des inhibiteurs de la calcineurine. Deux groupes de patients ont été inclus dans cette étude :

- Patients greffes rénaux traités par le tacrolimus
- Patients greffes rénaux traités par la ciclosporine

4.1. Patients traités par le tacrolimus

Il s'agit d'un échantillon de 64 patients dont 71,90% étaient de sexe masculin et 28,10% de sexe féminin. L'âge moyen de ces patients était de 32,1 ans avec une prédominance de la tranche d'âge 20-39ans (70,3%).

La répartition HLA a montré que 81,50% des patients ont présenté un HLA semi-identique avec le donneur ; en effet, en Algérie la greffe rénale est souvent familiale ; le donneur est soit le parent soit un membre de la fratrie.

Les comorbidités associées étaient l'hypertension artérielle (71,90%) ; le diabète (26,6%) et les troubles lipidiques (28,10%). Dans une revue de littérature, *Skalli et coll.* ont rapporté que l'hypertension artérielle était présente chez 50 à 60% des patients transplantés rénaux et les dyslipidémies était relativement fréquentes (Skalli S 2013). Ces mêmes affections peuvent être secondaires au traitement par les inhibiteurs de la calcineurine. Cependant, la proportion de patients dyslipidémiques un an après la greffe rénale était de 67% sous ciclosporine contre 26% sous tacrolimus (Satterthwaite R 1998).

Dans l'étude «Symphony», *Ekberg et coll.* ont trouvé que le traitement au tacrolimus a réduit l'incidence de survenue des dyslipidémies (36% pour ciclosporine versus 26% pour tacrolimus) (Ekberg H 2009). Un diabète de novo peut apparaitre ; cette complication est plus fréquente sous tacrolimus que sous ciclosporine (Mayer AD 1997).

L'évaluation des caractéristiques biologiques a montré en particulier une reprise précoce de la fonction rénale ; la moyenne de la clairance (MDRD) était au-dessus du seuil optimal (≥60ml/mn) une semaine après la greffe rénale **(Tableau XXI, Figure 15).** Le taux d'albumine **(Tableau XXI, Figure 16)** et d'hématocrite ont atteint des valeurs normales respectivement à 1 et 3 mois post-greffe rénale **(Tableau XXIV, Figure 17)**

L'hématocrite ou l'albumine peuvent avoir une influence sur la cinétique du tacrolimus. En effet, plusieurs études ont rapporté l'influence de l'hématocrite sur l'évolution des concentrations de tacrolimus. *Staatz et coll.* ont montré que la clairance du tacrolimus était plus élevée chez les patients ayant un hématocrite< 33% que ceux qui avaient un hématocrite> 33% (31,8l/h versus 24,2l/h) (Staatz CE 2002). *De Jonge et coll.* ont montré que l'augmentation progressive de l'hématocrite était responsable d'une diminution de 31, 7% de la clairance du tacrolimus à 1 mois post-greffe et 23,6% après 1 mois (De Jonge H 2015). *Woillard et coll.* ont constaté que la concentration du tacrolimus était significativement associée au taux d'hématocrite (Jean-Baptiste Woillard 2017).

Ceci a bien été mis en évidence dans notre étude ; nous avons remarqué que pour des doses similaires les concentrations du tacrolimus étaient plus élevés chez les patients ayant un hématocrite ≥ 40% que ceux ayant un hématocrite ≤ 40% (P=0,027) **(Tableau XXV).**

Undre et coll. ont montré également que la clairance d'élimination du tacrolimus diminue avec l'augmentation du taux d'albumine ; la corrélation entre ces deux paramètres a été estimée à 0,74 (Undre NA 1998).

L'augmentation de l'hématocrite et de l'albumine et la diminution de la clairance du tacrolimus justifient la diminution des doses et l'augmentation des concentrations/doses ratio en post-greffe **(Figure 19 et Figure 20).** Des résultats similaires ont été rapportés avec *Saint-Marcoux et coll.* où dans une étude rétrospective, ils ont observé une augmentation nette des C0/D durant la première année suivant la greffe rénale (Saint-Marcoux F 2013). *Birdwell et coll.* ont fait la même observation (Birdwell KA 2012).

Sur le plan cinétique, nous avons surtout remarqué une grande variabilité des concentrations sanguines du tacrolimus notamment durant les 3 premiers mois suivant la greffe rénale (**Tableau XXVI, Figure 18**). En effet depuis le début de sa commercialisation, il est connu que le tacrolimus expose à une grande variabilité interindividuelle (Antignac M 2007).

Dans une étude rétrospective, *Anglicheau et coll.* ont montré que des doses variables de 0,029 à 0,364 (mg/kg/j) ont été nécessaires pour maintenir 81 patients greffés rénaux dans la fourchette thérapeutique à 1 mois de traitement par tacrolimus (Anglicheau D 2003).

Chez la population étudiée, des doses variables de 0,01 à 0,024 ont permis de maintenir 13 patients dans la fourchette thérapeutique de 8-12 ng/ml à 3 mois **(Figure 22, Figure 23)**. La variabilité interindividuelle a diminué à 1 an du fait de la stabilisation des paramètres hémodynamiques influençant la cinétique du tacrolimus **(Figure 23).**

L'index thérapeutique étroit du tacrolimus et la variabilité interindividuelle susmentionnée justifient le STP. Ce dernier est basé sur la mesure de la concentration résiduelle. Pour certains patients l'AUC a été mesurée **(Tableau XXVI)**

L'analyse de la corrélation C0/AUC a montré une bonne corrélation entre ces 2 paramètres. A 1 mois le coefficient de corrélation était supérieur à 0,9 **(Figure 25)** ; le même résultat a été trouvé dans l'étude de *Boswell et coll.* (Boswell GW 1998 ; Christians U 2002). *Saint Marcoux et coll.* ont analysé la corrélation C0/AUC de 2030 prélèvements et ont montré que la corrélation C0/AUC était meilleure durant les 3 premiers mois post-greffe rénale (r=0,76) (Saint-Marcoux 2013). Ceci est en parfaite convergence avec nos résultats puisque la corrélation que nous avons trouvés variait de 0,95 à 0,84 de 1 à 3 mois **(Figure 25, Figure 26).**

En analysant les résultats du STP, nous avons remarqué que l'atteinte des taux cibles était faible durant le 1er mois suivant la greffe rénale ; seulement 17,9% de la population étudiée ont atteint les valeurs cibles. Le nbre de patient atteignant la marge thérapeutique a augmenté progressivement mais n'a pas excédé 50% à 3 mois. A 1 an, 75% des patients avaient des concentrations de tacrolimus situées dans la fourchette thérapeutique **(Figure 32, Tableau XXX).**

L'évaluation de l'exposition totale au tacrolimus par la mesure de l'AUC a montré que le taux de patients atteignant les valeurs cibles a augmenté progressivement pour atteindre 86,4% à 1 an (**TableauXXXIV, Figure 33**).

Le STP n'a pas été suffisant à rationaliser la posologie pour tous les patients surtout en post-greffe immédiat où le risque de rejet est le plus élevé **(Figure 29).** Cette situation nous a incité à chercher d'autres marqueurs avec le STP pour optimiser le traitement au tacrolimus.

Il est bien établit qu'une partie de la variabilité interindividuelle du tacrolimus est due à des polymorphismes affectants les gènes codant pour les enzymes du métabolisme (*CYP3A4/ CYP3A5*) ou les protéines de transports du tacrolimus (*ABCB1*). Toute modification d'expression de ces protéines de métabolisme ou de transport peut affecter la biodisponibilité du tacrolimus et par conséquent sa concentration sanguine (Tang JT 2016).

Le polymorphisme du CYP3A5 explique 56 à 59% de la variabilité cinétique du tacrolimus (De Jonge H 2012). Par ailleurs l'activité catalytique du CYP3A5 sur le métabolisme du tacrolimus est 1,6 fois plus élevée que celle du CYP3A4 (Zhang L 2015)

Afin d'optimiser le traitement au tacrolimus chez les greffés rénaux, nous avons jugé utiles d'explorer l'impact des polymorphismes affectant le *CYP3A5* et l'*ABCB1* du patient receveur sur la cinétique du tacrolimus. Dans cette optique, une cohorte de 63 patients transplantés rénaux ont été génotypés. Le génotypage concernait la mutation *6986A>G* du gène codant pour le *CYP3A5* et *3435C>T* du gène codant pour l'*ABCB1*. En effet les polymorphismes les plus étudiés pour le *CYP3A5* est une transition d'une base guanine (G) à la place de l'adénine (A) en position 6986 au niveau de l'intron 3 du gène codant pour cette enzyme (A=*1 et G=*3). Les porteurs homozygotes de ce variant GG ou *CYP3A5*3/*3* n'expriment pas l'enzyme et seraient donc métaboliseurs faibles. La transition *3435C>T* serait liée à une perte d'activité de la P-gp, cependant cette théorie n'a pas été vérifiée dans toutes les études (Hesselink DA 2014).

4.1.1. Le polymorphisme *CYP3A5 6986A>G*

89,1% des patients étaient hétérozygotes AG ou *CYP3A5*1/*3* et donc métaboliseurs du tacrolimus. 9,4% des patients étaient homozygotes mutes GG ou *CYP3A5*3/*3* par conséquent métaboliseurs faibles du tacrolimus. Nous n'avons pas identifié de patients *CYP3A5*1/*1*(**Tableau XXXV**). L'analyse de la distribution allélique a montré une prédominance de l'allèle *CYP3A5*3* ou allèle G avec une fréquence de 55% versus 45% pour l'allèle sauvage CYP3A5*1 ou allèle A **(Tableau XXXVI).**

Dans un article publié en 2011 et actualisé en 2015 par *Haufroid et coll.*, il est bien décrit que la proportion de métaboliseurs lents ou expresseurs faibles de l'enzyme *CYP3A5* chute en Afrique à 15% (Haufroid V 2015).

Dans une étude réalisée en Egypte sur 48 patients transplantés hépatiques, *Helal et coll.* ont trouvé une plus forte proportion de patients expresseurs du *CYP3A5* (62,5% versus 37,5%) et une prédominance de l'allèle *CYP3A5*3* (G) (58,3% versus 41,70%) (Helal M 2016).

Dans une synthèse sur les fréquences alléliques en fonction de l'ethnie, *Birdwell et coll.* ont retrouvé une prédominance de 72,2% de l'allèle *3 ou allèle G pour les Nord Africains (Birdwell KA 2015<Supplemental Material>). Par ailleurs dans une étude Marocaine effectuée chez 108 patients dont 10 patients transplantés rénaux, relatif aux fréquences alléliques *CYP3A5* et leur impact sur la cinétique du tacrolimus, *Elmachad et coll.* ont trouvé une prédominance du variant *CYP3A5*3* soit 73,15% (Elmachad M 2012).

Le profil génétique *CYP3A5* de la population que nous avons étudié rejoint donc les caractéristiques Nord Africaines.

Plusieurs études ont montré que le polymorphisme *CYP3A5*3* est lié à une perte d'activité de l'enzyme *CYP3A5* et serait donc responsable d'une diminution du métabolisme du tacrolimus et de son élimination. Les sujets homozygotes *CYP3A5*3/*3* ou GG expriment des concentrations élevées de tacrolimus et nécessiteraient donc des doses faibles de tacrolimus (Birdwell KA 2012).

L'analyse des doses, des concentrations résiduelles C0 et des C0/D de la cohorte de patients que nous avons étudiés a montré que les C0/D des patients *CYP3A5*3/*3* étaient significativement plus élevés ($p<0,05$) que ceux des patients CYP3A5*1/*3 à 1 semaine et 3 mois post-greffe **(Tableau XXXVII, Tableau XXXVIII, Tableau XXXIX)**

Dans une étude Norvégienne s'étalant sur une période de 2 à 7 semaines, *Lunde et coll.* ont évalué les C0/D de 123 patients et ont trouvé que les patients hétérozygotes *CYP3A5*1* avaient des C0/D plus faibles que les homozygotes *CYP3A5*3* ($p<0,001$) (Lunde I 2014)

Sur 2 cohortes de patients Germanique et Danois, *Bruckmueller et coll.* ont observé des doses plus faibles et des C0/D plus élevés chez les patients non expresseurs de l'enzyme *3/*3 ($P<0,05$) ; aucune différence significative dans l'évolution des concentrations de tacrolimus n'a été observée entre les 2 groupes de patients expresseurs et non expresseurs de l'enzyme CYP3A5 (Bruckmueller H 2015).

Dans une étude réalisée sur 50 patients Japonais transplantés rénaux, *Niioka et coll.* ont observé des C0/D plus élevés chez les sujets *CYP3A5*3/*3* après le 2ème jour de traitement au tacrolimus (0,97 vs 0,59ng/ml/mg ; $p<0,001$) (Niioka T 2015).

Dans une cohorte de 123 patients, *Qu et coll.* ont observé des C0/D plus élevés chez les patients non expresseurs de l'enzyme *CYP3A5*3/*3* en comparaison à ceux qui sont expresseurs du CYP3A5 ($p<0.0001$) à 1 semaine ; 1 mois ; 3 mois ; 6 mois et 1 an post-greffe rénale (Qu L 2017).

Dans une étude Marocaine, *Elmachad et coll.* ont comparé les doses de 10 patients transplantés rénaux durant les 3 premiers mois post-transplantation et ont trouvé que les patients *CYP3A5*3* avaient des doses plus faibles que les *CYP3A5*1* (Elmachad M 2012)

Dans une étude Egyptienne, *Helal et coll.* ont analysé les C0/D de 48 patients transplantés hépatiques suivis durant 6 mois et ont trouvé que les patients *CYP3A*3* avaient des C0/D plus élevés avec une différence nettement significative à 2 semaine ($p=0.001$) (Helal M 2016)

Rojas et coll. ont répertorié 32 études observationnelles rassemblant 2732 patients transplantés rénaux chez des receveurs de toutes origines ethniques suivis pendant 1 an. Par comparaison aux patients *CYP3A5*3/*3*, les patients exprimant le *CYP3A5* (porteurs d'au moins un allèle *CYP3A5*1*) avaient des C0/D plus faibles ; ce qui suggère que ces derniers avaient des capacités métaboliques du tacrolimus plus élevés et nécessitaient par conséquent des doses plus élevées (Rojas L 2014).

Birdwell et coll. ont répertorié 72 études évaluant l'impact du polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* sur la cinétique du tacrolimus chez des patients transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. Dans 69 études, le rapport concentration-dose ratio C0/D était plus faible chez les patients expresseurs de l'enzyme (*1/*1 ou *1/*3) en comparaison avec ceux n'exprimant pas le CYP3A5 (*3/*3 ou GG). Dans les 3 autres études, aucune association n'a été trouvée entre ce polymorphisme et la cinétique du tacrolimus (Birdwell KA 2015 <Supplemental Material>).

La majorité des études ont exploré l'impact de ces polymorphismes sur la cinétique du tacrolimus durant l'année suivant la greffe rénale (Provenzani A 2011).

Stefanović et coll. ont exploré l'impact de ces polymorphismes sur 2 ans. Ils ont montré que les C0/D des patients expresseurs du *CYP3A5* étaient significativement plus faibles que ceux des patients non expresseurs à 6 mois; 12 mois et 24 mois. Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations du tacrolimus entre les 2 groupes de patients (Stefanović NZ 2015).

Glowacki et coll. ont aussi exploré l'impact du polymorphisme *CYP3A5* sur la cinétique du tacrolimus sur 2 ans et ont observé des doses plus élevées, des C0 et des C0/D plus faibles chez les patients expresseurs de l'enzyme *CYP3A5*1/*1* et *CYP3A5*1/*3* pendant toute la durée du suivi (Glowacki F 2011).

La répartition des patients en fonction de l'atteinte des valeurs optimales et du profil génétique des patients AG/GG **(Tableau XL, Figure 38)** a montré que le pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles était plus élevé dans le groupe non expresseurs de l'enzyme GG (*CYP3A5*3/*3*) en comparaison au groupe expresseurs de l'enzyme (*CYP3A5*1/*3*) ou AG durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale ; cependant la différence n'était pas significative. Une étude similaire a été réalisée par *Niioka et coll.* et a montré que le pourcentage de patients atteignant les valeurs optimales était plus élevé pour les patients *CYP3A5*3/*3* ou GG ($p<0,05$) en période initiale post-transplantation (Niioka T 2015). Le même résultat a été observé par *Shilbayeh et coll.* (Shilbayeh S 2014).

Pour optimiser le traitement au tacrolimus et accélérer l'atteinte des valeurs cibles, plusieurs études se sont attelés à tester une adaptation préalable des posologies selon le profil génétique *CYP3A5* du patient. Cette approche fut initier par *Thervet et coll.* en 2010 dans l'étude Tactique: 2 groupes de patients transplantés rénaux ont été constitués : 1 groupe contrôle de 120 patients recevant une dose initiale standard de tacrolimus de 0,2mg/kg/j et un groupe de 116 patients recevant une dose de tacrolimus selon le profil génétique *CYP3A5* (0,15mg/kg/j pour *CYP3A*3/*3* et 0.30mg/kg/j pour *CYP3A5*1*). Les résultats ont montré que le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles à 3 jours était plus élevé dans le groupe dose adaptée (43,2% vs 29,1% p=0,03). Le nbre de changement de doses et par conséquent le nbre de contrôle de tacrolémie effectué était plus faible dans le groupe dose adaptée (420 vs 281 p=0,004). L'évolution de la fonction rénale fut similaire dans les deux groupes de patients (Thervet E 2010).

Afin d'évaluer l'impact clinique de cette adaptation posologique, *Pallet et coll.* ont suivi les patients inclus dans l'étude Tactique (24 patients ont été perdu de vue) jusqu'au 1er septembre 2015. Après 5 ans de suivi, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes dans la survenue des évènements cliniques en terme de rejet aigu ; survie du greffon ; fonction rénale ; affection néoplasiques ou cardiovasculaires ; syndromes infectieux ou mortalité. Les auteurs ont conclu que l'adaptation posologique selon le profil génétique

CYP3A5 a amélioré l'atteinte des valeurs cibles mais n'a pas eu d'influence sur l'évolution clinique des patients (Pallet N 2016).

Dans le même ordre d'idée, *De Meyer et coll.* ont entrepris une étude en 2016 sur la formulation à libération retard du tacrolimus et ont abouti à la même conclusion à savoir que l'adaptation préalable de la posologie du tacrolimus en fonction du profil génétique *CYP3A5* facilite l'atteinte des valeurs cibles et par conséquent le management médical du patient par l'équipe soignante (De Meyer M 2016).

Suite à ces études, des guides d'adaptation posologiques de tacrolimus en fonction du profil génétique du patient ont été proposés (Birdwell KA 2015 ; Becquemont L 2011)

Une équation d'adaptation posologique incluant le profil génétique du patient fut proposée par *Passey*. Elle permet de calculer la clairance du tacrolimus:

Cl =38.4 × [(0.86, J6–J10) ou (0.71, J11–J180)] × [(1.69 si CYP3A5*1/*3) ou (2.00 si CYP3A5*1/*1)] × (0.70 si administration de stéroïdes) × [(âge en année /50) − 0.4] × (0.94 si administration inhibiteur calcique). Cette clairance est ensuite utilisée pour calculer la dose permettant d'atteindre la valeur cible souhaite (Passey C 2011).

En évaluant l'impact du polymorphisme *CYP3A5* sur la cinétique du tacrolimus, les résultats trouvés étaient en cohérence avec la majorité des études publiées et ont montré qu'il y'avait une association entre la variabilité cinétique du tacrolimus et le polymorphisme étudié. Nos résultats suggèraient aussi que le statut expresseur ou non du *CYP3A5* influencait le délai d'atteinte des valeurs cibles.

Le polymorphisme génétique du *CYP3A5 6986A>G* n'expliquait cependant pas toute la variabilité interindividuelle observée avec le tacrolimus puisque dans un même groupe génétique en l'occurrence le groupe AG ou *CYP3A5*1/*3*, la distribution des C0/D était très variable **(Figure 40).** *Glowacki et coll.* ont observé la même remarque ce qui stipule que des facteurs non génétiques peuvent être responsables de la variabilité cinétique du tacrolimus (Glowacki F 2011).

D'ailleurs comme le montre bien la **figure 41**, le taux d'hématocrite peut influencer l'évolution des concentrations de tacrolimus ; par ailleurs le profil de dégression des doses était le même chez les deux groupes de patients. Selon *Birdwell et coll.*, le polymorphisme suscité explique seulement 39% de la variabilité interindividuelle d'exposition au tacrolimus. Le reste est du à d'autres facteurs comme l'hématocrite ; l'albumine ou les interactions médicamenteuses (Birdwell KA 2012, Katherine A 2010).

Plusieurs études ont exploré la relation entre génotype *CYP3A5* et le risque de néphrotoxicite rénale du tacrolimus. Les résultats sont contradictoires. *Kuypers et coll.* ont trouvé que l'allèle *CYP3A5*1* est associé à un risque élevé de nephrotoxicité chronique car la fraction de métabolites néphrotoxiques augmente (Kuypers DR 2010 a). Le même auteur a cependant trouvé dans une autre étude multiethnique réalisée sur 304 patients transplantés rénaux, une association entre retard de reprise de la fonction rénale et génotype *CYP3A5*3/*3* ou GG (Kuypers DR 2010 b)

Dans une méta-analyse évaluant l'impact cinétique et clinique du *CYP3A5*3* chez les transplantés rénaux traités par le tacrolimus, *Rojas et coll.* ont observé que l'allèle *CYP3A5*1* augmente le risque de rejet aigu et de nephrotoxicité chronique (Rojas L 2014).

Stefanović et coll. ont étudié l'influence du polymorphisme *CYP3A5* sur la fonction rénale de 53 patients transplantés rénaux traités au tacrolimus pendant 24 mois. Ils ont trouvé que les sujets porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* avaient des clairances à la créatinine (MDRD) faibles en comparaison aux sujet homozygotes *CYP3A5*3/*3* à 24 mois ($p<0,05$). Cette différence n'a pas été constatée à 6 mois et 12 mois (Stefanović NZ 2015).

Contrairement à ces résultats, *Joy et coll.* ont plutôt observé une augmentation du risque de néphrotoxicite par accumulation du tacrolimus au niveau rénal chez les sujets homozygotes *CYP3A5*3/*3* (Joy MS 2007).

Dans le même ordre d'idée dans une étude réalisée chez 60 patients Japonais transplantés hépatiques, *Fukudo et coll.* ont observé une augmentation de l'incidence de néphrotoxicite chez les patients *CYP3A5*3* homozygotes (17% pour les *CYP3A5*1* vs 47% pour les *CYP3A5*3/*3*). Les auteurs suggèrent que la présence de l'allèle *CYP3A5*1* protège le rein contre l'accumulation toxique du tacrolimus (Fukudo M 2008).

Sur une cohorte de 38 patients transplantés rénaux suivis pendant 1 an, *Shilbayeh et coll.* ont observé de meilleures clairances à la créatinine chez les patients *CYP3A5*1/*1* en comparaison à ceux homozygotes *CYP3A5*3/*3* (Shilbayeh S 2014).

Glowacki et coll. n'ont trouvé aucune association entre polymorphisme *CYP3A5* et toxicité rénale au tacrolimus (Glowacki F 2011).

Dans la cohorte de patients que nous avons étudiée, les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* ont présenté de meilleures clairances (MDRD) que ceux homozygote *CYP3A5*3/*3* ou GG ; à 3 mois la différence était significative ($p=0,02$) **(Figure 42, Tableau XLI).** Ces résultats rejoignent ceux de *Shilbayeh* (Shilbaye S 2014) ou ceux de *Kuypers* (Kuypers DR 2010 b).

La distribution des comorbidités associées a montré une prédominance de l'hypertension artérielle, du diabète et des dyslipidémies dans le groupe de patients *CYP3A5*3/*3* ou GG ; cependant la différence n'était pas significative **(Tableau XLII, Figure 43).** Dans ce contexte, une méta-analyse réalisée par *Xi* n'a pas montré d'association entre hypertension artérielle et polymorphisme *CYP3A5 6986A>G* (Xi B 2011) ; une autre méta-analyse réalisée par *Moes et coll.* a impliqué l'allèle *CYP3A5*1* dans la survenue de l'hypertension artérielle (Moes AD 2014).

Dans une méta-analyse réalisée par *Tarnowski et coll.*, le polymorphisme CYP3A5 n'a pas été impliqué dans la survenue du diabète chez les patients transplantés rénaux (Tarnowski M 2017). *Provenzani et coll.* ont répertorié 9 études évaluant l'impact du polymorphisme *CYP3A5* sur les effets pharmacodynamiques du tacrolimus ; une seule étude a mis en évidence une diminution de l'incidence de survenue du diabète chez les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* (Provenzani A 2013).

4.1.2. Le polymorphisme *ABCB1 3435C>T*

La répartition du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré une prédominance du génotype CC (**Tableau XLIII**) ; ainsi qu'une prédominance de l'allèle C 58% vs 42% pour l'allèle T **(Tableau XLIV).** Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude Egyptienne de *Helal et coll.* où sur une cohorte de 48 patients transplantés hépatiques, 62,5% des patients avaient au moins un allèle sauvage C (Helal M 2016).

Dans une étude comparant les fréquences alléliques du polymorphisme *ABCB1 3435C>T*, la répartition allélique n'était pas homogène en fonction de l'ethnie (Turolo S 2010).

Le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* serait responsable d'une diminution de l'activité de la P-gp ; cependant ceci n'a pas été constaté dans toutes les études et les résultats sont contradictoires (Hesselink DA 2014 ; Liu YY 2013). L'argument avancé pour expliquer ces résultats controverses est que le gène *ABCB1* et le gène *CYP3A5* sont très proches sur le même chromosome ; une corégulation entre ces gènes pourrait exister ; par ailleurs plusieurs polymorphismes peuvent affecter l'activité de la P-gp (Marzolini C 2004).

Dans une méta-analyse regroupant 13 études (1327 patients transplantes rénaux) et évaluant l'effet du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* sur la pharmacocinétique du tacrolimus, *Li et coll.* ont démontré que de manière globale les sujets ayant une double allèle CC expriment des C0/D faibles et nécessitent de fortes doses de tacrolimus en comparaison aux sujet génotypés CT ou TT (Li Y 2012).

Dans une autre méta-analyse regroupant 9 études (558 patients), *Liu et coll.* ont démontré que le C0/D des patients génotypés CT était plutôt plus élevé que celui des patient CC ou TT (Liu YY 2013).

Zheng et coll. ont démontré que le génotype TT était associé à des doses faibles de tacrolimus et C0/D élevés ; ceci a été justifié par l'activité faible de la P-gp chez ces patients (Zheng H 2003).

Dans une étude réalisée sur 53 patients transplantés rénaux, *Stefanović et coll.* ont démontré que 24 mois après la transplantation rénale le C0/D des patients génotypés TT était plus élevé que celui des patients génotypés CC ou CT ($p<0,05$). Aucune différence significative n'a été observée avec l'évolution des concentrations (Stefanović NZ 2015).

Contrairement à ces deux derniers résultats, *Kravljaca et coll.* ont trouvé que les sujets homozygotes TT présentaient des C0/D faibles et nécessiaitent des doses élevées durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale. Les auteurs ont suggéré que ceci était plutôt influencé par le polymorphisme *G2677T/A* du gène *ABCB1* (Kravljaca M 2016).

Concernant l'échantillon que nous avons étudié, aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des doses **(Tableau XLV, Figure 45)** ou des concentrations de tacrolimus **(Tableau XLVI, Figure 46)** entre les différents génotypes CC ; CT ou TT. Cependant les C0/D des patients génotypés CT étaient significativement plus élevés que ceux génotypés CC/TT avec une différence significative à 3 mois ($p=0,002$) **(Tableau XLVII, Figure 47).** Ces résultats concordent avec ceux trouvés par *Liu et coll* (Liu YY 2013).

Vu la taille réduite du groupe de patients *CYP3A5*3/*3*, il n'a pas été possible de faire des analyses combinées *CYP3A5*3/*3/ABCB1* pour bien comprendre l'effet exacte de ce polymorphisme en éliminant l'influence probable de l'enzyme CYP3A5.

Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des concentrations optimales **(Tableau XLVIII, Figure 48).** Le même résultat a été rapporté par *Shilbayeh et coll.* (Shilbayeh S 2014)

En analysant l'influence du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* sur la fonction rénale, nous avons observé des clairances à la créatinine faibles dans le groupe de patients CT en comparaison au groupe de patients CC/TT avec une différence significative à 3 mois ($p=0,041$) **(Tableau L, Figure 49)**.

En associant les 2 observations faites dans ce groupe CT (C0/D élevés et cl faibles), on pourrait émettre l'hypothèse que ce groupe n'exprime pas la P-gp d'où l'augmentation de la biodisponibilité du tacrolimus et la diminution de son élimination rénale et donc par conséquent un effet éventuellement délétère sur la fonction rénale.

Dans l'étude de *Stefanović et coll.*, de *Shilbayeh et coll.* ainsi que celle de *Glowacki et coll.*, aucune influence du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* sur l'évolution des clairances à la créatinine n'a été observée (Stefanović NZ 2015 ; Shilbayeh S 2014; Glowacki F 2011).

Nous n'avons observé aucune différence significative entre comorbidités associées et génotype *ABCB1 3435C>T* **(Tableau LI, Figure 50)**. Sur une cohorte de 95 patients transplantés rénaux et durant un suivi de 5 ans, *Kuypers et coll.* n'ont trouvé aucune association entre polymorphisme *ABCB1 3435C>T* et hypertension artérielle ou diabète ou dyslipidémies (Kuypers DR 2007). *Liu et coll.* ont trouvé dans leur étude qu'une association entre polymorhisme *ABCB1 3435C>T* et un âge supérieur à 60 ans augmente l'incidence de survenue de l'hypertension artérielle (Liu M 2013).

4.2. Patients traités par la ciclosporine

Il s'agit d'un échantillon de 25 patients dont 72% étaient de sexe masculin et 28% étaient de sexe féminin. L'âge moyen de ces patients était de 30,9 ans avec une prédominance de la tranche d'âge 20-29ans (48%).

La répartition HLA a montré que 90% des patients ont présenté un HLA semi-identique avec le donneur. Comme cela a déjà été mentionné pour le tacrolimus, le contexte de la greffe familiale favorise l'identification fréquente des HLA semi identiques.

Les comorbidités associées étaient l'hypertension artérielle (88,0%) ; le diabète (8,0%) et les troubles lipidiques (20,0%). Ces affections sont fréquentes chez les transplantés rénaux et sont souvent secondaires au traitement immunosuppresseur (Lentine KL 2016).

20 à 70% des patients traités par les inhibiteurs de la calcineurine peuvent présenter de l'hypertension artérielle (Moes AD 2014). La prévalence des dyslipidémies chez le transplanté rénal peut dépasser les 80% (Numakura K 2015). La proportion de patients dyslipidémiques un an après la greffe rénale est de 67% sous ciclosporine contre 26% sous tacrolimus (Satterthwaite R 1998). Un diabète de novo peut apparaitre ; cette complication est plus fréquente sous tacrolimus que sous ciclosporine (Mayer AD 1997).

L'évaluation des caractéristiques biologiques a montré en particulier une bonne reprise de la fonction rénale ; la moyenne de la clairance (MDRD) était au-dessus du seuil optimal (≥60ml/mn) un mois après la greffe rénale **(Tableau LVI, Figure 55)**. Le taux d'hématocrite a atteint des valeurs normales à 6 mois post-greffe rénale **(Tableau LIX, Figure 56).**

Comme cela a déjà été mentionné pour le tacrolimus, l'hématocrite, l'albumine ou le taux de lipoprotéine (LDL ; HDL) peuvent avoir une influence sur la cinétique de la ciclosporine. (Press RR 2010 ; Vanhove T 2016)

Sur le plan cinétique, nous avons surtout remarqué une grande variabilité dans l'évolution des doses et des concentrations sanguines de la ciclosporine **(Figure 57, Figure 58).** La variabilité des concentrations a diminué à 1 an. Cependant, elle a persisté pour les doses ; par conséquent on a remarqué un écart type important pour les C0/D même à 1 an. **(Figure 59)**

Depuis le début de sa commercialisation, il est connu que la ciclosporine expose à une grande variabilité interindividuelle (Webber IR 1992).

Chez la population étudiée, l'analyse des doses ayant permis d'atteindre la concentration cible à 1 an pour 16 patients de l'échantillon étudié et a montré une variabilité dans la répartition des doses allant de 0,2 à 4,0 mg/kg/j **(Figure 60).**

L'index thérapeutique étroit de la ciclosporine et la variabilité interindividuelle susmentionnée justifient le STP. Ce dernier, est basé essentiellement sur la mesure de la concentration C0 ; secondairement à la demande de certains cliniciens, des concentrations C2 et des AUC sont mesurées **(Tableau LX).**

L'évaluation des corrélations C0/C1/C2/C3/ avec l'AUC à 1 an a montré une bonne corrélation. Cependant elle était meilleure pour la C2 (r=0,90 C2 vs r=0,60 pour C0) **(Figure 61-64).**

En évaluant la corrélation C2/AUC chez des patients transplantés hépatiques, Grant et coll. ont obtenu le même résultat (r=0,93) (Grant D 1999). *Keown et coll.* ont également trouvé une corrélation C0/AUC moyenne (r=0,53) (Keown P 1996)

En analysant l'évolution de la concentration résiduelle, nous avons remarqué que le taux de patients ayant atteint la marge thérapeutique était de 66,6% à 1 mois **(Tableau LXI, Figure 65)**. Cependant, ce taux a diminué à 33,3% à 6 mois. En effet, en changeant de tranche de fourchette thérapeutique à 6 mois, une grande proportion de patients équilibrés auparavant est passée en surdosage **(Tableau LXII, Figure 66).**

Grace au STP, on est arrivé à redresser ce taux sur son niveau initial. A noter cependant qu'environ 33% des patients avait des concentrations résiduelles hors marge thérapeutique à 1 an **(Tableau LXIV, Figure 68).**

L'analyse de l'évolution des concentrations C2 a montré que de 1 mois à 1 an, le taux de patients ayant des C2 cibles variait de 50 % à 25% **(Figure 72).** Craignant les effets secondaires à l'augmentation des posologies calculés sur la base de la concentration C2 ; les cliniciens ont préféré adapter la posologie sur la base des concentrations C0.

Dans ce sens, *Knight et Morris* ont conduit une revue systématique des études portant sur le bénéfice clinique d'un suivi par la C2 ; les auteurs ont démontré que l'utilisation de la C2 par rapport à la C0 était associée à une augmentation de 50 % en moyenne de la dose de ciclosporine utilisée. Elle n'était pas associée à une diminution significative de l'incidence de rejet aigu (Knight SR 2007).

Rodrigo et coll. et *Hosseini et coll.* n'ont pas identifié une différence significative entre la corrélation C0/C2 et le risque de survenue d'effets indésirables (Rodrigo E 2009 ; Hosseini M 2013).

Dans une revue de littérature, *Thervet et coll.* concluent qu'il existe des arguments théoriques pour la supériorité du suivi par la C2, mais il n'existe pas de preuve probante de sa supériorité en clinique (Thervet E 2011). Selon *Einollahi et coll.*, un STP basé sur la base de la C2 pourrait être intéressant durant la phase initiale de la greffe rénale pour mieux prévenir le rejet aigu (Einollahi B 2017).

A 1 an environ, 33% des patients ont présenté des concentrations C0 et une exposition totale à la ciclosporine hors fourchette thérapeutique et le pic d'absorption était plutôt en C1 **(Figure 73, Figure 74).**

Pour mieux comprendre cette situation et optimiser au maximum le traitement à la ciclosporine, nous avons exploré l'impact du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* sur la cinétique de la ciclosporine. En effet la ciclosporine est substrat de la P-gp et toute modification de son expression peut modifier sa biodisponibilité. Par ailleurs plusieurs études ont mis en évidence un impact possible de ce polymorphisme sur la cinétique de la ciclosporine.

L'impact du polymorphisme *CY3A5* sur la cinétique de la ciclosporine n'a pas été étudié car contrairement au tacrolimus, la ciclosporine est métabolisée prioritairement par le CYP3A4 ; seulement AM9 est produit par le CYP3A5. La clairance métabolique totale de la ciclosporine est par conséquent faiblement influencée par l'expression du *CYP3A5*. (Kronbach T 1988 ; Staatz CE 2010 Part I)

La répartition du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré une prédominance du génotype CC **(Tableau LXX)** ; ainsi qu'une prédominance de l'allèle C 54% vs 46% pour l'allèle T **(Tableau LXXI).** Ces résultats se rapprochent du groupe de patients traités par tacrolimus et de ceux de l'étude Egyptienne de *Helal et coll.* où sur une cohorte de 48 patients transplantés hépatiques, 62,5% des patients avaient au moins un allèle sauvage C (Helal M 2016).

L'analyse des doses ; des concentrations C0 et des C0/D a montré qu'il existait une association entre polymorphisme *ABCB1 3435C>T* avec C0 et C0/D.

A 1 mois et 3 mois, les C0 moyennes des patients CT **(Tableau LXXII)** ainsi que les C0/D étaient plus élevés que ceux génotypés CC ou TT ($p<0,05$) **(Tableau LXXIV).** A 6 mois, les C0/D des patients CT étaient plus élevés ($p<0,05$).

Staatz et coll. ont répertorié 18 études se rapportant à l'impact du polymorphisme *ABCB1 3435C>T*; les résultats sont contradictoires. Une seule étude celle de *Hu et coll.* rejoint les résultats que nous avons trouvés : dans une cohorte de 106 patients Chinois, les patients CT avaient des C0/D plus élevés que les patients CC (26 vs 18) (Staatz CE 2010 Part I ; Hu YF 2006).

Dans le même ordre d'idée, *Lee et coll.* ont répertorié 13 études ; ils ont trouvé que les C0/D des patients asiatiques CC étaient plus faibles que ceux des patients TT durant les 3 premiers mois suivant la greffe rénale. Les patients génotypés *3435CC* nécessitaient de fortes doses pour atteindre la fourchette thérapeutique. Aucun impact de ce polymorphisme n'a été observé dans la population caucasienne. Les auteurs suggèrent que l'origine ethnique et l'association avec d'autres polymorphismes tel le *C1236T* ou *G2677T/A* expliquent cette variabilité de résultats d'où l'intérêt des études par haplotypes (Lee J 2015).

En effet les polymorphismes *ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A* et *3435C>T* peuvent être en déséquilibre de liaison (Haufroid V 2015).

Dans ce sens, *Alabi et coll.* ont identifié chez une population noire Africaine un déséquilibre de liaison entre *1236C>T* et *3435C>T* confirmant le concept de bloc et d'étude par haplotype (Allabi AC 2005).

Turolo et coll. n'ont pas trouvé d'association entre polymorphisme *ABCB1 3435C>T* et cinétique de la ciclosporine chez 26 patients transplantés rénaux Italiens (Turolo S 2010).
Aucune différence significative n'a été observée dans l'évolution des C2 ; C2/D et AUC selon le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* dans l'échantillon de patients que nous avons étudiés.
En observant la **Figure 80,** il semblerait que les patients génotypés CC sont plus faciles à équilibrer que ceux génotypés CC/TT. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans l'atteinte des concentrations optimales C0 et C2 au niveau d'exposition optimale entre les différents groupes de patients **(TableauLXXVII, Tableau LXXVIII).**
L'analyse des clairances (MDRD) en fonction du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients CT avaient des clairances en dessous du seuil optimal durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale avec une différence significative à 1 semaine et 6 mois. La même observation a été constatée avec le groupe de patients CT traités au tacrolimus ; ce qui laisse supposer que dans la population étudiée, le variant CT n'exprimait pas la P-gp et serait responsable d'une accumulation toxique de la ciclosporine au niveau rénal.
Dans une étude réalisée sur une cohorte de 147 patients transplantés rénaux, *Cattaneo et coll.* ont trouvé que le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* serait responsable d'une reprise retardée de la fonction rénale chez les patients hétérozygotes CT mais également homozygotes mutes TT. Ces 2 groupes de patients avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables tels le diabète. (Cattaneo D 2009).

Aucune association n'a été trouvée entre le polymorphisme étudié *ABCB1 3435C>T* et les comorbidités associées.

Au final, les résultats de ces travaux sont résumés sur le **tableau LXXXII.**

Tableau LXXXII. Polymorphisme *CYP 3A5/ ABCB1* : Impact cinétique et clinique sur les inhibiteurs de la calcineurine

	TACROLIMUS		**CICLOSPORINE**
	CYP3A5	***ABCB1***	***ABCB1***
Profil génétique	CYP3A5 *1/*3 +++ CYP3A5 *3/*3 +	CC +++ CT ++ TT ++	CC +++ CT ++ TT ++
C0/D	CYP3A5 *3/*3 > CYP3A5 *1/*3 P≤0.5 à 1semaine et 3mois	C T > CC / TT P≤0.5 à 3mois	C T > CC / TT P≤0.5 à 1semaine, 3mois et 6mois
Atteinte des valeurs cibles	CYP3A5 *3/*3 > CYP3A5 *1/*3 P: NS	C T > CC / TT P: NS	C C > CT / TT P: NS
Fonction rénale (Cl MDRD)	CYP3A5 *1/*3 > CYP3A5 *3/*3 P≤0.5 à 3mois	CC/TT >CT P≤0.5 à 3mois	CC/TT >CT P≤0.5 à 1semaine et 6mois
Comorbidités associées	P: NS	P: NS	P: NS
Variabilité résiduelle	-Facteurs physiopathologiques - Associations médicamenteuses Alimentation		

NS : Non significatif

4.3. Limites de l'étude

Cette étude a été limitée par les facteurs suivants :

- Taille réduite de l'échantillon en particulier celle des patients *CYP3A5*3/*3*.
- L'insuffisance de données cliniques et biologiques pour certains patients.
- L'insuffisance de données sur certains évènements indésirables tels la néphrotoxicite ou le rejet du greffon.
- L'absence d'études similaires en Algérie pour faire la comparaison.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

La réponse aux médicaments est souvent variable d'un individu à l'autre, ce qui rend parfois leur maniement délicat. La prédiction de la réponse devient un problème crucial en cas de fenêtre thérapeutique étroite de ces médicaments.

Des facteurs génétiques affectant le métabolisme et le transport des médicaments expliquent en partie la variabilité interindividuelle dans la réponse.

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments dans le but d'optimiser les traitements médicamenteux, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. L'existence de polymorphismes génétiques affectant les gènes codant pour les enzymes du métabolisme des médicaments aboutit à distinguer, dans la population générale, différentes classes d'individus en fonction de leur capacité métabolique vis-à-vis d'une enzyme donnée, à savoir des métaboliseurs lents ou rapides. Des méthodes de génotypage permettent de déterminer ou de prédire le statut métabolique d'un individu et de savoir ainsi s'il présente un risque particulier d'inefficacité ou de toxicité vis-à-vis de certains médicaments.

Les médicaments inhibiteurs de la calcineurine sont tout à fait candidats à de telles études puisqu'ils exposent à une variabilité inter-individuelle importante.

Plusieurs études se sont focalisées sur l'influence des polymorphismes génétiques sur la réponse aux inhibiteurs de la calcineurine.

A travers ce travail, nous avons montré que les inhibiteurs de la calcineurine exposent à une grande variabilité cinétique puisque pour des concentrations similaires les doses peuvent être disparates.

Cette variabilité est prise en compte par le STP. Ce dernier peut être basé sur la mesure des concentrations résiduelles particulièrement pour le tacrolimus vu la bonne corrélation AUC/C0 retrouvée. Cependant, malgré un STP bien conduit, une grande proportion de patients n'avaient pas encore atteint les valeurs cibles particulièrement durant la période initiale suivant la greffe rénale. Or c'est justement en post-greffe immédiat où le risque de rejet est le plus élevé et donc l'immunosuppression doit être efficace.

Afin d'optimiser le traitement aux inhibiteurs de la calcineurine chez les greffés rénaux nous avons jugé utiles d'explorer l'impact des polymorphismes affectant le *CYP3A5* et l'*ABCB1* du patient receveur sur la cinétique du tacrolimus et celui affectant l'*ABCB1* sur la cinétique de la ciclosporine.

Le profil génétique concernant la mutation *6986A>G* du gène codant pour le *CYP3A5* a montré que dans la population étudiée, 89,1% des patients sont expresseurs de l'enzyme et donc métaboliseurs du tacrolimus.

Une association entre C0/D et polymorphisme *CYP3A5* a été retrouvée à 1 semaine et 3 mois post-greffe. Les patients génotypés *CYP3A*1/*3* exprimaient des doses de tacrolimus plus élevées que leurs homologues homozygotes *CYP3A5*3/*3*.

Le pourcentage de patients ayant atteint les concentrations cibles était plus élevé dans le groupe non expresseur de l'enzyme (*CYP3A5*3/*3*) en comparaison au groupe expresseur de l'enzyme (*CYP3A5*1/*3*) durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale. Donc une connaissance préalable du profil génétique pourrait contribuer à mieux rationaliser la posologie et par conséquent une atteinte précoce de la fourchette thérapeutique.

Dans la cohorte de patients que nous avons étudiée, les patients porteurs de l'allèle *CYP3A5*1* ont présenté de meilleures clairances (MDRD) que ceux homozygote *CYP3A5*3/*3* ; à 3 mois la différence était significative (p=0,02)

La répartition du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré une prédominance du génotype CC et donc du groupe expresseur de la P-gp. Qu'il s'agisse de tacrolimus ou de ciclosporine, les patients génotypés CT avaient des C0/D plus élevés contrairement à ceux génotypé CC/TT. Ceci suggère que ces derniers expriment faiblement la P-gp ; cette hypothèse doit être confirmée sur un échantillon plus élevé de patients car le polymorphisme *ABCB1 3435C>T* est instable et peut-être en déséquilibre de liaison avec d'autres polymorphismes d'où l'intérêt d'une étude par haplotype.

L'analyse des clairances (MDRD) en fonction du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients CT avaient des clairances en dessous du seuil optimal durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale avec une différence significative à 1 semaine et 6 mois. La même observation a été constatée avec le groupe de patients CT traités au tacrolimus à 3 mois ; ce qui laisse supposer que dans la population étudiée, le variant CT serait responsable d'une accumulation toxique de la ciclosporine ou du tacrolimus au niveau rénal.

Les polymorphismes génétiques n'expliquent, cependant, pas toute la variabilité observée avec les inhibiteurs de la calcineurine. Des facteurs physiopathologiques, alimentaires ou des associations médicamenteuse peuvent être impliqués.

A titre d'exemple l'évolution du taux d'hématocrite peut influencer les concentrations de l'hématocrite comme nous l'avons montré à travers l'échantillon de patients traités par le tacrolimus.

Cette étude nous a permis de conclure que l'exploration génétique pourrait contribuer en synergie avec le STP à optimiser le traitement aux inhibiteurs de la calcineurine en rationalisant la posologie au préalable et en détectant au mieux les sujets à risque d'effets secondaires car ces derniers sont souvent dose dépendants. Par ailleurs, ceci nous permettrait d'espacer le rythme de surveillance des patients et des concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine et donc de diminuer le coût de la prise en charge thérapeutique du patient.

Perspectives

Cette étude regroupant la pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine et la variabilité génétique a consisté à établir une corrélation entre les polymorphismes des gènes du métabolisme et de transport des xénobiotiques : *CYP3A5* 6986A>G, *ABCB1 3435C>T*, et la réponse à ces immunosuppresseurs. Il serait intéressant de confirmer nos résultats sur un échantillon plus important de la population Algérienne.

Par ailleurs l'exploration d'autres polymorphismes impliqués dans la variabilité de réponse aux inhibiteurs de la calcineurine en particulier ceux affectant *ABCB1* serait nécessaire pour entreprendre d'éventuelles liaisons par haplotype.

Le but ultime dans un travail de pharmacogénétique est d'aboutir à une optimisation de l'utilisation des traitements médicamenteux ; il serait donc pertinent d'adapter dans notre cas les posologies des inhibiteurs de la calcineurine au profil génétique de chaque patient tel le modèle de l'étude TACTIC et de détecter éventuellement les combinaisons posologiques dose / polymorphismes génétiques spécifiques à notre population et d'établir ainsi un guide d'aide aux cliniciens.

Une suite logique à ce travail serait de réaliser un suivi à long terme pour mieux détecter les effets secondaires aux inhibiteurs de la calcineurine et suivre l'évolution de la survie du greffon.

Enfin, il serait judicieux de poursuivre cette étude par l'exploration de ces mêmes variants chez le donneur afin d'établir une relation entre le génotype des donneurs et l'effet des inhibiteurs de la calcineurine sur le greffon.

Références bibliographiques

A.

- Abid L. La prise en charge des insuffisants rénaux chroniques au stade terminal État des lieux. http://www.santemaghreb.com/algerie/visio.asp?titre=La%20prise%20en%20charge%20des%20insuffisants%20r%C3%A9naux%20chroniques%20au%20stade%20terminal%20:%20%C3%A9tat%20des%20lieux&link=pdf/poivu _84.pdf. Consulté le 10.01.2018.
- Abramovicz D, Wissing KM, Broeders N. Statégies d'immunosuppression en transplantation rénale au début du troisième millénaire. Paris : Flammarion médecine sciences – Actualités Néphrologiques, 2000
- Ader JL, Rostaing L. Cyclosporine Nephrotoxicity: Pathophysiology and Comparison with FK-506.Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1998; 7(5): 539-45.
- Amirimani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. Environ Mol Mutagen 2003;42(4):299-305.
- Anglicheau D, Legendre C, Thervet E. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: present knowledge and future perspectives. Transplantation. 2004 Aug 15 ; 78(3) :311-5
- Anglicheau D, Thervet E, Etienne I, Hurault De Ligny B, Le Meur Y, Touchard G et coll. CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms andcyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. Clin Pharmacol Ther 2004; 75(5):422-33.
- Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, Becquemont L, Schlageter MH, Cassinat B, et coll. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2003 Jul;14(7):1889-96.
- Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, Méjean A, Patey N, Correas JM, et coll. Transplantation rénale : réalisation et complications ; EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-065-E-10, 2007.
- Antignac M, Barrou B, Farinotti R, Lechat P, Urien S. Population pharmacokinetics and bioavailability of tacrolimus in kidney transplant patients. Br J Clin Pharmacol. 2007 Dec; 64(6): 750–757.
- Azarpira N, Aghdaie MH, Behzad-Behbahanie A, Geramizadeh B, Behzadi S, Malekhoseinie SA et coll. Association between cyclosporine concentration and genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 during the early stage after renal transplantation. Exp Clin Transplant. 2006 Jun;4(1):416-9.

B.

- Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F. Immunosuppression en transplantation rénale. Progrès en urologie 2011;21:250-3
- Bandur S, Petrasek J, Hribova P, Novotna E, Brabcova I, Viklicky O. Haplotypic structure of ABCB1/MDR1 gene modifies the risk of the acute allograft rejection in renal transplant recipients. Transplantation 2008;86(9):1206-13.
- Baraldo M, Furlanut M Chronopharmacokinetics of ciclosporin and tacrolimus. Clin Pharmacokinet. 2006; 45: 775-788.

- Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transplant Int 2000; 13: 313-26.
- Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, et coll. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2011;12(1):113-24.
- Bernard M, Chatenoud L, Compagnon P, Cristina M, Durand F, Durrbach A et coll Transplantation d'organes: Quelles voies de recherche ? INSERM 2009:75-78
- Billaud EM, Garaffo R, Royer-Morrrot MJ. Suivi thérapeutique du tacrolimus. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elservier, 2004; pp. 296-303.
- Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et coll. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. Clin Pharmacol Ther. 18 mars 2015;
- Blanchet B, Duvoux C, Costentin CE, Barrault C, Ghaleh B, Salvat A, et coll. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of tacrolimus in liver-transplant recipients during the early post-transplantation period. Ther Drug Monit. 2008 Aug; 30(4):412-8.
- Boitard C, Bach JF. La ciclosporine une révolution en thérapeutique immunosuppressive. médecine/sciences 1992 ; 8 :324-5.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biologicaleffects of cyclosporine A: a newantilymphocytic agent. Agents Actions 1976; 6: 468-75.
- Boswell GW, Bekersky I, Fay J, et coll. Tacrolimus pharmacokinetics in BMT patients. Bone Marrow Transplant 1998; 21:23-8
- Böttiger Y, Brattström C, Tyden G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side effects in renal transplant recipients. J Clin pharmacol 1999; 48: 445-448.
- Bouamar R, Hesselink DA, van Schaik RHN, Weimar W, Macphee IAM, de Fijter JW, et coll. Polymorphisms in CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 are not associated with cyclosporine pharmacokinetics nor with cyclosporine clinical end points after renal transplantation. Ther Drug Monit. avr 2011;33(2):178-84.
- Braun F, Schutz E, Peters B, Talaulicar R, Grupp C, Undre N et coll. Pharmacokinetics of tacrolimus primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Transplant Proc 2001; 33: 2127-8.
- Brick C, Atouf O, Benseffaj N, Essakalli M. Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prevention.Néphrologie & Thérapeutique 7 (2011) 18–26.
- Broeders N, Wissing M, Abramowicz D. Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. EncyclMéd Chi, Néphrologie-Urologie, 18-065-F-10, 2001, 7 p.
- Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, Feldkamp T, Tepel M, Borst C,et coll. Which Genetic Determinants Should be Considered for Tacrolimus Dose Optimization in Kidney Transplantation? A Combined Analysis of Genes Affecting the CYP3A Locus. Ther Drug Monit. 2015 Jun; 37(3):288-95.
- Brunet L, Miranda J, Farre M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. Drug Safety 1996; 15(3): 219-31.

- Büchler M, Chadban S, Cole E, Midtvedt K, Thervet E, Prestele H et coll. Evolution of the absorption profile of cyclosporine A in renal transplant recipients: a longitudinal study of the de novo and maintenance phases. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 197-202.
- Buendia JA, Bramuglia G, Staatz CE. Effects of combinational CYP3A5 6986A>G polymorphism in graft liver and native intestine on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients: a meta-analysis. Ther Drug Monit. août 2014;36(4):442-7.

C.

- Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group: Absorption profiling of cyclosporine microemulsion during the first 2 weeks after renal transplantation. Transplantation 2001; 72:1024-32.
- Cattaneo D, Ruggenenti P, Baldelli S, et coll. ABCB1 genotypes predict cyclosporine related adverse events and kidney allograft outcome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1404-15.
- Cecka JM. The OPTN/UNOS renal registry 2003. Clin Transpl 2003:1–12.
- Charfi R, Ben Sassi M, Gaies E, El Jebari H, Jebabli N, Lakhal M , et coll. PRES Induced By Cyclosporin with Normal Blood Concentrations in a Bone MarrowRecipient. J Drug Metab Toxicol.2015; 6:178.
- Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caulfield JP, Young JM, NakanoG, Ransom JT. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. J PharmacolExpTher. 1995 Nov; 275(2):1043-9.
- Chong AS, Huang W, Liu W, Luo J, Shen J, Xu W, et coll. In vivo activity of leflunomide: pharmacokinetic analyses and mechanism of immunosuppression. Transplantation. 1999 Jul 15; 68(1):100-9.
- Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, Waldman WJ. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. Am J Transplant. 2006 Jan;6(1):69 75.
- Christians U, Strohmeyer S, Kownatzki R, Schiebel HM, Bleck J, Greipel J et coll. Investigations on the metabolic pathways of cyclosporine : I. Excretion of cyclosporine and its metabolites in human bile - isolation of 12 new cyclosporine metabolites. Xenobiotica 1991a; 21(9): 1185-98.
- Christians U, Strohmeyer S, Kownatzki R, Schiebel HM, Bleck J, Kohlhaw K et coll. Investigations on the metabolic pathways of cyclosporine: II. Elucidation of the metabolic pathways in vitro by human liver microsomes. Xenobiotica 1991b; 21(9): 1199-210.
- Christians U, Kruse C, Kownatzki R, Schiebel HM, Schwinzer R, Sattler M et coll. Measurment of FK 506 by HPLC and Isolation and Characterization of Its Metabolites. Transplantation Proceedings 1991c; 23(1): 940-1.
- Christians U, Sewing KF. Cyclosporin metabolism in transplant patients. Pharmacol Ther1993; 57: 291-345.
- Christians U, Sewing KF. Alternative cyclosporine metabolic pathways and toxicity. ClinBiochem 1995; 28: 547-559.

- Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. Clin Pharmacokinet. 2002;41(11):813-51.
- Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2005 Dec;1(4):641-54.
- Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. Transplant Proc. 2004 Mar; 36 (2 Suppl):420S-5S.
- Clipstone N, Crabtree G. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature, 1992; 357:695-7.
- Cohen DJ, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995–2004. Am J Transplant 2006;6: 1153–69.
- Cole E, Midtvedt K, Johnston A, Pattison J, O'Grady C Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. Transplantation 2002; 73: S19-22.
- Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J et coll. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-termmanagement of renal transplant recipients. Transplantation 2003; 75: 2086-90.
- Coles AJ, Wing M, Smith S, Coraddu F, Greer S, Taylor C, Weetman A, Hale G, ChatterjeeVK, Waldmann H, Compston A. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmunethyroiddisease in multiple sclerosis. Lancet 1999;354:1691–5.
- Copeland KR, Thliveris JA, Yatscoff RW. Toxicity of Cyclosporine Metabolites. Ther Drug Monit 1990a; 12: 525-32.
- Copeland KR, Yatscoff RW. Immunosuppressive Activity and Toxicity of Cyclosporine Metabolites Characterized by Mass Spectroscopy and Nuclear Magnetic Resonance. Transplantation Proceeding 1990b; 22(3): 1146-9.
- Copeland KR, Yatscoff RW, McKenna RM. Immunosuppressive Activity of Cyclosporine Metabolites Compared and Characterized by Mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance. Clin Chem 1990c; 36(2): 225-9.
- Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, GriffinMD,et coll.Newonset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. Kidney Int 2005; 67: 2415-21.
- Crickx, B, Lamirand M, Nicolas JF. La dermatite atopique.John Libbey Eurotext, EJD Book Series, 2000, 240 pages.

D.

- Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, Davis CL, Marsh C, Shen DD, et coll. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. Drug Metab Dispos. 2006; 34(5): 836-47.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et coll. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation 2003; 75(suppl10):S23-S24.
- De Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther. 2012 Sep;92(3):366-75.

- De Jonge H, Vanhove T, de Loor H, Verbeke K, Kuypers DR. Progressive decline in tacrolimus clearance after renal transplantation is partially explained by decreasing CYP3A4 activity and increasing haematocrit. Br J Clin Pharmacol. 2015 Sep;80(3):548-59.
- De Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Feb; 26(1):85-95.
- De Meyer M, Haufroid V, Kanaan N, Darius T, Buemi A et. al. Pharmacogenetic-based strategy using de novo tacrolimus once daily after kidney transplantation: prospective pilot study. Pharmacogenomics 2016, Vol. 17, no. 9, p. 1019-1027
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet. 1999 Mar 27; 353(9158):1083-91.
- Díaz-Molina B, Tavira B, Lambert JL, Bernardo MJ, Alvarez V, Coto E. Effect of CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genotypes as determinants of tacrolimus dose and clinical outcomes after heart transplantation. Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2635-8.
- Drewe J, Meier R, Vonderscher J, Kiss D, Posanski U, Kissel T, et coll. Enhancement of the oral absorption of cyclosporin in man. Br J Clin Pharmacol. 1992 Jul; 34(1):60-4.
- DrugBank, editor. Cyclosporine [Internet]. DrugBank. 2013 [cited 2014 Jun 9]. Available http://www.drugbank.ca/drugs/DB00091
- DrugBank, editor. Tacrolimus [Internet]. DrugBank. 2013 [cited 2014 Jun 9]. Available http://www.drugbank.ca/drugs/DB00864
- Dubbelboer IR, Pohanka A, Said R, Rosenborg S, Beck O. Quantification of tacrolimusand three demethylated metabolites in human whole blood using LC-ESI-MS/MS. Ther Drug Monit. 2012; 34:134-42.
- Ducharme MP, Verret L, Brouillette D, Sirois G. Ability of a first-pass pharmacokinetic model to characterize cyclosporine blood concentrations after administrations of Sandimmune or Neoral formulations. Ther Drug Monit 1998; 20: 165-71.
- Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: An Updated Review of the Pharmacokinetic Properties, Clinical Efficacy and Tolerabilioty of a Microemulsion BasedFormulation (Neoral) in Organ Transplantation. Drugs 2001; 61: 1957-2016.

E.

- Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, et coll. Neurologic complications of FK 506. Transplant Proc 1991 ; 23(6) :3175–8.
- Einollahi B, Teimoori M, Rostami Z. Change of Cyclosporine Absorption over the Time after Kidney Transplantation. Nephrourol Mon. 2012 Spring;4(2):470-4.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A; ELITE-Symphony Study. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. N Engl J Med 2007; 357(25):2562-75.

- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H et coll., Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: observational results 3 years after transplantation, The American Journal of Transplantation, vol. 9, no. 8, pp. 1876–1885, 2009.
- Elens L, Capron A, Kerckhove VV, Lerut J, Mourad M, Lison D, et coll 1199G>A and 2677G>T/A polymorphisms of ABCB1 independently affect tacrolimus concentration in hepatic tissue after liver transplantation. Pharmacogenet Genomics. 2007 Oct;17(10):873-83.
- Elens L, Van Schaik RH, Panin N, De Meyer M, Wallemacq P, Lison D, et coll. Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors'dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients.Pharmacogenomics. 2011a; 12(10):1383-96.
- Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, et coll. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. Clin Chem. nov 2011b;57(11):1574-83.
- Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van Gelder T, van Schaik RHN. The new CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with an increased risk of delayed graft function and worse renal function in cyclosporine-treated kidney transplant patients. Pharmacogenet Genomics. mai 2012b;22(5):373-80
- Elens L, Hesselink DA, van Schaik RHN, van Gelder T. Pharmacogenetics in kidney transplantation: recent updates and potential clinical applications. Mol Diagn Ther. Déc 2012a;16(6):331-45.
- Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, Haufroid V, van Schaik RH. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. Pharmacogenomics 2013; 14: 47 62.
- Elens L, Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. Clinical implementation of pharmacogenetics in kidney transplantation: calcineurin inhibitors in the starting blocks. Br J Clin Pharmacol. 2014 Apr;77(4):715-28.
- Elmachad M, Elkabbaj D, Elkerch F, Laarabi FZ, Barkat A, Oualim Z, Sefiani A. Frequencies of CYP3A5*1/*3 variants in a Moroccan population and effect on tacrolimus daily dose requirements in renal transplant patients. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 Jun;16(6):644-7.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348(6):538-49.

F.

- Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A et coll. Rituximab therapy foracute humoral rejection after kidney transplantation.Transplantation 2007;83(9):1277–80.
- Fahr A. Cyclosporine clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1993; 24:472-95.
- Fisher A, Mor E, Hytiroglou P, Emre S, Boccagni P, Chodoff L et coll. FK 506 hepatotoxicity in liver allograft recipients. Transplantation 1995 ; 59 (11) : 1631-2.
- Friman S, Backman L. A new microemulsion formulation of cyclosporin: pharmacokinetic and clinical features. Clin Pharmacokinet. 1996 Mar;30(3):181-93.

- Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, Masuda S, Uesugi M, et coll. Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. Pharmacogenet Genomics. 2008 May; 18(5):413-23.

G.

- García M, Macías RM, Cubero JJ, Benítez J, Caravaca F, Gervasini G. ABCB1 polymorphisms are associated with cyclosporine-induced nephrotoxicity and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. Mars 2013; 69(3):385 93.
- Gervasini G, Garcia M, Macias RM, Cubero JJ, Caravaca F, et coll. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and the clinical outcome of renal transplantation.Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. avr 2012;25(4):471-80.
- Glanville AR, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA. Cyclosporine C2 target levels and acute cellular rejection after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25:928–34.
- Glowacki F, Lionet A, Buob D, Labalette M, Allorge D, Provôt F, et coll. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms in donor and recipient: impact on Tacrolimus dose requirements and clinical outcome after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. sept 2011;26(9):3046-50.
- Gómez-Bravo MA, Salcedo M, Fondevila C, Suarez F, Castellote J, Rufian S, et coll. Impact of donor and recipient CYP3A5 and ABCB1 genetic polymorphisms on tacrolimus dosage requirements and rejection in Caucasian Spanish liver transplant patients. J Clin Pharmacol. nov 2013;53(11):1146-54.
- Goto M, Masuda S, Kiuchi T, Ogura Y, Oike F, Okuda M, et coll. CYP3A5*1-carrying graft liver reduces the concentration/oral dose ratio of tacrolimus in recipients of living donor liver transplantation. Pharmacogenetics. 2004 Jul;14(7):471-8
- Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M et coll (1987) Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from Streptomyces tsukubaensis. Transplant Proc 19:4-8.
- Grevel J, Welsh MS, Kahan BD. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: areaunder the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. Ther Drug Monit 1989; 11:246-8.
- Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ,Zarak A, Brown R, Hanson L et coll . Randomized Trial of Immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011 Sep; 22(9): 1758–1768.
- Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. J AmSocNephrol 1999;10:1366-80.
- Gutmann H, Miller DS, Droulle A, Drewe J, Fahr A et coll. P-glycoprotein- and mrp2-mediated octreotide transport in renal proximal tubule British Journal of Pharmacology (2000) 129, 251 ± 256.

H.

- Haehner BD, Gorski JC, Vandenbranden M, et coll. Bimodal distribution of renal cytochrome P450 3A activity in humans. *Mol Pharmacol* 1996;50(1):52-9.

- Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profil of calcineurin inhibitionbycyclosporinne in vivo. Transplantation 1999; 68: 1356-61.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 23déc 2004; 351(26):2715-2729.
- Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC, et coll. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. Pharmacogenetics 2004; 14: 147-154.
- Haufroid V, De Meyer M, Wallemacq P, Mourad M. La pharmacogénétique comme aide précieuse au monitoring thérapeutique : l'expérience acquise aux cliniques universitaires Saint-Luc avec les médicaments immunosuppresseurs utilises en transplantation rénale.louvain med 2015; 134 (7): 373-378
- Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, et coll. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1501-11.
- Helal M, Obada M, Abd Elrazek W, Safan M, Abd El-Hakim T, El-Said H. Effect of ABCB1 (3435C>T) and CYP3A5 (6986A>G) genes polymorphism on tacrolimus concentrations and dosage requirements in liver transplant patients. Egyptian Journal of Medical Human Genetics · November 2016 : 1-7
- Hertig A, Rondeau E. Immunomodulation dans la greffe rénale: ce qui a changé en 20 ans ; réanimation 2006, 15(4):253-258.
- Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJ, Lindemans J, et coll. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. Clin Pharmacol Ther. 2003 Sep;74(3):245-54.
- Hesselink DA, van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, et coll. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. Pharmacogenet Genomics. 2008; 18(4): 339-48.
- Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet. 2014 Feb;53(2):123-39.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(7): 3473-8.
- Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive Agents in Organ Transplantation: Past, Present, and Future. Seminars in Nephrology 2000; 20 (2): 108-25.
- Hosseini M, Rostami Z, Einollahi B. Dyslipidemia after kidney transplantation and correlation with cyclosporine level. Nephro Urol Mon. 2013; 5(3) :831-4.
- Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, Zhu LJ, Tu JH, Wang D, et coll. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006 Nov; 33(11):1093-8.
- Hugues ML. Tacrolimus (FK 506);Le Point sur, Dossier 1996, XVII, 4. : 5-31

- Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien; Annales Pharmaceutiques Françaises (2008) 66, 102—114.
- Hustert E, Haberl M, Burk O, et coll. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11(9):773-9.

I.

- Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, Tozuka Z, Noda K, Sakuma S et coll. Isolation, Identification, and Biological Activities of Oxidative Metabolites of FK506, a Potent Immunosuppressive Macrolide Lactone. Drug Metab Dispos 1993 ; 21(6) : 971-7.
- Iwasaki K, Shiraga T, Matsuda H, Nagase K, Tokuma Y, Hata T et coll. Further Metabolism of FK506 (Tacrolimus). Identification and Biological Activities of the Metabolites Oxidized at Multiple Sites of FK506. Drug Metab Dispos 1995 ; 23(1) : 28-34.

J.

- Jain AB, Venkataramanan R, Cadoff E, Fung JJ, Todo S, Krajack A, et coll. Effect of hepatic dysfunction and T tube clamping on FK 506 pharmacokinetics and trough concentrations. Transplant Proc. 1990 Feb;22(1):57-9.
- Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H, Warty V, Fung J, Todo S et coll. Pharmacokinetics of FK 506 in Liver Recipients after Continuous Intravenous Infusion. J Clin Pharmacol 1993 ; 33 (7) : 606-11.
- Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of Neoral Absorption profiling. Transplant Proc 2000; 32(Suppl):53S-56S.
- Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? Trends Biochem Sci. 2000 Jan;25(1):1-6.
- Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. TransplantProc 2004;36:396S-403S.
- Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J. Treatmentof renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. Transplantation. 2006 Mar15;81(5):704-10.
- Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, et coll. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22:1963–8.
- Jusko WJ, Piekoszewski W, Klintmalm GB, Shaefer MS, Hebert MF, Piergies AA, et coll. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. Clin Pharmacol Ther. 1995 Mar;57(3):281-90.

K.

- Kahan BD, Wideman CA, Ried M, Gibbons S, Jarowenko M, Flechner S et coll. The value of serum through cyclosporine levels inhuman renal transplantation. Transplant Proc 1984; 16(5): 1195-9.
- Kahan BD, Van Buren CT, Flechner SM, Jarowenko M, Yasumura T, Rogers AJ et coll. Clinical and experimental studies with cyclosporine in renal transplantation. Surgery 1985; 97(2) :125-40

- Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT, Appel-Dingemanse S. A phase I study of a 4 week-course of SDZ-RAD(RAD) quiescent ciclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. Transplantation 1999; 68(8): 1100-1106.
- Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther 2002;24:330-50.
- Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmoller J, Oellerich M, Armstrong VW, WojnowskiL. Contribution of CYP3A5 to the in Vitro Hepatic Clearance of Tacrolimus. Clin Chem 2005;51(8):1374-81.
- Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplant Proc. 2004 Mar; 36(2 Suppl):25S-32S.
- Karamperis N, Koefoed-Nielsen P, Bagger Sørensen A, Højskov C, Poulsen J, Jorgensen K. Role of metabolites and calcineurin inhibition on C2 monitoring in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 618-621.
- Karanam BV, Vincent SH, Newton DJ, Wang RW, Chiu SH. FK 506 metabolism in human liver microsomes: investigation of the involvement of cytochrome P450 isozymes other than CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 1994;22(5):811-4.
- Kelly A. Birdwell, Ben Grady, Leena Choi, Hua Xu, Aihua Bian et coll. Use of a DNA Biobank Linked to Electronic Medical Records to Characterize Pharmacogenomic Predictors of Tacrolimus Dose Requirement in Kidney Transplant Recipients. Pharmacogenet Genomics. 2012 January; 22(1): 32–42.
- Kelly A. Birdwell, Brian Decker, Julia M. Barbarino, Josh F. Peterson, C.Michael Stein et coll.Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2015 Jul; 98(1): 19–24.
- Kelly P, Kahan BD. Review: Metabolism of Immunosuppressant Drugs. Current Drug Metabolism 2002 ; 3 : 275-287.
- Keown P, Landsberg D, Halloran P, Shoker A, Rush D, Jeffery J, et coll. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Transplantation 1996; 62:1744–52.
- Keown PA for the Canadian and International Neoral Study Groups. Use of cyclosporine micro-emulsion in de novo and stable renal transplantation: clinical impact, pharmacokinetic consequences and economic benefits. Transplant Proc 1996; 28: 2147-50
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am JTransplant Off J Am Soc Transplant Am SocTranspl Surg. nov 2009;9Suppl 3:S1‑155.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. Science. 2007 Jan 26;315(5811):525-8.
- Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. Transplantation 2007;83:1525–35.

- Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. *Lancet* 1991;338(8781):1488-90.
- Kolopp-Sardaa MN, Malcusa C, Kohlerb C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides; Revue Francophone des laboratoires, Elsevier Masson SAS, 2008:23-30
- Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, Hitzenberger G, Kutz K. Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. Pharmacotherapy.1993 Nov-Dec;13(6):613-7.
- Kravljaca M, Perovic V, Pravica V, Brkovic V, Milinkovic M, Lausevic M, Naumovic R. The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage. Eur J Pharm Sci. 2016; 83:109-13.
- Kreutz R, Bolbrinker J, van der Sman-de Beer F, et coll. CYP3A5 genotype is associated with longer patient survival after kidney transplantation and long-term treatment with cyclosporine. *Pharmacogenomics J* 2008;8(6):416-22.
- Kronbach T, Fischer V, Meyer UA Cyclosporine metabolism in human liver: identification ofa cytochrome P-450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzymeexplains interactions of cyclosporine with other drugs. Clin Pharmacol Ther 1988; 43:630-635.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J et coll. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27(4):383-91.
- Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, et coll. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. Clin Pharmacol Ther 2007; 82 (6): 711-25
- Kuypers DR, Naesens M, de Jonge H, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor associated nephrotoxicity in renal allograft recipients. Ther Drug Monit. 2010 (a); 32(4): 394-404
- Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. Clin Ther 2010 (b); 32: 2012-2023
- Kuypers DR, de Loor H, Naesens M, Coopmans T, de Jonge H. Combined effects of CYP3A5*1, POR*28, and CYP3A4*22 single nucleotide polymorphisms on early concentration-controlled tacrolimus exposure in de-novo renal recipients. Pharmacogenet Genomics. déc 2014;24(12):597-606.

L.

- Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobertm E, et coll. Rationaldevelopment of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potentimmunosuppressive properties. Am J Transplant. 2005 Mar; 5(3):443-53.
- Lebranchu Y, Blancho G, Dantal J, Taupin JL. Cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs.Sep 2012 [en ligne].Disponible sur http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.15.-immunosuppresseurs.pdf. (consulté le 28 février 2017).

- Lecrat ciclosporine: https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ciclosporine Consulté le 27 Mars 2017.
- Lecrat tacrolimus : https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tacrolimus. Consulté le 27 Mars 2017.
- Lee J, Wang R, Yang Y, Lu X, Zhang X, Wang L, et coll. The Effect of ABCB1 3435C>T Polymorphism on Cyclosporine Dose Requirements in Kidney Transplant Recipients: A Meta Analysis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. Août 2015;117(2):117-25.
- Legendre C, Thervet E. La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. MédecineThérapeutique. 3 mars 1999; 5(2):101-7.
- 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. 2005 Jun;5(6):1383-91.
- Lensmeyer GL, Wiebe DA, Carlson IH, Subramanian R. Concentrations ofcyclosporin A and its metabolites in human tissues postmortem. J Anal Toxicol. 1991 May-Jun; 15(3):110-5.
- Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. Transplantation 2002;73(Suppl. 9):S12–8.
- Li Y, Hu X, Cai B, Chen J, Bai Y, Tang J, Liao Y, Wang L. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. Transpl Immunol. 2012 Aug;27(1):12-8.
- Lida S, Ishida H, Tokumoto T, Omoto K, Shirakawa H, Shimizu T et coll. New-onset diabetes after transplantation in tacrolimus-treated, living kidney transplantation: long-term impact and utility of the pre-transplant OGTT. Int Urol Nephrol. 2010 Dec; 42(4): 935–945.
- Lier F, Piguet V, Stoller R, Desmeules J, Dayer P. Neurotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine et analogues. Med Hyg 2002; 60: 744-8.
- Lin JH, Lu AYH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 361-90.
- Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after renal transplantation. Clin Pharmacol Ther 1993; 54:205-218.
- Liu M, Li Y, Citterio L, Huang QF, Zeng WF, Sheng CS, Wei FF, Dong Q, Li GL, Kang YY, Zhang L, Xu TY, Li JJ, Song J, Manunta P, Wang JG. A functional common polymorphism of the ABCB1 gene is associated with chronic kidney disease and hypertension in Chinese. Am J Hypertens. 2013 Dec; 26(12):1428-36.
- Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, Xu G, Li J, Liu D. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. Am J Ther. 2016 May-Jun; 23(3):e810-24.
- Liu YY, Li C, Cui Z, Fu X, Zhang S, Fan LL, Ma J, Li G. The effect of ABCB1 3435C>T polymorphism on pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplantation: a meta-analysis. Gene. 2013 Dec 1;531(2):476-88.

- Loichot C. Les immunosuppresseurs.[en ligne].Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap13 Immunosuppresseurs_2009.pdf. (Consultéle 28 février 2017).
- Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et coll. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 1997 Sep; 62(3):248-60.
- Lunde I, Bremer S, Midtvedt K, Mohebi B, Dahl M, Bergan S, Åsberg A, Christensen H. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun;70(6):685-93.

M.

- Macphee IA, Fredericks S, Mohamed M, et coll. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation* 2005;79(4):499-502.
- Macphee IA, Fredericks S, Mohamed M, Moreton M, Carter ND, Johnston A, et coll. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dosenormalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. Transplantation 2005; 79: 499-502.
- Maezono S, Sugimoto K, Sakamoto K, Ohmori M, Hishikawa S, Mizuta K, et coll. Elevated blood concentrations of calcineurin inhibitors during diarrheal episode in pediatric liver transplant recipients: involvement of the suppression of intestinal cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. Pediatr Transplant. 2005 Jun;9(3):315-23.
- Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling areaunder the concentration-time curve: ist relationship to acute rejection and cyclosporinenephrotoxicity early after kidney transplantation. Transplantation 1999; 68: 55-62.
- Mahalati K, Kahan BD. Pharmacological surrogates of allograft outcome. Ann Transplant 2000; 5:14-23.
- Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. Lancet 2002; 359:741-6.
- Marquet P. Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la ciclosporine. In: Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Ed Elsevier, Paris: 2004.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2004 Jan;75(1):13-33.
- Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment ofcalcineurin inhibitors in organ transplant patients. Pharmacol Ther 2006; 112:184-98.
- Masuda S, Uemoto S, Hashida T, Inomata Y, Tanaka K, Inui K. Effect of intestinal Pglycoprotein on daily tacrolimus trough level in a living-donor small bowel recipient. Clin Pharmacol Ther. 2000 Jul;68(1):98-103.

- Maurer G, Loosli HR, Schreier E, Keller B. Disposition of Cyclosporine in Several Animal Species and Man. I. Structural Elucidation of its Metabolites. Drug Metab Dispos 1984; 12(1): 120-6.
- Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, *et coll.* Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection : a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997 ; 64 : 436-43.
- Mc Cune TR, Thacker LR II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA et coll. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation:a Southeastern Organ Procurement Foundation Smulticenter clinical study. Transplantation 1998 Jan 15 ; 65(1) : 87-92.
- McEvoy GK. AHFS Drug Information 2003, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, Etats-Unis, 2003.
- Mégarbane B, Kontar L. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs Drug–drug interactions with immunosuppressive agents. Réanimation 15 (2006) 303–309.
- Milicevic M, KrzesinsKi J.M, squifflet J.P. Actualités sur les agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. Rev Med Liege 2007; 62 : 5-6 : 371-376.
- Miura Y, Satoh S, Saito M, Numakura K, Inoue T, Obara T, et coll. Factors increasing quantitative interstitial fibrosis from 0 hr to 1 year in living kidney transplant patients receiving tacrolimus. Transplantation. 2011; 91(1): 78-85.
- Moes AD, Hesselink DA, Zietse R, van Schaik RH, van Gelder T,et coll. Calcineurin inhibitors and hypertension: a role for pharmacogenetics?Pharmacogenomics. 2014 Jun;15(9):1243-51.
- Moes DJ, Swen JJ, den Hartigh J, van der Straaten T, van der Heide JJH, Sanders JS, et coll. Effect of CYP3A4*22, CYP3A5*3, and CYP3A Combined Genotypes on Cyclosporine, Everolimus, and Tacrolimus Pharmacokinetics in Renal Transplantation. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 2014 ; 3(2) :e100.
- Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Hooshang Mohammadpour A, Shamsara J. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. Iran J Basic Med Sci. 2011 Nov-Dec; 14(6): 485–498.

N.

- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity, Clin J Am Soc Nephrol. 2009b: 4; 481-508.
- Naesens M, Lerut E, de Jonge H, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Donor age and renal P-glycoprotein expression associate with chronic histological damage in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2009a;20(11):2468-80.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The naturalhistory of chronic allograft nephropathy. N Engl J Med 2003;349(24):2326-33.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. Transplantation 2004;78:242–9.
- Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fijter H, Jaques B, et coll. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. Transpl Int 2005;18:768–78.

- Neuzillet Y, Karam G, Lechevallier E, Kleinclauss F. MTOR inhibitors: from transplantation to oncology. AFU 2006 Transplantation Committee Review of the literature. Prog Urol 2007;17(5):928—33.
- Niioka T, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Numakura K, Habuchi T, Satoh S, Miura M. Capability of Utilizing CYP3A5 Polymorphisms to Predict Therapeutic Dosage of Tacrolimus at Early Stage Post-Renal Transplantation Int J Mol Sci. 2015 Jan 14;16(1):1840-54.
- Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). Drugs. 1995 Nov; 50(5):924-41.

O.

- Ochiai T, Fukao K, Takahashi K, Endo T, Oshima S, Uchida K , et coll. Phase III study of FK 506 in kidney transplantation. Transplant Proc 1995 ; 27 (1) : 829-33.
- Oellerich M, Armstrong VW, Kahan BD, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R et coll.Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. Ther Drug Monit 1995; 17: 642-54.
- Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizingimmunosuppressive drug therapy: Recent developments. Ther Drug Moni. 2006; 28:720– 725.
- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004; 4: 222-30

P.

- Pallet N, Thervet E. The genetics of kidney transplantation.Hum Genet. 2012 Mar;131(3):317-23.
- Pallet N, Jannot A-S, El Bahri M, Etienne I, Buchler M, de Ligny BH, et coll. Kidney transplant recipients carrying the CYP3A4*22 allelic variant have reduced tacrolimus clearance and often reach supratherapeutic tacrolimus concentrations. *American Journal of Transplantation*, Wiley, 2015, 15 (3) :800-5
- Pallet N, Etienne I, Buchler M, Bailly E, Hurault de Ligny B et coll. Long Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP3A5 Genotype. Am J Transplant. 2016 Sep;16(9):2670-5.
- Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72:948–957.
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL Faulds D.Tacrolimus. A review of itspharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. Drugs 1993; 46:746-794.
- Pharmgkb : https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165986114
  Consulté le 26/07/2018
- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997; 63, 977-983.

- Po Chang Lee. Monitoring Cyclosporine Absorption: A Step Beyond Therapeutic Drug Monitoring. Nephrourol Mon. 2013 Winter; 5(1): 712–713.
- Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, et coll. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and other factors on tacrolimus dosing in Caucasian liver and kidney transplant patients. Int J Mol Med 28: 1093-1102, 2011.
- Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et décider. Revue prescrire. 2018.
- Provenzani A, Santeusanio A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M et coll. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. World J Gastroenterol. 2013 Dec 28; 19(48):9156 73.
- Pubchem Cyclosporin : https:// pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cyclosporin Consulté Décembre 2016.
- Pubchem Tacrolimus : https:// pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tacrolimus Consulté Décembre 2016.

Q.

- Qu L, Lu Y, Ying M, Li B, Weng C, et coll. Tacrolimus dose requirement based on the CYP3A5 genotype in renal transplant patients. Oncotarget. 2017 May 24;8(46):81285-81294.
- Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, et coll. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103(6):546-52.

R.

- Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(16):1225-9.
- Regazzi MB, Rinaldi M, Molinaro M, Pellegrini C, Calvi M, Arbustini E, et coll. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplant recipients. Ther Drug Monit. 1999; 21(1): 2-7.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs.N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1711-23.
- Robert N, Wong GW, Wright JM . Effect of cyclosporine on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD007893.
- Rodrigo E, Ruiz JC, Angeles de Cos M, Ruiz J, Gago M, Pinera C, et coll. Correlation of C0 and C2 levels with cyclosporine side effects in kidney transplantation. Transplant Proc. 2009;41(6):2328-31.
- Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2012 Oct;12(10):2797–814.
- Rogerson ME, Marsden JT, Reid KE, Bewick M, Holt DW. Cyclosporine blood concentrations in themanagement of renal transplant recipients. Transplantation 1986; 41: 276-84.
- Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, Boso V, Reig J, Poveda JL et coll. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus : a systematic

review and meta-analysis of observational studies. The Pharmacogenomics Journal 2014 : 1–11

- Rosano TG. Effect of hematocrit on cyclosporine (cyclosporin A) in whole blood andplasma of renal-transplant patients. Clin Chem. 1985 Mar; 31(3):410-2.

S.

- Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993;268(9):6077-80.
- Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. Ther Drug Monit. 2013 Jun;35(3):322-7.
- Sam WJ, Aw M, Quak SH, Lim SM, Charles BG, Chan SY, et coll. Population pharmacokinetics of tacrolimus in Asian paediatric liver transplant patients. Br J Clin Pharmacol. 2000 Dec;50(6):531-41.
- Sanhadji K. La greffe rénale, une des plus grandes aventures réussies de la médecine contemporaine (2e partie et fin).le Soir d'Algérie. Janvier 2015.
- Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Bogaard T, Asai P, Khetan U, Akra I, Mendez RG, Mendez R.. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation* 1998 ; 65 : 446-9.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science 1995 Oct 13;270(5234):283-6.
- Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2 (2): 374-84
- Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Relationship between cyclosporine bioavailability and clinical outcome in renal transplant recipients. Transplant Proc 1994; 26:2787-90.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. Drugs. 2003;63(12):1247-97.
- Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. ClinBiochem 1998; 31:335-40.
- Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK 506. Transplant Proc 1994 ; 26 (6) : 3267-9.
- Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. "Mycophenolicacidpharmacodynamics and Pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies." Am J Transplant2003; 3(5): 534-42.
- Shi WL, Tang HL, Zhai SD. Effects of the CYP3A4*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Jun 3;10(6)
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng YF, Guengerich FP, et coll Characterization of microsomal cytochromeP450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos* 1996;24(5):515-22.

- Siemens.V-Twin – Manuel de Formation – Perfectionnement – Groupe Support JFP – Juin 2009
- Sindhi R, La Via MF, Paulling E, McMichael J, Burckart G, Shaw S et coll. Stimulated response to peripheral lymphocytes maydistinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+rapamycyn regimen. Transplantation 2000; 69: 432-36.
- Singh R, Srivastava A, Kapoor R, Sharma RK, Mittal DR.Impact of CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on dose requirement of calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, in renal allograft recipients of North India. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2009; 380:169–77.
- Shilbayeh S. The Impact of Genetic Polymorphisms on Time Required to Attain the Target Tacrolimus Levels and Subsequent Pharmacodynamic Outcomes in Pediatric Kidney Transplant Patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014; 25(2):266-277
- Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C et coll. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. J Pharm Clin 2013 ; 32(4) : 201-18.
- Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsiesfrom a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine : a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1998 ; Dec 27 ; 66(12) : 1736-40.
- Sommerer C, Schaier M, Morath C, Schwenger V, Rauch G, Giese T et coll. The Calcineurin Inhibitor-Sparing (CIS) Trial individualised calcineurin-inhibitor treatment by immunomonitoring in renal allograft recipients: protocol for a randomized controlled trial. Trials 2014, 15:489.
- Spurdle AB, Goodwin B, Hodgson E, et coll. The CYP3A4*1B polymorphism has no functional significance and is not associated with risk of breast or ovarian cancer. *Pharmacogenetics* 2002;12(5):355-66.
- Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. "Pharmacokinetic principlesof immunosuppressive drugs." Am J Transplant 2005; 5(2): 207-17.
- Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. Clin Pharmacol Ther. 2002 Dec;72(6):660-9
- Staatz CE, Goodman L, Tett S. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(3): 141-75 and Part II. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(4): 207-21
- Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. N Engl J Med 2005 ; 352(13) : 1317-23.
- Stefanović NZ, Cvetković TP, Jevtović-Stoimenov TM, Ignjatović AM, Paunović GJ, Veličković RM. Investigation of CYP 3A5 and ABCB1 gene polymorphisms in the long-term following renal transplantation: Effects on tacrolimus exposure and kidney function. Exp Ther Med. 2015 Sep;10(3):1149-1156.
- Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. Expert Rev Mol Med. 2000; 2(4):1-23

T.

- Tang HL, Ma LL, Xie HG, Zhang T, Hu YF. Effects of the CYP3A5*3 variant on cyclosporine exposure and acute rejection rate in renal transplant patients :a meta-analysis.Pharmacogenet Genomics. sept 2010 ; 20(9) :52531.
- Tang HL, Xie HG, Yao Y, Hu YF. Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers. Pharmacogenetics and Genomics 2011, 21:713–720
- Tang JT, Andrews LM, Van Gelder T, Shi YY, Van Schaik RHN, Wang LL, Hesselink DA. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2016, 12:5, 555-565
- Tarnowski M, Słuczanowska-Głabowska S, Pawlik A, Mazurek-Mochol M, Dembowska E. Genetic factors in pathogenesis of diabetes mellitus after kidney transplantation. Ther Clin Risk Manag. 2017 Apr 6;13:439-446.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2005 Oct;56(1):23-46.
- Taylor DO. Immunosuppressive therapiesafterheart transplantation: best, better, andbeyond. CurrOpinCardiol 2000;15:108-14.
- Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S et coll. Clinical outcomes during the first three months post-transplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. Transplantation 2003a; 76: 903-908.
- Thervet E, Anglicheau D, King B, et coll. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003b;76(8):1233-5.
- Thervet E ; Apports récents de la pharmacologie des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe, Med Sci (Paris), 2008, Vol. 24, N° 11; p. 961-966
- Thevet E, Loriot MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G *et coll.* Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing.*Clin Pharmacol Ther 2010:*87(6) :721 -726.
- Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R et coll. Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use.Néphrologie & Thérapeutique (2011). 7(7): 566–581.
- Traynor C, Conlon P, Phelan PJ, O'Kelly P, Elens L, McCormack M, et coll. Association of CYP3A variants with kidney transplant outcomes. Ren Fail. 3 févr 2015;1-5.
- Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C, Johnston A. Longitudinal evaluation of thepharmacokinetics of cyclosporin microemulsion in pediatric renal transplant recipients andassessment of C2 levels as a marker for absorption. Pediatr transplant 2003; 7: 282-8.
- Trull AK. Therapeutic monitoring of tacrolimus. Ann Clin Biochem 1998; 35: 167-80.
- Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et coll. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. Transplantation 2004; 78: 1182-1187.

- Tsunoda SM, Aweeka FT. The use of therapeutic drug monitoring to optimize immunosuppressive therapy. Clin Pharmacokinet 1996; 30: 107-40.
- Turolo S, Tirelli AS, Ferraresso M, Ghio L, Belingheri M, et coll. Frequencies and roles of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms in Italian teenagers after kidney transplantation. Pharmacol Rep. 2010 Nov Dec; 62(6):1159-69.

U.

- Undre NA, Schafer A. Factors Affecting the Pharmacokinetics of Tacrolimus in the First Year After Renal Transplantation. The European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplantation Proceedings,* 30, 1261–1263 (1998)
- Undre NA, Stevenson P, Schäfer A. Pharmacokinetics of Tacrolimus : Clinical Relevant Aspects. Transplant Proceeding. 1999; 31 (Suppl 7A): 21S-24S.
- Urien S, Zini R, Lemaire M, Tillement JP. Assessment of cyclosporine A interactionswith human plasma lipoproteins in vitro and in vivo in the rat. J Pharmacol Exp Ther.1990;253(1):305-9.
- Utecht KN, Hiles JJ, Kolesar J. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 2006 Dec 1;63(23):2340-8.

V.

- Van Gelder T, Klupp J, Sawamoto T, Christians U, Morris RE. ATP-binding cassette transporters and calcineurininhiibtors:potential clinical implications. Transplant Proc 2001; 33: 2420-1
- Vari CE, Tero-Vescan A, Imre S, Muntean Dl. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine in transplanted patients. possibilities, controversy, causes for failure. Farmacia, 2012, 60 (5) : 595-601.
- Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et coll. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin Pharmacokinet. 1995 Dec;29(6):404-30.
- Vidal 2016.
- Vincent SH, Karanam BV, Painter SK, Chiu SH. In vitro metabolism of FK-506 in rat, rabbit,and human liver microsomes: identification of a major metabolite and of cytochrome P450 3A as the major enzymes responsible for its metabolism. Arch Biochem Biophys 1992; 294: 454-460.
- Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et coll.Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med. 2005 Aug25;353(8):770-81.
- Von Ahsen N, Richter M, Grupp C, Ringe B, Oellerich M, Armstrong VW. No influence of the MDR-1 3435C>T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejectionincidence in stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001;47(6):1048-52.
- Vonderscher J, Meinzer A. Rationale for the development of Sandimmune Neoral. Transplant Proc. 1994 Oct;26(5):2925-7.

W.

- Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A et coll. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. Ther Drug Monit. 2009 Apr;31(2):139-52.
- Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of Tacrolimus in paediatric and adult patients. Clin Pharmacokinet. 2001; 40(4): 283-95.
- Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J. 2011 Aug;11(4):274-86
- Weir MR, Fink JC. Risk for postransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Am J Kidney Dis 1999 jul ; 34 (1) : 1-13.
- Whitlock JP, Denison MS. Induction of cytochrome P450 enzymes that metabolize xenobiotics. In Ortiz de Montellano PR, editor. Cytochrome P450: structure, mechanism and biochemistry. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1995: 367-90.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med. 2005 May 26; 352(21):2211-21.
- Williams JW, Xiao F, Foster P, Clardy C, McChesney L, Sankary H, Chong AS.Leflunomide in experimental transplantation. Control of rejection and alloantibody production, reversal of acute rejection, and interaction with cyclosporine. Transplantation. 1994 Apr 27;57(8):1223 31.
- Woillard JB, Mourad M, Neely M, Capron A, van Schaik RHN et coll. Tacrolimus Updated Guidelines through popPK Modeling: How to Benefit More from CYP3A Pre-emptive Genotyping Prior to Kidney Transplantation.Front Pharmacol. 2017; 8: 358
- Wolf SJ, Bachtiar M, Wang J, Sim TS, Chong SS, Lee CG. An update on ABCB1 pharmacogenetics: insights from a 3D model into the location and evolutionary conservation of residues corresponding to SNPs associated with drug pharmacokinetics. Pharmacogenomics J. 2011; 11(5): 315-25.
- Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. Clin Pharmacokinet. 2015 Jul;54(7):709-35. doi: 10.1007/s40262 015-0267-1.
- Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. Clin Chim Acta 2001;313:241-53.

X.

- Xi B, Wang C, Liu L, Zeng T, Liang Y, Li J, Mi J. Association of the CYP3A5 polymorphism (6986G > A) with blood pressure and hypertension. Hypertens Res. 2011; 34:1216–1220.
- Xiao-man CHU, Hai-ping HAO, Guang-ji WANG, Lian-qing GUO, Pei-qing MIN. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on cyclosporine A metabolism and elimination in Chinese renal transplant recipients. Acta Pharmacologica Sinica 2006 Nov; 27 (11): 1504–1508
- Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. Pharmacogenomics. 2004; 5(3): 243-72.

- Xu X, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A, Chong AS. Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide. J BiolChem. 1995 May 26;270(21):12398-403.

Y.

- Yatscoff RW, Rosano TG, Bowers LD. The Clinical Significance of Cyclosporine Metabolites. Clin Biochem 1991; 24: 23-35.
- Yigitaslan S, Erol K, Cengelli C. The Effect of P-Glycoprotein Inhibition and Activation on the Absorption and Serum Levels of Cyclosporine and Tacrolimus in Rats. Adv Clin Exp Med. 2016 Mar-Apr;25(2):237-42.
- Yong Chung J, Jung Lee Y, Bok Jang S, Ahyoung Lim L, Soo Park M, Hwan Kim K. CYP3A5*3 genotype associated with intrasubject pharmacokinetic variation toward tacrolimus in bioequivalence study. Ther Drug Monit. 2010 Feb;32(1):67-72.

Z.

- Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem. 2008 Nov; 392(6):1093-108
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.Pharmacol ther, 2013; 138: 103-41
- Zhang L, Gu C, Huang S, Rong R and Zhu T. Calcineurin Inhibitor - A Necessary Evil: Pharmacogenetical Approach to a Promising Future. SM J Urol. 2015; 1(2): 1008.
- Zhang Y, Li JL, Fu Q, Wang XD, Liu LS, Wang CX et coll. Associations of *ABCB1*, *NFKB1*, *CYP3A*, and *NR1I2* polymorphisms with cyclosporine trough concentrations in Chinese renal transplant recipients. Acta Pharmacol Sin. 2013 Apr; 34(4): 555–560.
- Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. Clin Pharmacokinet. 2001 ; 40(3) :159-68.
- Zheng H, Webber S, Zeevi A, Schuetz E, Zhang J et coll. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. Am. J. Transplant.2003; 3 (4), 477–483.
- Zheng H, Zeevi A, Schuetz E, Lamba J, McCurry K, Griffith BP, et coll. Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism. J Clin Pharmacol. 2004 Feb;44(2):135-40.
- Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. Drug Metab Rev. 2009 ; 41(2) :89-295.
- Zochowska D, Wyzgał J, Pączek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. Ann Transplant sept 2012;17(3):36-44

Annexes

Annexe I

Interactions pharmacocinétiques (Prescrire 2018)

Immunosuppresseur	Médicament (s) associé(s)	Nature du risque	Conduite à tenir
Ciclosporine ou tacrolimus	**Les médicaments inducteurs enzymatiques:** --des antiépileptiques: la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide*; --des antibactériens: la *rifabutine*, la *rifampicine*; --des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*efavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, pour mémoire le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir*; l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ; --un antidépresseur: le *millepertuis* ; --un antiandrogène: l'*enzalutamide* ; --un vasodilatateur : le *bosentan* ; Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.	**Les inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de la *ciclosporine* et du *tacrolimus* et diminuent leurs effets. L'arrêt de l'inducteur enzymatique expose à une surdose.**	Le point-clé de la gestion des interactions avec un inducteur enzymatique est d'évaluer les bénéfices attendus du médicament inducteur associé et des alternatives disponibles. L'association est acceptable quand les conséquences de l'interaction sont prévisibles et maîtrisables : par l'information du patient, par une surveillance clinique ou biologique, éventuellement avec dosage de la concentration plasmatique de la *ciclosporine* ou du *tacrolimus* et par l'adaptation des doses. Cette adaptation consiste en une augmentation de la dose de la *ciclosporine* ou du *tacrolimus* au moment de l'introduction de l'inducteur enzymatique et une diminution de la dose au moment de son arrêt. Lors de l'arrêt de l'inducteur enzymatique, il existe un risque accru de surdose de la *ciclosporine* ou du *tacrolimus*. En cas d'association déjà existante, il vaut mieux ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose de la *ciclosporine* ou du *tacrolimus* en assurant une surveillance clinique et biologique. Il vaut mieux informer le patient et prolonger la surveillance. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement. L'induction enzymatique se développe lentement et met de l'ordre de 2 à 3 semaines pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps similaire quand l'inducteur enzymatique est arrêté.
	Les inhibiteurs de	**La *ciclosporine* et le**	Si néanmoins un de ces

	l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 : --des médicaments cardiovasculaires: l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine* ; --des antibiotiques: la plupart des macrolides, dont la *télithromycine*, sauf la *spiramycine* ; l'association *dalfopristine* + *quinupristine*; et probablement l'*acide fusidique* ; --des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ; --des antiparasitaires : le *triclabendazole*, la *pipéraquine* ; --des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, pour mémoire le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ; ainsi que des inhibiteurs enzymatiques parfois associés : le *cobicistat* ; --des antiviraux : le *télaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir*, le *siméprévir*, le *lédipasvir* ; --un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ; --des antitumoraux Inhibiteurs de tyrosine kinases : le *nilotinib*, l'*imatinib*, le *pazopanib*, le *lapatinib*, le principal métabolite de l'*idélalisib*; --un autre antitumoral : probablement l'*éribuline* ; --un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ; --un androgène : probablement le *danazol* ; des antiémétiques:	***tacrolimus* sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Les médicaments qui inhibent cette Isoenzyme diminuent le métabolisme de la *ciclosporine* et du *tacrolimus*, et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation des effets dose-dépendants.**	médicaments inhibiteurs enzymatiques est introduit, informer le patient et surveiller une éventuelle apparition de symptômes de surdose. Une surveillance rapprochée de la concentration plasmatique de la *ciclosporine* ou du *tacrolimus* et de la fonction rénale est justifiée ainsi qu'adapter la dose de *ciclosporine* ou de *tacrolimus* pendant l'association.

	l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant*; --des antiépileptiques: le *stiripentol*, le *lacosamid* ; --un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ; --le jus de pamplemousse ; --et à un moindre degré, un antidépresseur : la *fluoxétine.*		
	Les médicaments substrats ou inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A5 du cytochrome P450 sont tous aussi respectivement des substrats ou des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4. Pour la majorité d'entre eux, la voie métabolique principale est l'isoenzyme CYP 3A4. La voie métabolique de l'isoenzyme CYP 3A5 est une voie minoritaire et/ou une voie de substitution quand la voie métabolique principale par l'isoenzyme CYP 3A4 est inhibée.	**La *ciclosporine* et le *tacrolimus* sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A5 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cette isoenzyme exposent à une augmentation de leurs effets.**	
	Les inhibiteurs de la glycoprotéine P: --des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *nicardipine*, pour mémoire le *bépridil* ; --des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *propafénone* ; --une statine : l'*atorvastatine* ; --des antiagrégants plaquettaires : le *dipyridamole*, le *ticagrélor* ; --un hypolipidémiant : le *lomitapide* ; --un antiangoreux : la *ranolazine* ; --un agoniste-antagoniste des récepteurs de la progestérone : l'*ulipristal* ; --des antibiotiques	**Les médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P augmentent les concentrations plasmatiques de la *ciclosporine* et du *tacrolimus*.**	

	macrolides : la *clarithromycine*, l'*érythromycine*, la *fidaxomicine* ; --des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *kétoconazole* ; --des antirétroviraux: le *ritonavir*, le *saquinavir*, la *rilpivirine* ; ainsi qu'un inhibiteur enzymatique parfois associé avec des antirétroviraux, le *cobicistat* ; --des antiviraux : le *dasabuvir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir*, le *siméprévir*, le *télaprévir*, le *paritaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir* ; --un immunodépresseur : la *ciclosporine* ; --des antitumoraux Inhibiteurs de tyrosine kinases : le *lapatinib*, le *vandétanib*, l'*axitinib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *bosutinib*, le *ponatinib*, le *cabozantinib*, le *régorafénib*, l'*ibrutinib* ; --d'autres antitumoraux : l'*éribuline*, le *vémurafénib*, le *tramétinib*, l'*olaparib*, le *carfilzomib* ; --un antiandrogène: l'*enzalutamide*, peut-être; --un antiépileptique: la *rétigabine* ; un médicament utilisé dans la mucoviscidose : l'*ivacaftor* ; --un antalgique cannabinoïde : le *cannabidiol* ; --un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher: l'*éliglustat* ; --un antioxydant: l'*idébénone* ; --et à un moindre degré, un médicament de l'incontinence urinaire: le *mirabégron* ;		

	Le *triméthoprime*, la *clindamycine*, la *terbinafine* et la *ticlopidine* exposent à une diminution des concentrations plasmatiques de *ciclosporine*. Le *lanréotide*, l'*octréotide* et l'*orlistat* exposent à une diminution des concentrations plasmatiques de *ciclosporine* par diminution de son absorption digestive, d'où augmentation du risque de rejet. La *caspofungine*, la *phénytoïne* exposent à une diminution des concentrations plasmatiques de *tacrolimus*. Le *sévélamer* expose à une diminution des concentrations plasmatiques de *ciclosporine* et de *tacrolimus*.	**Diminution des concentrations plasmatiques de ciclosporine ou de tacrolimus**	Mieux vaut évaluer au cas par cas les bénéfices attendus de ces médicaments et choisir une alternative si possible. Mieux vaut éviter l'*orlistat*.
	Divers médicaments exposent à une augmentation des concentrations plasmatiques de *ciclosporine* : la *doxycycline*, la *pristinamycine*, l'association *quinupristine* + *dalfopristine*, le *carvédilol*, la *lercanidipine*, la *nicardipine*, la *clonidine*, l'*ézétimibe*, le *stiripentol*, l'*allopurinol*, la *propafénone*, les fibrates, l'*acide ursodéoxycholique*, l'*hydroxychloroquine*, la *chloroquine*, la *micafungine*, le *melphalan*. L'*acétazolamide* expose à des augmentations très rapides des concentrations plasmatiques de *ciclosporine*. L'*imatinib*, les contraceptifs hormonaux, les antifongiques	**Augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine ou de tacrolimus**	

	azolés et le *danazol* exposent à une augmentation des concentrations plasmatiques de *ciclosporine* et de *tacrolimus*. La *félodipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, le *lansoprazole*, l'*oméprazole*, le *pantoprazole* et le *chloramphénicol* exposent à une augmentation des concentrations plasmatiques de *tacrolimus*.		
	corticoides	**surdoses mutuelles**	
ciclosporine	**methotrexate**	**surdoses mutuelles**	
	anthracyclines	**Effets des anthracyclines augmentés par la ciclosporine**	
	Lercanidipine **Digoxine** **répaglinides**	**Effets de la lercanidipine, répaglinide et de la digoxine augmentés**	Mieux vaut ne pas associer le *répaglinide* avec la *ciclosporine* et choisir un hypoglycémiant mieux évalué.
	Bosentan	**interactions complexes**	Mieux vaut éviter d'associer le *bosentan* avec la *ciclosporine*.
	Ambrisentan	**effets de l'ambrisentan augmentés**	
	Statines, fibrates et ézétimibe	**surdoses diverses**	Si une statine est choisie, mieux vaut utiliser une statine bien évaluée sur des critères de morbimortalité et ayant un faible potentiel d'interaction d'ordre pharmacocinétique, telle que la *pravastatine*. Mieux vaux débuter par de faibles doses et assurer une surveillance clinique et biologique, notamment de l'activité créatine phosphokinase plasmatique et de la ciclosporinémie, même si le rythme optimal n'est pas établi. Mieux vaut éviter d'associer *ézétimibe* et *ciclosporine*.
	Vitamine E	**modifications de l'absorption de la ciclosporine**	Mieux vaut prendre la *ciclosporine* et la *vitamine E* en deux prises séparées de plusieurs heures.

	Acides biliaires	modifications de l'absorption de la ciclosporine	
	Acide cholique	modifications du transport de l'acide cholique	
	acide mycophénolique	effets de l'acide mycophénolique diminués	
	sirolimus et évérolimus	effets du sirolimus et de l'évérolimus augmentés	
Tacrolimus	Ciclosporine et acide mycophénolique	effets de la ciclosporine et de l'acide mycophénolique augmentés	

Annexe II

Interactions pharmacodynamiques (Prescrire 2018)

Immunosuppresseur	Médicament (s) associé(s)	Nature du risque	Conduite à tenir
Ciclosporine ou tacrolimus	Les diurétiques, les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, l'association *sacubitril + valsartan*, les gliflozines,	**Addition d'effets néphrotoxiques**	L'emploi des diurétiques, des AINS, des IEC, des sartans ou de l'*aliskirène* risque d'altérer la fonction rénale. Ils justifient une surveillance de la fonction rénale en eux-mêmes et encore plus particulièrement quand ils sont associés avec un autre médicament néphrotoxique.
	Les médicaments qui augmentent la pression artérielle, selon divers mécanismes: ––les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les coxibs et l'*aspirine* à forte dose, les corticoïdes, le *tétracosactide* entraînent une rétention d'eau et de sodium. D'autre part, les AINS s'opposent aux prostaglandines, qui ont des effets vasodilatateurs; ––les contraceptifs estroprogestatifs provoquent chez la majorité des femmes une discrète élévation de la pression artérielle qui régresse après l'arrêt de la prise de l'estroprogestatif; ––des antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine tels que la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine* ; ––des amphétaminiques tels que la *bupropione* (alias *amfébutamone*), le *méthylphénidate* ; la *phentermine*, pour mémoire la *sibutramine* ;	**Addition d'effets hypertenseurs**	

	--un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ; --un anxiolytique : la *buspirone* ; --les antidépresseurs Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ; --un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ; --les époétines ; • Les médicaments vasoconstricteurs Les médicaments qui exposent à une rétention d'eau et de sodium		
	les androgènes ; certains antiestrogènes tels que le *tamoxifène*, le *torémifène*, le *fulvestrant* ; les contraceptifs estroprogestatifs ; les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ; les agonistes de la gonadoréline ; --des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*alitrétinoïne*; --des antitumoraux: le *bexarotène*, le *mitotane*, la *capécitabine*, le *temsirolimus* ; --l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ; --des immunodépresseurs tels que la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les corticoïdes, le *tocilizumab* ; --un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ; --des antirétroviraux: les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la	**Addition d'effets hyperlipidémiants**	Quand l'association paraît justifiée, il vaut mieux en informer le patient et surveiller les lipides.

	transcriptase inverse du HIV, les inhibiteurs de la protéase du HIV ; --un antifongique : le *fluconazole* ; --des neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques tels que l'*olanzapine* ; --des hypoglycémiants : pour mémoire la *pioglitazone*, la *rosiglitazone*.		
	les corticoïdes et le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ; --les neuroleptiques.	**Addition d'effets hyperglycémiants**	
	Les médicaments hyperkaliémiants: --les sels de potassium ; --les diurétiques hyperkaliémiants: l'*amiloride*, la *spironolactone*, l'*éplérénone*, la *canrénone*, le *triamtérène* ; --les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ; les antagonistes de l'angiotensine II alias sartans ; l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine ; --la *digoxine*, en cas de surdose surtout ; --des immunodépresseurs: la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, les *immunoglobulines antilymphocytes*, le *bélatacept* ; --les héparines ; --les époétines ; --les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; --un progestatif : la *drospirénone* ;	**Addition d'effets hyperkaliémiants**	Mieux vaut analyser au cas par cas les bénéfices attendus de ces médicaments et informer les patients des risques en particulier pour les sels de potassium facilement accessibles.

	--un antibiotique: le *triméthoprime* ; --un antiparasitaire: la *pentamidine* ; --certains médicaments contenant du potassium dans les excipients, notamment les formes effervescentes. Par exemple, Transilane° poudre pour suspension buvable, un laxatif de lest à base de *psyllium*, contient 272 mg de potassium par sachet ; un comprimé effervescent de Veinobiase°, un "veinotonique", contient 391 mg de potassium soit 10 mmol ;		
	Les médicaments hyperuricémiants: --les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ; --un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ; --un hypotenseur Inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ; --la vitamine B3, alias vitamine PP : l'*acide nicotinique* ; --les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide*; le *triamtérène* ; --un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ; --l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ; --des antituberculeux: l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;	**Addition d'effets hyperuricémiants**	

	--des antirétroviraux: le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ; --un antifongique: l'*amphotéricine B* ; --un chélateur : l'*acide édétique* ; --un hyperglycémiant: le *diazoxide* ; --des immunodépresseurs: la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ; --les enzymes pancréatiques ; --l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ; --un bronchodilatateur: la *théophylline* ; --un antiparkinsonien: la *lévodopa* ;		
	Les médicaments qui exposent à des atteintes musculaires: les médicaments qui exposent à des rhabdomyolyses (c'est-à- dire à des destructions des cellules musculaires), ou à des myopathies, ou à des crampes, ou qui bloquent la plaque neuromusculaire, où l'influx nerveux stimule le muscle. Certains médicaments se trouvent dans plusieurs de ces groupes.	**Addition d'effets indésirables musculaires**	
	Les médicaments qui exposent à des neuropathies périphériques: --des cytotoxiques dérivés du platine : le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ; --des cytotoxiques taxanes : le *docétaxel*, le *paclitaxel*, le *cabazitaxel* ; --des cytotoxiques vinca-alcaloïdes tels que la *vincristine*, la *vinflunine*, la *vindésine*, la *vinorelbine* ; --d'autres antitumoraux: le *thalidomide*, le	**Addition de risques de neuropathie périphérique**	

	lénalidomide, le *pomalidomide*, le *bortézomib*, le *carfilzomib*, l'*éribuline* ; ––des anti-infectieux: la *dapsone*, la *nitrofurantoïne*, le *métronidazole*, la *pentamidine* ; ––l'*almitrine* ; Il en est de même avec l'alcool en prise chronique.		
	Les médicaments qui diminuent le seuil de convulsion sont principalement des psychotropes. D'autres médicaments qui ont des effets indésirables neurologiques centraux sont impliqués aussi. Un sevrage brusque de benzodiazépine expose à des convulsions. L'alcool abaisse le seuil de convulsion, de même que son sevrage brusque.	**Abaissement du seuil de convulsion**	
	Les médicaments qui exposent à des accroissements des gencives: ––des antiépileptiques: surtout la *phénytoïne*, plus rarement le *phénobarbital*, l'*acide valproïque*, la *vigabatrine*, l'*éthosuximide* ; ––des inhibiteurs calciques : la *nifédipine* mais aussi l'*amlodipine*, la *félodipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nitrendipine*, le *diltiazem*, le *vérapamil* ; ––des immunodépresseurs: surtout la *ciclosporine*, plus rarement le *tacrolimus*, l'*acide mycophénolique*;	**Addition de risques d'hyperplasie gingivale**	

	Les médicaments qui causent des éruptions acnéiformes ou aggravent des acnés : --des androgènes (tels que la *testostérone*, le *danazol*, la *prastérone* (alias *déhydroépiandrostérone* ou DHEA), --des progestatifs ayant des propriétés androgéniques (tels que la *noréthistérone*, le *lévonorgestrel*, le *lynestrénol*, le *diénogest*, le *norgestrel*) ; --les corticoïdes par voie orale, cutanée ou inhalée, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ; --des antitumoraux anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) : le *gefitinib*, l'*erlotinib*, le *cétuximab*, le *panitumumab* ; --un cytotoxique : la *dactinomycine* ; --des antitumoraux Inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti- VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment le *sorafénib* ; --un autre antitumoral : le *dasatinib* ; --des neuropsychotropes : le *lithium*, certains antiépileptiques tels que la *phénytoïne*, les barbituriques et plus rarement l'*acide valproïque* ; --certains immunodépresseurs : fréquemment le	**Addition de risques d'éruption acnéiforme**	

	tacrolimus, l'*acide mycophénolique*, le *sirolimus* et l'*évérolimus* ; --des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne* avec des cas d'acné fulminans, une forme grave d'acné, l'*adapalène* ou le *tazarotène* surtout au début du traitement ; --un antidépresseur : la *tianeptine* ;		
	Les médicaments qui ont un effet immunodépresseur: --les antitumoraux cytotoxiques; --d'autres antitumoraux: le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide* ; --des immunodépresseurs utilisés contre les rejets de greffe : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*azathioprine*, l'*acide* *mycophénolique*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les *immunoglobulines* *antilymphocytes*, le *basiliximab*, le *daclizumab*, le *bélatacept*, le *muromonab-CD3* ; --les corticoïdes ; --des immunodépresseurs inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 4 : le *roflumilast*, l'*aprémilast* ; --un médicament utilisé dans la fibrose pulmonaire : la *pirfénidone* ; --les anti-TNFalpha: l'*étanercept*, l'*infliximab*, l'*adalimumab*, le *golimumab*, le *certolizumab*; --d'autres antirhumatismaux ou médicaments du psoriasis : le	**addition de risques d'infection et de cancer**	

	léflunomide, l'*anakinra*, le *méthotrexate*, l'*abatacept*, le *rituximab*, le *tocilizumab*, le *sécukinumab*, l'*ustékinumab* ; --des immunodépresseurs utilisés dans la sclérose en plaques : le *fingolimod*, le *tériflunomide*, le *natalizumab* ; --un immunodépresseur utilisé dans les colites inflammatoires : le *védolizumab* ; --un immunodépresseur utilisé dans le lupus érythémateux disséminé : le *bélimumab* ; --un immunodépresseur utilisé dans le syndrome hémolytique et urémique: l'*éculizumab* ; --des anticorps anti-interleukine 1 : le *canakinumab* et le *rilonacept* ; --un anticorps anti- interleukine 6 : le *siltuximab* ; D'autres médicaments ont un effet immunodépresseur Moins intense : --un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ; --des hypoglycémiants : la *sitagliptine*, la *vildagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine*, avec lesquelles des augmentations d'infections sont apparues dans les essais cliniques ; --les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; --des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique: l'*hydroxychloroquine*,		

	la *chloroquine*; Les médicaments qui exposent à des agranulocytoses, exposent par ce mécanisme à une immunodépression.		
Ciclosporine	**Quinolones**	**toxicité rénale de la ciclosporine augmentée**	
	Colchicine	**toxicité médullaire et musculaire**	

Annexe III

SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE
Pr. H.TOUMI

FICHE DE SUIVI DE LA CICLOSPORINE

N° d'enregistrement :.....

Service demandeur : .....
Nom du médecin : ..... Tel : .....

Patient

Nom & Prénom :.....
Date de naissance :..... Poids :..... Taille :.....
Adresse :..... Tel : .....

Traité pour : ☐ Transplantation : ..... faite le : ...../...../.....
☐ Autres pathologies :.....
Début de la maladie :.....

Ciclosporine

Posologie journalière :..... Rythme d'administration : .....
Début du traitement : Le ...../...../.....
Dernière modification de la posologie : Le ...../...../.....
Raisons de la modification :.....
Dernière prise de ciclosporine : Le ...../...../..... À (heure) : .....
Fourchette visée :.....

Examen Clinique

Etat clinique :.....
.....
Pathologies associées:.....
.....

Examens Biologiques (Date du bilan :...../...../.....)

Urée sanguine :	TGO/ TGP : ...../.....	Glycémie : .....
Créatine sérique :	TG:	Globules rouges: .....
Uricémie :	Cholestérol :.....	Globules blancs: .....
Protidémie :.....	Gamma-GT :.....	Plaquettes :.....
Albuminémie :.....	Bilirubinémie :.....	Hémoglobine : .....
Protéinurie :..... ou (traces, +, ++, +++)	LDH :.....	Hématocrite :.....
Ionogramme :.....	PAL :.....	TP/Facteurs de coagulation :.....

Autres : .....
.....

Raison de la Demande du Dosage

☐ *Manque d'efficacité ;* ☐ *Risque de toxicité ;* ☐ *Contrôle ;*

☐ *Risque de rejet ;* ☐ *Rejet.*

Prélèvement (sang total, EDTA)

prélèvement effectué : *Le :...../...../.....* À (*heure*)……..

Traitement Associé

Médicaments Associés	Posologie journalière	Rythme d'Administration

NB : si femme sous contraception, précisez sa nature

……
……

Effets indésirables :……
……
……
……

Fait le ……../……../……

Signature du médecin

Annexe IV

SERVICE DE PHARMACOVIGILANCE
Pr. H.TOUMI

FICHE DE SUIVI DU TACROLIMUS

N° d'enregistrement :.....

Service demandeur : .....
Nom du médecin : ..... Tel : .....

Patient

Nom & Prénom :.....
Date de naissance :..... Poids :..... Taille :.....
Adresse :..... Tel : .....

Traité pour : ☐ Transplantation : ..... faite le : ...../...../.....
☐ Autres pathologies :.....
Début de la maladie :.....

Tacrolimus

Posologie journalière :..... Rythme d'administration : .....
Début du traitement : Le ...../ ...../.....
Dernière modification de la posologie : Le ...../ ...../.....
Raisons de la modification :.....
Dernière prise du Tacrolimus : Le ...../ ...../..... À (heure) : .....
Fourchette visée :.....

Examen Clinique

Etat clinique :.....
.....
Pathologies associées:.....
.....

Examens Biologiques (Date du bilan :...../...../.....)

Urée sanguine :	TGO/ TGP : ...../.....	Glycémie : .....
Créatine sérique :	TG:	Globules rouges: .....
Uricémie :	Cholestérol :.....	Globules blancs: .....
Protidémie :.....	Gamma-GT :.....	Plaquettes :.....
Albuminémie :.....	Bilirubinémie :.....	Hémoglobine : .....
Protéinurie :..... ou (traces, +, ++, +++)	LDH :.....	Hématocrite :.....
Ionogramme :.....	PAL :.....	TP/Facteurs de coagulation :.....

Autres : .....
.....

Raison de la Demande du Dosage

☐ *Manque d'efficacité ;* ☐ *Risque de toxicité ;* ☐ *Contrôle ;*

☐ *Risque de rejet ;* ☐ *Rejet.*

Prélèvement (sang total, EDTA)

prélèvement effectué : *Le :...../...../.....* À (*heure*)……..

Traitement Associé

Médicaments Associés	Posologie journalière	Rythme d'Administration

NB : si femme sous contraception, précisez sa nature

……
……

Effets indésirables :……
……
……
……

Fait le ……../……../……

Signature du médecin

Résumé

Plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs sont actuellement disponibles dont les inhibiteurs de la calcineurine. Ces derniers composés de la ciclosporine et du tacrolimus, sont largement utilisés en transplantation rénale ; leur usage est associé à l'apparition d'effets secondaires tels la néphrotoxicite, l'hypertension artérielle ou le diabète pouvant compromettre la survie du greffon.

Les inhibiteurs de la calcineurine ont un index thérapeutique étroit et exposent à une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle importante justifiant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Ils sont substrats du cytochrome P450 (CYP) en particulier les CYP3A4 et CYP3A5 ainsi que la glycoprotéine P (P-gp « Permeability-GlycoProtein»). Une partie de la variabilité observée avec les inhibiteurs de la calcineurine est attribuée à des polymorphismes des gènes codant pour ces protéines de métabolisme et de transport.

Le principal objectif de ce travail était de déterminer le polymorphisme génétique des gènes *CYP3A5* et *ABCB1* des patients traités par les inhibiteurs de la calcineurine puis de rechercher l'influence de ces variants génétiques sur la cinétique de ces médicaments.

Dans un premier temps l'intérêt et les limites du STP ont été évalués ; puis le profil génétique de 89 patients transplantés rénaux relatifs aux polymorphismes *6986A>G* et *3435C>T* affectant respectivement les gènes *CYP3A5* et *ABCB1* a été établi.

Le polymorphisme génétique concernant le gène *CYP3A5* a montré que dans la population étudiée, 89,1% des patients sont expresseurs de l'enzyme CYP3A5 avec une hétérozygotie AG concernant le variant *6986A>G* de ce gène (ou allèle *CYP3A5*1/*3*). La répartition du génotype *ABCB1 3435C>T* a montré une prédominance du génotype CC sur le même échantillon de patients.

Une association entre C0/D et polymorphisme *CYP3A5* a été retrouvée à 1 semaine et 3 mois post-greffe. Les patients de génotype *CYP3A5*1/*3* exprimaient des doses de tacrolimus plus élevés que leurs homologues homozygotes *CYP3A5*3/*3*. Qu'il s'agisse de tacrolimus ou de ciclosporine, les patients de génotype CT avaient des C0/D plus élevés contrairement à ceux présentant le génotype CC ou TT.

L'analyse des clairances (MDRD) en fonction du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* a montré que les patients de génotype CT avaient des clairances en dessous du seuil optimal durant les 6 premiers mois suivant la greffe rénale avec une différence significative à 1 semaine et 6 mois. La même observation a été constatée avec le groupe de patients de génotype CT traités au tacrolimus à 3mois. Ceci laisse supposer que dans la population explorée, le génotype CT serait responsable d'une accumulation toxique de la ciclosporine ou du tacrolimus au niveau rénal.

Cette étude a confirmé qu'une connaissance préalable du profil génétique pourrait contribuer à mieux rationaliser la posologie et par conséquent éviter les effets secondaires qui sont souvent dose dépendant. L'exploration génétique pourrait contribuer en synergie avec le STP à optimiser le traitement aux anticalcineurines.

Mots clés : Inhibiteurs de la calcineurine, Tacrolimus, Ciclosporine, Pharmacogénétique, *CYP 3A5*, *ABCB1*.

Summary

Several classes of immunosuppressive drugs are currently available including calcineurin inhibitors. These latter compound of ciclosporin and tacrolimus, are widely used in kidney transplantation; their use is associated with the appearance of side effects such as nephrotoxicity, high blood pressure or diabetes that can compromise the survival of the graft.

Calcineurin inhibitors have a narrow therapeutic index and exhibit a significant inter-individual and intra-individual variability justifying the therapeutic drug monitoring (TDM). They are substrates for cytochrome P450 (CYP), in particular CYP3A4 and CYP3A5, as well as P-glycoprotein (Permeability glycoprotein). Part of the variability observed with calcineurin inhibitors is attributed to polymorphisms of the genes encoding these metabolism and transport proteins.

The main objective of this work was to determine the genetic polymorphism of *CYP3A5* and *ABCB1* genes of patients treated with calcineurin inhibitors and to investigate the influence of these genetic variants on the kinetics of these drugs.

Firstly the interest and the limits of the TDM were evaluated; then the genetic profile of 89 kidney transplant patients for the *6986A> G* and *3435C> T* polymorphisms affecting respectively the *CYP3A5* and *ABCB1* genes was established.

The genetic polymorphism concerning the *CYP3A5* gene has shown that in the study population, 89.1% of patients are expressors of the CYP3A5 enzyme with AG heterozygosity for variant *6986A> G* of this gene (or allele *CYP3A5 *1/*3*). The distribution of the *ABCB1 3435C> T* genotype showed a predominance of the CC genotype on the same sample of patients.

An association between C0 / D and *CYP3A5* polymorphism was found at 1 week and 3 months post-transplant. Patients with *CYP3A5 *1 /*3* genotype expressed higher doses of tacrolimus than their homozygous *CYP3A5 *3 /*3* counterparts. Whether tacrolimus or ciclosporin, CT genotype patients had higher C0 / D than those with the CC or TT genotype.

Clearance analysis (MDRD) based on the *ABCB1 3435C> T* polymorphism showed that patients with CT genotype had clearance below the optimal threshold during the first 6 months following the kidney transplant with a significant difference at 1 week and 6 months. The same observation was observed with the group of CT genotype patients treated with tacrolimus at 3 months; This suggests that in the population explored, the CT genotype would be responsible for toxic accumulation of ciclosporin or tacrolimus at the kidney level.

This study confirmed that prior knowledge of the genetic profile could help to better rationalize the dosage and therefore avoid sides effects that are often dose-dependent. Genetic exploration could synergistically contribute to the TDM in optimizing anticalcineurin treatment.

Key words: Calcineurin inhibitors, Tacrolimus, Ciclosporin, Pharmacogenetics, *CYP3A5*, *ABCB1*.

ملخص

عدة فئات من الأدوية المثبطة للمناعة متوفرة حاليا بما في ذلك مثبطات الكالسينيورين. هذه الأخيرة تتكون من سيكلوسبورين و تاكروليموس. تستخدم على نطاق واسع في زرع الكلى، إستعمالها قد يؤدي إلى ظهور آثار جانبية مثل التسمم الكلوي ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري ما قد يهدد استمرارية العضو المزروع.

مثبطات الكالسينيورين لها مؤشر علاجي ضيق وتعرض لتغيرات كبيرة بين الأفراد وداخل الفرد ما يبرر المراقبة العلاجية الدوائية. هم ركائز السيتوكروم (سيب) ب 450، خصوصا سيب 4أ3 وسيب 5أ3، وكذلك ب كاليكوبروتين (كاليكوبروتين الاندفف). يرجع جزء من التغير الملحوظ مع مثبطات الكالسينيرين إلى تعدد أشكال الجينات التي تشفر هذه الإنزيمات وبروتينات النقل.

كان الهدف الرئيسي من هذا العمل تحديد تعدد الأشكال الوراثي للجين (سيب 5أ3) و (اب س ب1) للمرضى الذين عولجوا بمثبطات الكالسينيورين، ثم دراسة تأثير هذه المتغيرات الجينية على حركية هذه الأدوية.

في البداية تم تقييم فائدة وحدود المراقبة العلاجية الدوائية؛ ثم تم التعريف الجيني ل 89 مرضى الزرع الكلوي المتعلق بتعدد الأشكال الجينية (6986 ا>ج) و(343س>ت) التي تؤثر على التوالي على جينات (سيب 5أ3) و (اب س ب1).

أظهر تعدد الأشكال الجيني المتعلق بالجين سيب 5أ3 أنه في المجموعة المدروسة، 89.1٪ من المرضى يعتبرون مظهرين إنزيم (سيب 5أ3) مع تغاير الزيجوت اج بخصوص البديل (6986 ا>ج) لهذا الجين أو الأليل (سيب3أ5 *1/*3) . اظهر التوزيع الوراثي (اب س ب1 343س>ت) غلبة النمط الجيني س س على نفس العينة من المرضى.

تم العثور على وجود علاقة بين التركيز 0/ الجرعة و تعدد الأشكال الجينية (سيب 5أ3) في 1 أسبوع و 3 أشهر بعد الزرع. مرضى النمط الجيني سيب3أ5 *1/*3 اظهروا تراكيز اعلى من نظرائهم متماثل سيب3أ5 *3/*3 سواء تاكروليموس أو السيكلوسبورين ، وكان لمرضى النمط الجيني س ت التركيز 0/ الجرعة أعلى خلافا لأولئك الذين لديهم النمط الجيني س س او ت ت

أظهر تحليل الإزالة وفقا لتعدد الأشكال النمط الجيني (اب س ب1 343س>ت) ان مرضى النمط الجيني س ت لديهم الازالة أقل من العتبة المثلى خلال الأشهر 6 الأولى بعد زرع الكلى مع وجود اختلاف كبير في الأسبوع الأول و الشهر 6 . لوحظ نفس الشئ مع مجموعة من المرضى النمط الجيني س ت المتعالجين بتاكروليموس في 3 الأشهر الأولى. هذا يجعلنا نفترض أنه في المجموعة المدروسة، النمط الوراثي س ت يمكن ا ن يكون مسؤولا عن تراكم سموم سيكلوسبورين او تاكروليموس على مستوى الكلى.

أكدت هذه الدراسة أن المعرفة المسبقة للتشكيل الوراثي يمكن أن تساعد في ترشيد الجرعة بشكل أفضل وبالتالي تجنب الآثار الجانبية التي غالبا ما تكون متعلقة بالجرعة. الاستكشاف الوراثي يمكن أن يساهم بشكل متكامل مع المراقبة العلاجية الدوائية لتحسين العلاج بمثبطات الكالسينيورين.

الكلمات الرئيسية: مثبطات الكالسينيورين، سيكلوسبورين ، تاكروليموس، علم الوراثة الدوائي، سيب 5أ3 ،اب س ب 1