

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS

Comparaison de deux méthodes immunologiques

Présenté par :

GUENDOZ Abdou
MOUILAH Mohammed Amin

Soutenu le 05/06/2014

Le Jury

Président :

Dr. A. BABA-AHMED

Professeur en Biophysique

Membres :

Dr. L. KARA HADJ SAFI

Dr. M. GHARBI

Dr. F. ADDA

Maitre de conférence A en Néphrologie

Maitre assistante en Pharmacologie

Maitre assistante en Hémobiologie

Encadreur

Dr. N. ABOUREJAL

Maitre assistante en Toxicologie

Co-encadreur:

Dr. S. MASSEN

Assistante en Toxicologie

Dédicaces

*Dieu merci pour nous avoir donné la force
d'accomplir ce modeste travail que nous dédions à nos
très chers parents qui nous ont soutenu tout au long de
ces années d'étude et qui n'ont jamais cessé de nous
soutenir dans l'effort et la persévérance, en témoignage
de notre amour et de notre reconnaissance*

Nos parents

*Puisse dieu vous donner longue vie et bonne santé pour
veiller sur nous*

Remerciements

Nous remercions vivement

Dr .N. ABOUREDJAL , maitre assistante en Toxicologie, pour son accueil cordial, son encadrement, sa grande disponibilité ainsi que pour ses nombreux conseils aussi bien pratiques que scientifiques tout au long de ce projet et surtout pour son talent de responsable qui nous a beaucoup influencé et impressionné pour la vie.

Nos remerciements s'adressent également au Dr. S. MASSEN, assistante en Toxicologie qui a supervisé chaleureusement et efficacement ce travail, ainsi pour son excellent aide scientifique dans la réalisation de ce travail.

Au Dr. A. BABA-AHMED, professeur en Biophysique, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire. Soyez assuré de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

Mes dames les jurys : Dr. L.KARA maitre de conférences A en Néphrologie, Dr. M.GHARBI maitre assistante en Pharmacologie, Dr. F.ADDA maitre assistante en Hémobiologie, nous vous remercions d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de jury.

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

Le Dr. N. BERBER, professeur en Médecine Nucléaire, doyen de la faculté de médecine de Tlemcen et chef du service de médecine nucléaire au CHU Tlemcen.

Dr. S.M. MEGHELLI maitre assistant en Biophysique et responsable du laboratoire de médecine nucléaire, ainsi que toute l'équipe du service pour l'aide qu'ils ont

apporté dans l'exécution de ce mémoire, pour l'esprit de famille et l'atmosphère plus qu'agréable dans lequel on a travaillé.

Nous remercions également tout le personnel du service de Néphrologie CHU Tlemcen, plus particulièrement les résidents Dr. A. SETTAF et Dr. L. TABET. Merci pour votre aide, votre patience, vos conseils et votre disponibilité.

Nous remercions également Pr. REZK-KALLAH chef du service de Pharmacologie-Toxicologie CHU Oran ainsi que tout le personnel. Merci pour votre aide

A Monsieur F. BORSALI, merci pour son aide en statistique.

Nous remercions finalement nos chers parents, nos familles, nos amis, pour leur présence ainsi que leur soutien tout au long de ces années.

Nous faillerions à la tradition si nous n'exprimions pas ici notre profond respect envers ceux dont nous ne faisons pas mention ici, mais qui resteront dans notre mémoire.

INTRODUCTION

Actuellement, la transplantation rénale représente la meilleure alternative au traitement de l'insuffisance rénale terminale tant en terme de survie, de qualité de vie, que de coût pour la société. Cependant ces deux contraintes majeures sont d'une part, éviter les épisodes de rejet aigu du greffon ; d'autre part, limiter aux mieux les nombreux effets secondaires des drogues immunosuppressives. Bien que tous les épisodes de rejet ne soient pas de la même sévérité, le fait de développer un rejet aigu représente un facteur de risque majeur de perte du greffon rénal, soit par rejet incontrôlable, soit ultérieurement par rejet chronique.

Le risque de rejet aigu est le plus élevé pendant les 3 premiers mois après la greffe ; il est maximal durant le premier mois, peut-être parce que l'inflammation consécutive à l'ischémie du greffon augmente son pouvoir immunogénique.

C'est pour ça Le traitement immunosuppresseur, en transplantation rénale, a pour but de prévenir ces épisodes de rejet en inhibant la fonction des lymphocytes T et B. Les épisodes de rejet aigu prédisposent au rejet chronique et à la perte du greffon au long cours. La dernière décennie a vu entrer dans l'arène clinique plusieurs nouveaux médicaments immunosuppresseurs qui ont permis de réduire l'incidence des rejets aigus.

Les inhibiteurs des calcineurines constituent, actuellement, la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur chez les patients transplantés rénaux.

Le tacrolimus appartient à cette classe thérapeutique. Cependant, afin d'obtenir une immunosuppression adéquate et d'éviter la survenue des effets secondaires graves, consécutifs à une trop forte exposition, notamment la néphrotoxicité, et la survenue d'un rejet aigu témoignant d'une trop faible immunosuppression. L'utilisation de ce médicament à marge thérapeutique étroite nécessite une surveillance régulière des taux sanguins. Cette surveillance se justifie également par la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique.

En effet, si dans la plupart des cas les propriétés galéniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament permettent une administration de posologies moyennes applicables en toute sécurité à la majorité des patients, certaines situations nécessitent de fournir au clinicien les outils permettant d'individualiser la stratégie thérapeutique, afin d'optimiser le bénéfice et de réduire le risque.

L'application de la pharmacologie à l'adaptation et à la surveillance du traitement immunosuppresseur s'appelle le suivi thérapeutique pharmacologique. Il a pour objet de préciser pour un patient donné quelle est la posologie la plus adaptée pour être dans la zone thérapeutique et si possible, de prédire pour un patient donné la dose la plus adéquate.

Donc Le monitoring thérapeutique des immunosuppresseurs est un outil essentiel dans la prise en charge des patients après transplantation d'organes. Différents types de techniques immunologiques sont disponibles pour le dosage sanguin de tacrolimus.

Depuis 2007, le STP de tacrolimus était assuré, pour les patients greffés du CHU Tlemcen, par la collaboration avec le service de Pharmacologie-Toxicologie CHU-Oran où l'analyse était réalisée par la méthode EMIT.

Cette collaboration indispensable pour une prise en charge adéquate du transplanté expose toutefois les patients et les cliniciens au préjudice des analyses multicentriques à distance.

D'autre part la mise en place récente du dosage des immunosuppresseurs par méthode CMIA au service de médecine nucléaire CHU Tlemcen par des pharmaciens spécialistes devrait pallier à cet inconvénient. Mais avant d'envisager le transfert d'une méthode (EMIT) vers une autre CMIA celles-ci doivent être comparées sur des séries de dosages de manière à étudier leur concordance dans le rendu des résultats.

A cet effet, L'objectif principal à atteindre au terme de ce travail est d'optimiser la prise en charge des patients transplantés du CHU

Tlemcen et de rassurer les cliniciens néphrologues sur l'interchangeabilité des méthodes EMIT et CMIA pour le dosage du tacrolimus.

Ce présent mémoire s'articule autour de deux axes principaux :

Une revue de la littérature concernant la transplantation rénale, les traitements immunosuppresseurs ainsi que le monitoring thérapeutique de ces derniers.

Une étude pratique portant sur le suivi thérapeutique des greffés ainsi qu'une étude comparative entre les deux méthodes immunologiques.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	i
TABLE DES MATIERES.....	iv
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	1
CHAPITRE I : Généralités sur la transplantation rénale.....	2
A. Transplantation rénale.....	2
I. Histoire de la greffe rénale :.....	2
I.1 A l'échelle mondiale :.....	2
I.2 A l'échelle nationale :.....	3
II. Indication de la transplantation rénale :.....	4
III. Le rejet de greffe :.....	5
III.1 Rejet hyper aigu :.....	5
III.2 Rejet aigu :.....	5
III.3 Rejet chronique et néphropathie chronique du transplant :.....	5
IV. Le suivi thérapeutique d'un transplanté rénal :.....	6
IV.1 Durant les 3 premiers mois :.....	6
IV.2 Au delà du troisième mois :.....	6
B. Traitements immunosuppresseurs.....	13
I. Réponse immunitaire après transplantation :.....	13
II. Pharmacologie des immunosuppresseurs :.....	15
II.1 Mécanisme d'action :.....	16
II.1.1 Inhibiteurs de la calcineurine :.....	16
II.1.2 Inhibiteurs de la m-Tor :.....	16
II.1.3 Anti-métabolites :.....	16
II.1.4 Corticostéroïdes :.....	17
II.1.5 Anticorps polyclonaux et monoclonaux :.....	17

II.2	Pharmacocinétique des immunosuppresseurs :.....	18
II.2.1	Inhibiteurs de la calcineurine :.....	18
II.2.2	Inhibiteurs de la m-Tor :.....	18
II.2.3	Anti-métabolites :.....	20
III.	Toxicité des immunosuppresseurs :.....	21
III.1	Toxicité hématologique :.....	21
III.2	Troubles gastro-intestinaux :	21
III.3	Toxicité rénale :.....	22
III.4	Toxicités cutanées et des phanères :	22
III.5	Neurotoxicité :.....	22
III.6	Toxicité hépatique :.....	23
III.7	Troubles métaboliques :.....	23
III.8	L'hypertension artérielle :.....	23
IV.	Stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe :.....	24
	CHAPITRE II : Tacrolimus.....	26
I.	Généralités :.....	26
II.	Les propriétés physico-chimiques :.....	26
III.	Propriétés galéniques et formes posologiques du Tacrolimus:	27
III.1	Propriétés galéniques :.....	27
III.2	Formes posologiques, composition et conditionnement:	28
IV.	Pharmacocinétique :	29
IV.1	Absorption :.....	29
IV.2	Distribution :.....	29
IV.3	Métabolisme :	30
IV.4	Élimination :	31
IV.5	Facteurs de variation de la pharmacocinétique :.....	32
VI.5.1.	Âge :.....	32

VI.5.2. Insuffisance rénale :	32
VI.5.3. Insuffisance hépatique :	32
VI.5.4. Nourriture :	32
VI.5.5. Poids :	32
V. Pharmacodynamie :	32
VI. Posologie et mode d'administration :	33
VII. Surdosage :	34
VIII. Effets indésirables :	35
IX. Grossesse et allaitement :	44
IX.1 Grossesse :	44
IX.2 Allaitement :	44
IX.3 Fécondité :	44
X. Interactions médicamenteuses :	45
X.1 D'ordre pharmacocinétique :	45
X.1.1 Médicaments augmentant le taux du tacrolimus :	45
X.1.2 Médicaments diminuant le taux du tacrolimus :	49
X.2 D'ordre pharmacodynamique :	51
CHAPITRE III: Suivi thérapeutique pharmacologique	55
I. Généralités :	55
II. Tacrolimus et suivi thérapeutique :	56
II.1 Concentration résiduelle C_0 :	56
II.2 Aire sous la courbe AUC_{0-12} :	57
III. Processus du suivi thérapeutique pharmacologique :	58
III.1 Phase pré-analytique :	58
III.1.1 Recueil des informations :	58
III.1.2 Prélèvements :	59
III.1.3 Conservation :	60

III.2	Phase analytique :	60
III.2.1	Techniques immunologiques :	61
III.2.2	Méthodes chromatographiques :	67
PARTIE PRATIQUE.....		68
CHAPITRE I : Présentation de l'étude.....		69
I.	Objectifs :	69
II.	Matériel et méthode :	69
II.1	Type d'étude :	69
II.2	Recueil des informations :	69
II.3	Paramètres étudiés :	70
II.3.1	Paramètres biologiques d'effet :	70
II.3.2	Paramètres pharmacocinétiques :	72
II.4	Procédure analytique :	72
II.4.1	Modalités de Prélèvement :	72
II.4.2	Méthode analytique :	72
II.4.3	Protocole opératoire :	76
II.4.4	Performances du dosage :	79
II.4.5	Calibration :	80
II.4.6	Contrôle de qualité :	82
CHAPITRE II : Résultats.....		88
I.	Description de la population :	88
I.1	Caractéristiques générales :	88
I.1.1	Age :	89
I.1.2	Sexe :	89
I.1.3	Date de transplantation :	90
I.1.4	Lieu de transplantation :	90

I.1.5	Répartition des patients en fonction du lieu et de l'année de transplantation :.....	91
I.2	Caractéristiques clinico-biologiques :	91
I.2.1	Néphropathie causale :	91
I.2.2	Traitements :	91
I.2.3	Profil immunologique :.....	92
II.	Suivi thérapeutique :.....	93
II.1	Suivi thérapeutique biologique :.....	93
II.1.1	Surveillance de la fonction rénale :.....	94
II.1.2	Surveillance de la fonction hépatique :.....	97
II.1.3	Prévention du risque cardio-vasculaire :.....	99
II.1.4	Détection des anomalies hématologiques :.....	104
II.2	Suivi thérapeutique pharmacologique :.....	106
II.2.1	Distribution de la tacrolémie en fonction du délai post greffe :.....	106
II.2.2	Modalités d'atteinte des taux cibles :	107
II.2.3	Variations intra et inter individuelles :.....	108
II.3	Tests de corrélation.....	111
II.3.1	Corrélation Dose-tacrolémie :.....	111
II.3.2	Corrélation dose-DFG :.....	112
III.	Pathologies développées / traitements :.....	112
IV.	Interactions médicamenteuses :	113
V.	Comparaison des méthodes de dosage :	115
V.1	Diagramme de dispersion : Méthode de Passing et Bablok :.....	115
V.1.1	Méthode de Passing et Bablok :.....	115
V.2	Diagramme des différences : Méthode de Bland et Altman.....	116

CHAPITRE III : DISCUSSION.....	119
CONCLUSION	125
Bibliographie	127
ANNEXES	131
ANNEXE 1 :	131
ANNEXE 2 :	132
ANNEXE 3 :	133
ANNEXE 4 :	134

Liste des figures

Figure 1 : Evolution du nombre de greffés rénaux à Tlemcen depuis 2007.	4
Figure 2 : Sites d'action des immunosuppresseurs.	14
Figure 3: <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	26
Figure 4 : Formule chimique développée du tacrolimus.	27
Figure 5 : Principaux sites de métabolisation du tacrolimus.....	30
Figure 6: Mécanisme d'action du tacrolimus.....	33
Figure 7: Principe technique EMIT.	62
Figure 8 : Principe de la technique CEDIA.....	62
Figure 9 : Principe de la technique ELISA compétitive.	63
Figure 10 : Principe de la technique ACMIA.	64
Figure 11 : Principe du MEIA non compétitif.	64
Figure 12 : Principe du dosage immunologique CMIA.	73
Figure 13 : Appareil ARCHITECT i1000SR.	73
Figure 14 : Courbe de calibration pour le dosage du tacrolimus par CMIA.	82
Figure 15 : Exemple de constitution des contrôles de qualité externe.....	84
Figure 16 : Résultats généraux du contrôle de qualité externe.	85
Figure 17 : Résultats des laboratoires utilisant la technique CMIA.....	86
Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe.	89
Figure 19 : Répartition du nombre des greffés en fonction de la date de transplantation.	90
Figure 20 : Répartition du nombre des greffés en fonction du lieu de transplantation.....	90
Figure 21 : Compatibilité HLA des greffés.....	92
Figure 22 : Immunisation anti-CMV.	93
Figure 23 : Variation de la créatinémie en fonction du délai post greffe.....	94
Figure 24 : Variation du DFG en fonction du délai post greffe.	95
Figure 25 : Variation de l'urée en fonction du délai post greffe.....	96
Figure 26 : Variation de la TGO en fonction du délai post greffe.....	97
Figure 27 : Variation de la TGP en fonction du délai post greffe.	98
Figure 28 : Variation des triglycérides en fonction du délai post greffe.	99
Figure 29 : Variation du cholestérol en fonction du délai post greffe.	100
Figure 30 : Variation de la glycémie en fonction du délai post greffe.	101
Figure 31 : Variation de la pression systolique en fonction du délai post greffe.	102
Figure 32 : Variation du de la pression diastolique en fonction du délai post greffe.	103

Figure 33 : Variation de l'hémoglobine en fonction du délai post greffe.....	104
Figure 34 : Variation du nombre des plaquettes en fonction du délai post greffe.....	105
Figure 35 : Variation de la tacrolémie en fonction du délai post greffe.....	106
Figure 36 : Variations intra individuelle pour trois patients, chaque patient est sous la même posologie. Patient 1 : sous la posologie 18 mg, Patient 2 : sous la posologie 27 mg, Patient 3 : sous la posologie 26 mg.....	108
Figure 37 : Variations intra individuelle pour un patient à différentes posologies.	108
Figure 38 : Variations intra et inter-individuelles (Distribution des tacrolémies pour 12 patients sous posologies allant de 2 à 27 mg par jour).	110
Figure 39 : Variations intra et inter-individuelles (Coefficients de variations pour 12 patients sous une dose moyenne de 8,83 mg/jours).	110
Figure 40 : Corrélation entre la posologie et la tacrolémie.	111
Figure 41 : Corrélation entre la posologie et le DFG.	112
Figure 42 : Comparaison entre CMIA et EMIT, Régression de Passing et Bablok.	116
Figure 43 : Comparaison entre CMIA et EMIT, graphique des différences de Bland et Altman. Trait bleus : moyenne, traits discontinus bleu : moyenne \pm 1,96 écarts-types.	117
Figure 44 : Comparaison entre CMIA et EMIT; graphique des différences relatives de Bland et Altman.	118

Liste des tableaux

Tableau I : Quelques dates jalonnant la « greffe nature ».....	2
Tableau II : Quelques dates jalonnant la « greffe contre nature ».	3
Tableau III : Calendrier de suivi de l'adulte transplanté rénal au delà de 3 mois après transplantation.	7
Tableau IV: Immunosuppresseurs commercialisés.	15
Tableau V : Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs.	21
Tableau VI : Protocole d'immunosuppression.	25
Tableau VII : Propriétés galéniques du Tacrolimus.	27
Tableau VIII : Métabolites du tacrolimus.....	31
Tableau IX : Posologie recommandée du tacrolimus oral chez les transplantés du rein.	34
Tableau X: Effets indésirables du Tacrolimus par ordre de gravité.....	36
Tableau XI : Médicaments augmentant la concentration du tacrolimus.	45
Tableau XII : Médicaments diminuant la concentration du tacrolimus.....	49
Tableau XIII : Médicaments possédant une néphrotoxicité additive.	51
Tableau XIV : Médicaments possédant un risque infectieux.....	52
Tableau XV : Médicaments pouvant majorer l'hperkaliémie.	53
Tableau XVI : Médicaments majorant les risques d'immunosuppression excessive :	54
Tableau XVII: Recommandations pour les concentrations cibles (C ₀) de tacrolimus en ng/ml après transplantation rénale.	57
Tableau XVIII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP. .	59
Tableau XIX : Caractéristiques générales des différentes méthodes d'analyse.	66
Tableau XX: Pourcentages des réactivités croisés en fonction des métabolites.	79
Tableau XXI : Détails de la courbe de calibration.	81
Tableau XXII : Niveaux de concentrations des 3 contrôles.	82
Tableau XXIII : Contrôle qualité interne.	83
Tableau XXIV: Résumé des résultats du contrôle de qualité externe du tacrolimus.....	87
Tableau XXV : Caractéristiques générales des patients.....	88
Tableau XXVI: Répartition des patients en fonction de lieu et année de transplantation.	91
Tableau XXVII : Détermination de la néphropathie causale.....	91
Tableau XXVIII : Paramètres de distribution de la créatinémie (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=262).....	94

Tableau XXIX : Paramètres de distribution du DFG (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=262).....	95
Tableau XXX : Paramètres de distribution de l'urée sanguine (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=261).....	96
Tableau XXXI : Paramètres de distribution de la TGO (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=191).....	97
Tableau XXXII : Paramètres de distribution de la TGP (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=187).....	98
Tableau XXXIII : Paramètres de distribution des triglycérides (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=198).	99
Tableau XXXIV : Paramètres de distribution du cholestérol (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=209).	100
Tableau XXXV : Paramètres de distribution de la glycémie (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=220).	101
Tableau XXXVI : Paramètres de distribution la pression systolique (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=174)	102
Tableau XXXVII : Paramètres de distribution la pression diastolique (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=174.)	103
Tableau XXXVIII : Paramètres de distribution l'hémoglobine (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=184).	104
Tableau XXXIX : Paramètres de distribution des plaquettes (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=176).	105
Tableau XL : Paramètres de distribution de la tacrolémie (1 ^{er} quartile, médiane, 3 ^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=270).	106
Tableau XLI : Modalités d'atteinte des taux cibles.....	107
Tableau XLII: Variations inter individuelles chez deux patients se retrouvant dans un même délai post greffe (0-3 mois) et sous la même posologie.	109
Tableau XLIII : Variations inter individuelles chez deux patients se retrouvant dans un même délai post greffe (0-3 mois, 3-6 mois) et sous la même posologie.	109
Tableau XLIV : Variations inter individuelles chez deux patients recevant la même dose initiale.	109
Tableau XLV : Traitements des pathologies développées.	112
Tableau XLVI : Résultats de la comparaison des analyseurs selon la méthode de et Bablok pour le tacrolimus.....	116

Tableau XLVII : Résultats des tests de comparaisons CMIA/EMIT (pente de régression Passnig et Bablock ; Biais du diagramme Bland et Altman, coefficient de corrélation de Pearson).	122
Tableau XLVIII : Réactivité croisée (en %) des principaux métabolites pour les méthodes EMIT et CMIA.....	123

Liste des abréviations

6-MP: 6-mercaptopurine

Ac: Anti- corps

AcMPAG: Acyl-glucuronide de l'acide mycophénolique

ALAT: Alanine aminotransférase

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

ASAT : Aspartate aminotransférase

AT2: Angiotensine 2

ATC: Système de Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

ATG: Antithymocyte globulin

AUC: Area under curve

BCG: *Bacille de Calmette et Guérin*

CD : Cluster de différenciation

CMV: Cyto-mégalo virus

CsA: Ciclosporine A

CV: Coefficient de variation

CYP: Cytochrome P

D : Donneur

DTP : Vaccin contre la diphtérie le tétanos et la poliomyélite

EBV: *Epstein–Barr virus*

ECBU: Examen cytobactériologique des urines

ECG: Electrocardiographie

EDTA: Acide éthylène diamine tétraacétique

FKBP-12: FK binding protein

Gamma-GT: Gammaglutamyl-transférases

GST: Glutathion S-transférase

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire

HGPRT: Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA : Human leukocyte antigen

HNF : Héparines non fractionnées

HPLC: High-performance liquid chromatography

HTA: Hypertension artérielle

IATDMCT: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IL 2 : Interleukine 2

IMC: Indice de masse corporelle

IMPDH: Inosine monophosphate déshydrogénase

INF- γ : Interféron gamma

IRM: Imagerie par résonance magnétique

IRT: Insuffisance rénale terminale

IS: Immunosuppresseur

IV : intra veineux

LC-UV: Liquid chromatography- Ultraviolet

MDRD: Modification of diet in renal disease

MES: MorpholinoEthane Sulfonic Acid

MMF: Mycophénolate mofétil

MPA: Acide mycophénolique

MPAG: Conjugué 7-O-glucuronide de l'acide mycophénolique

m-TOR: Mammalian target of rapamycin

N-FAT: Nuclear factor of activated T-cells

PCR: Polymerase chain reaction

PM: Poids moléculaire

R : Receveur

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

TCR: T cell receptor

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

TPMT: Thiopurine-S-méthyltransférase

UDP: Uridine diphosphate

URL: Unités relatives de lumière

XO: Xanthine oxydase

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

A. Transplantation rénale

I. Histoire de la greffe rénale :

I.1 A l'échelle mondiale :

Son histoire débute avec notre siècle par l'essor de la chirurgie viscérale et surtout par l'avènement de la chirurgie vasculaire qui allait permettre à l'organe transplanté de retrouver vie par le branchement de ses vaisseaux sur ceux du receveur (KÜSS, 1996).

Plusieurs raisons avaient justifié le choix du rein sur le plan expérimental tant chez l'animal que chez l'homme (KÜSS, 1996):

- Sa dualité permettait l'ablation et la transplantation d'un rein, le rein restant assurant la survie.
- Son pédicule vasculaire bien isolé et d'un bon calibre propice aux anastomoses.
- Sa voie excrétrice facile à rétablir dans sa continuité.
- La surveillance de sa fonction par les examens de sang et d'urines.

Cette longue marche dans l'Aventure peut être scindée en deux étapes :

- celle d'une «greffe nature» faite à la suite de greffes tissulaires qui s'intègre dans la chirurgie expérimentale de l'animal ou de l'homme non modifié et se situe dans la première moitié du siècle (1902-1959) (voir tableau I) (KÜSS, 1996).

Tableau I : Quelques dates jalonnant la « greffe nature » (KÜSS, 1996).

Date	Chercheur	Evènement
1906	Mathieu Jaloubay	Tente de transplanter un rein de porc sur un homme. L'opération est un échec.
1936	Serguey Voronoy	Il réalise alors une transplantation de rein d'homme à homme : le donneur est une personne de 60 ans décédée et le receveur une jeune femme de 26 ans ; cette dernière décède.
1951	Richard Lawler	Greffe avec succès un rein d'un donneur décédé à une femme malade, elle survit pendant six mois.
1952-1964	Jean Dausset	La découverte du système HLA, une sorte de carte d'identité génétique de l'Homme. Il obtient le prix Nobel de Médecine en 1980. Cette découverte explique les rejets de greffe.
1954	Joseph Murray	Réalise à Brigham, la première transplantation réussie d'un organe venant d'un donneur vivant : il s'agit de la transplantation d'un rein entre vrais jumeaux.

- Celle de la «greffe contre-nature» (à partir de 1959) qui, enfreignant la loi de la spécificité individuelle, modifie l'homme dans sa structure biologique pour lui faire admettre un organe étranger susceptible de le maintenir en vie (voir tableau II) (KÜSS, 1996).

Tableau II : Quelques dates jalonnant la « greffe contre nature » (KÜSS, 1996).

Date	Chercheur	Evénement
1959	Damesheck Schwartz	Avait démontré les propriétés immunosuppressives d'un agent anticancéreux, la 6 Mercaptopurine.
1963	Thomas Starzl	A Washington, exposait l'efficacité de l'association Azathioprine et Cortisone, Cortisone dont l'efficacité à fortes doses avait été montrée contre le rejet par GOODWIN.
	Woodruff	L'avènement d'une immunosuppression biologique par le sérum anti-lymphocytaire trouvera une place à côté du couple Azathioprine Cortisone dans les protocoles de conditionnement.
1964	Küss Poisson	Prélever les reins sur des morts à cœur battant, maintenus en survie artificielle et respiration assistée (comas dépassés).
1966	Terasaki	Le cross-match est mis en pratique permettant d'éviter les rejets suraigus de la transplantation.

I.2 A l'échelle nationale :

C'est en Juin 1986 au C.H.U. Mustapha que les premières greffes rénales ont été réalisées avec des reins de donneurs vivants apparentés, et au C.H.U. Benbadis de Constantine en 1987 (BOUDEHANE, 1995).

Le Pr Rayane a signalé que seulement 1 000 greffes rénales ont été réalisées depuis 1986 pour des patients algériens souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale. Il a fait savoir que 600 greffes rénales ont été faites en Algérie depuis cette date, tandis que les 400 autres ont été réalisées à l'étranger (Salah, 2011).

À Tlemcen, c'est en Décembre 2007 que La première greffe rénale fût réalisée au CHU Tidjani Damerджи de Tlemcen, à partir d'un donneur vivant de la même fratrie. (Medjahdi, Décembre 2007). Depuis 2007 à ce jour, une vingtaine de transplantations rénales ont été réalisé sans complications au CHU de Tlemcen.

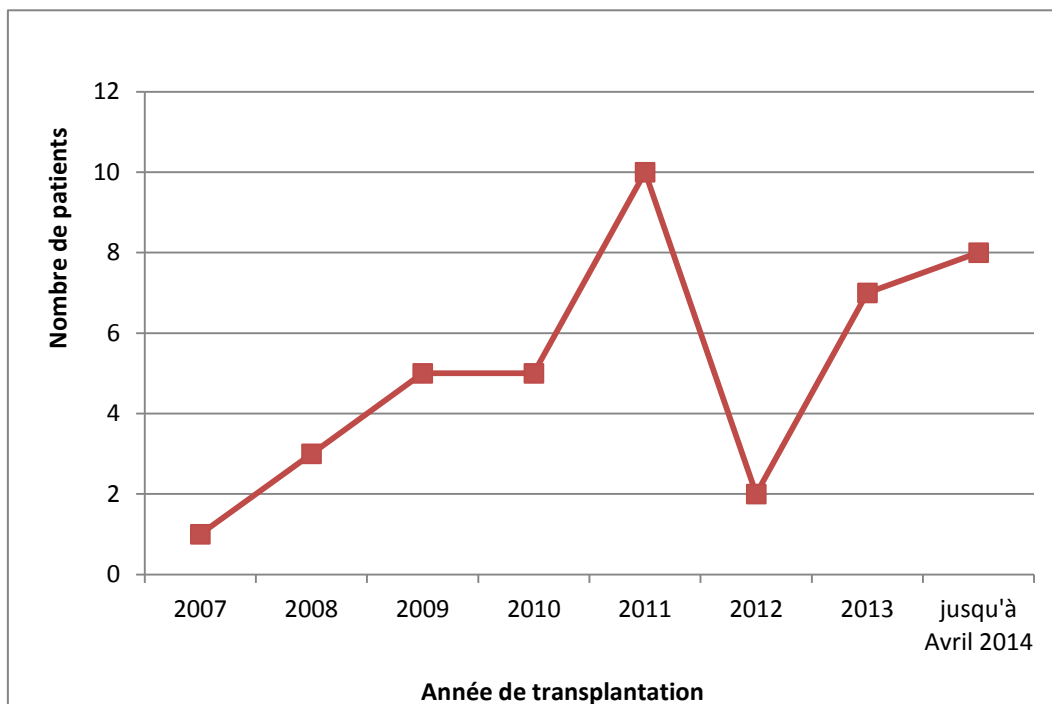


Figure 1 : Evolution du nombre de greffés rénaux à Tlemcen depuis 2007.

II. Indication de la transplantation rénale :

L'indication à une transplantation rénale est généralement posée lorsque qu'un patient atteint le stade d'insuffisance rénale terminale (Clairance < à 10ml/min), quelle qu'en soit la cause première, qu'il soit déjà en dialyse ou que celle-ci soit imminente, à condition que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'existe pas de contre-indication absolue.

L'étiologie causale de l'insuffisance rénale chronique est souvent une glomérulonéphrite mais les patients porteurs de : glomérulonéphrite chronique, polykystose rénale, néphropathie interstitielle chronique, néphro-angiosclérose, malformations de l'appareil urinaire, autres néphropathies héréditaires sont d'excellents candidats (Meier, Septembre 2011).

En général les patients susceptibles d'être transplantés bénéfissant déjà d'une hémodialyse ou dialyse péritonéale en attendant qu'un organe soit disponible en vue de réaliser l'opération (Meier, Septembre 2011).

Les greffons peuvent provenir de 2 types de donneurs différents (BAL, 2012) :

- Donneurs cadavériques : il s'agit d'un patient soit en état de mort encéphalique, soit après un arrêt cardiaque.
- Donneur vivant : c'est le donneur le plus fréquent, il s'agit d'un patient en excellente santé. Les donneurs vivants sont généralement des membres de la famille de la personne attendant la greffe.

III. Le rejet de greffe :

On peut schématiquement distinguer quatre types principaux de rejet classés selon leurs origines et leur ordre chronologique d'apparition :

III.1 Rejet hyper aigu : (Anglicheau, et al., 2007)

Le rejet hyper aigu survient très précocement dans les quelques minutes ou heures suivant le déclampage. Il est généralement diagnostiqué par l'absence de reprise de fonction du greffon associée à, lorsqu'il survient en per-opératoire, un aspect cyanotique et mou à sa palpation (soft blue kidney). Ce type d'accident immunologique précoce est devenu exceptionnel depuis la pratique systématique de cross matchs en pré-transplantation.

Il semble s'agir d'un rejet médié par des anticorps préformés cytotoxiques chez le receveur, anti-HLA de classe I (IgG) ou anti-ABO (anticorps du groupe sanguin IgM), produits en réponse à des transfusions, des grossesses ou des transplantations antérieures.

III.2 Rejet aigu : (BENKALI, 2008) (Hulin, 2008)

Le rejet aigu nécessite une immunisation et met plusieurs jours à apparaître. Il survient essentiellement dans les trois premiers mois avec un pic de fréquence au cours du premier mois. C'est un désordre inflammatoire systémique, dont plusieurs symptômes sont dus à la libération des cytokines. L'expression de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'INF- γ augmente le développement d'un infiltrat interstitiel typique. Quatre-vingt-dix pourcent des rejets aigus sont à médiation cellulaire et peuvent être traités facilement, en revanche, les rejets aigus à médiation humorale (rejets où les anticorps anti-greffon sont prédominants) sont beaucoup plus difficiles à traiter. Dans les rejets à médiation cellulaire, les lymphocytes CD8+ interviennent pour détruire les cellules du greffon. Ces cellules contiennent des granules cytolitiques qui libèrent le granzyme et les perforines qui causent des dommages membranaires et induisent l'apoptose des cellules du greffon.

III.3 Rejet chronique et néphropathie chronique du transplant : (Anglicheau, et al., 2007) (BENKALI, 2008) (Cindy, 2009)

Les biopsies systématiques des greffons ont montré que beaucoup de patients n'ayant ni altération de la fonction rénale ni augmentation de la protéinurie, présentent des lésions histologiques latentes. Il est donc préférable d'utiliser désormais le terme générique de néphropathie d'allogreffe et de réserver le terme de rejet aux seules lésions d'origine immunologique.

Les néphropathies chroniques sont caractérisées par un dysfonctionnement rénal progressif, accompagné de fibrose interstitielle chronique, d'atrophie tubulaire, d'occlusions vasculaires et de sclérose glomérulaire. Elles sont considérées maintenant comme étant les principales causes de perte des greffons rénaux.

IV. Le suivi thérapeutique d'un transplanté rénal :

IV.1 Durant les 3 premiers mois : (OLMER.M, 2007)

Durant les 3 premiers mois de la greffe les consultations sont très fréquentes, en moyenne 2 à 3 fois par semaine après la sortie de l'hôpital. Ce rythme de consultation est nécessaire pendant cette période car il existe un risque de rejet aigu et d'infections à germes opportunistes, dont le traitement doit être mis en œuvre le plus vite possible.

De plus la réception des médicaments qui peuvent être toxiques pour le greffon, comme la Cyclosporine (Sandimun®) et le Tacrolimus (Prograf®), c'est pourquoi leur taux dans le sang a besoin d'être contrôlé pour ajuster correctement leur posologie.

Le bilan de base du transplanté, pratiqué à chaque consultation, comporte au minimum un contrôle de la tension artérielle, une mesure de la fonction rénale, la recherche de protéines et de sang dans les urines, une numération sanguine, un dosage dans le sang des immunosuppresseurs (Cyclosporine, Tacrolimus, Rapamycine).

Le suivi, comporte en plus un bilan hépatique, un bilan lipidique, le contrôle des sérologies virales, hépatite B, hépatite C, HIV, la recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une anomalie des protéines du sang. Une échographie du greffon, de l'abdomen et une radiographie des poumons seront pratiquées à la demande. Le dépistage d'une éventuelle pathologie de la prostate chez l'homme comme le suivi gynécologique chez la femme sont souhaitables une ou deux fois par an.

Certains centres de transplantation font des biopsies régulières du transplant. En raison de la fréquence des cancers de la peau chez les transplantés, une consultation de dermatologie est recommandée ; il en est de même pour le suivi régulier des troubles cardio-vasculaires par un cardiologue.

Pendant chaque centre de transplantation a ses habitudes et le rythme des consultations peut être quelque peu différent, dans un sens ou dans l'autre.

IV.2 Au delà du troisième mois : (H.A.S, 2007)

Au delà du troisième mois post-greffe, les consultations peuvent s'espacer à la fréquence habituelle d'une consultation par mois jusqu'à la fin de la première année de greffe puis une consultation tous les deux à trois mois au delà de la première année.

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

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

Prévention du risque cardio-vasculaire			
- Pression artérielle. - Anomalies glucidiques : glycémie (à jeun). - Anomalies lipidiques : bilan lipidique. - Obésité : indice de masse corporelle (IMC).	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Suivi cardiologique (ECG, échocardiographie).	1 x / an		
- Homocystéinémie.	<i>Dosage non recommandé.</i>		
- Fistule artério-veineuse : surveillance de la fonction ventriculaire par échocardiographie.	1 x / an en cas de fistule artério-veineuse à débit élevé.		
Suivi de la polyglobulie ou de l'anémie			
- Hémogramme.	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Autres suivis biologiques			
- Uricémie.	1 x / an		
- Magnésémie.	En cas de symptômes cliniques ou biologiques évocateurs.		
Suivi carcinologique			
Lymphomes :			
- Chez les patients à risque : signes cliniques.	Au moins 1 x / 3 mois		1 x / an
- Chez les patients EBV séronégatifs receveurs d'un transplant EBV séropositif : réplication virale par PCR.	Au moins 1 x / 3 mois ou en cas de signes cliniques.		En cas de signes cliniques
Cancers cutanés : examen cutanéomuqueux.			
- Chez tous les patients.	Avant la transplantation, sinon dans les 6 mois d'après.		1 x / an
- En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome.	1 x / 3 mois		

- En présence de lésions pré malignes ou malignes.	1 x / 3 à 6 mois		
- Biopsie de lésion verruqueuse cutanée ou Muqueuse.	En cas de lésion à caractère inflammatoire.		
Cancers urologiques :			
- Tumeur rénale ou urothéliale : échographie du haut et bas appareil urinaire. tomодensitométrie, cystoscopie si examens précédents négatifs.	En cas d'hématurie macroscopique isolée.		
- Tumeur rénale : échographie des reins Natifs.	1 x / an		
Cancers des autres organes solides (prostate, côlon, seins, col de l'utérus).	Mêmes règles que pour la population générale.		
Suivi osseux			
- Ostéopénie et ostéoporose :			
- Mesure de la taille.	1 x / an		
- Interrogatoire : recherche des facteurs de risque de fracture.	1 x / an		
- Calcémie et phosphatémie	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
Dosage sérique de vitamine 25(OH) D3 et Parathormone.	À 3 mois	À 12 mois	1 x / an
- Examen densitométrique osseux.	Avant la transplantation et 6 mois après ; si ce dernier est normal, l'examen densitométrique est répété tous les 2 ans, sinon, ou en cas de corticothérapie à fortes doses, il est répété tous les ans.		
- Ostéonécrose : IRM du bassin.	Au moindre doute clinique.		

Suivi infectieux	
- Infection et maladie à cytomégalo­virus (CMV) :	
- Réplication virale.	En cas de signes cliniques et biologiques (fièvre, atteinte d'organe, leucopénie, cytol­yse hépatique, hypoxie, zona ou herpès extensif).
- Statut sérologique du patient et ré­plication virale.	En fonction des habitudes et selon les modalités définies par le centre de transplantation.
- Infection à parvovirus B19	<i>Pas de sérodiagnostic systématique.</i>
- Infection à papillomavirus : examen cutanéomuqueux.	1 x / an
- Infection à herpes virus humain 8 (HHV8) : examen cutanéomuqueux à la recherche d'une maladie de Kaposi chez les patients transplantés HHV8 séropositif.	1 x / an
- Infections à virus Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) : traitement et prophylaxie idem population générale, sauf : <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas de lésion extensive ou de localisation méningée d'une infection à HSV ou VZV. ○ Pour les patients transplantés séronégatifs pour le VZV et potentiellement à risque d'un contage. 	Traitement parentéral par aciclovir en urgence. Prophylaxie par valaciclovir <i>per os</i> (hors AMM).
- Pneumocystose : prophylaxie.	Prophylaxie par cotrimoxazole, ou en cas d'intolérance, par aérosols de pentamidine, pendant au moins 6 mois.

CHAPITRE I : Généralités sur la transplantation rénale

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

Suivi urologique et chirurgical			
- Bandelette urinaire, et ECBU si bandelette Positive.	1 x / 2 semaines	1 x / mois	1 x / 1 à 4 mois
- Recherche d'un obstacle de la voie urinaire ou d'une tumeur du transplant : échographie du transplant.	1 x / an		
- Recherche d'une sténose de l'artère rénale ou d'une obstruction de la voie urinaire : échographie Doppler du transplant.	En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'apparition d'une hypertension artérielle.		
- Recherche d'un reflux vésico-urétéral.	En présence de pyélonéphrites aiguës récidivantes.		
Suivi de la fonction sexuelle			
- Évaluation et prise en charge adaptées.	À la demande du patient.		
Contraception et grossesse			
- Contraception : - Contraception progestative. - Contraception oestroprogestative.	-La plus souvent proposée. -Peut être utilisée (mais rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique artériel et veineux).		
- Dispositifs intra-utérins.	-Généralement contre-indiqués.		
- Grossesse : information et prise en charge Adaptée.	Suivi obstétrical effectué en collaboration avec le médecin en charge du suivi de la transplantation.		
Suivi de la qualité de vie			
Éducation thérapeutique avec suivi multidisciplinaire.			

B. Traitements immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs constituent une classe des médicaments rattachés aux cytotoxiques anticancéreux en raison des propriétés iatrogènes exprimés par la plupart de ces molécules, en liaison avec leur mécanisme d'action antiprolifératif (Eliane.M, et al., 2004).

Ils sont largement utilisés dans les allogreffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques (1^{ère} intention) et comme traitement de fond dans un ensemble de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires chroniques (2^{ème} intention) (Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française, 2010-2011) (Thervet, et al., 1998).

Ces traitements ont trois effets majeurs, un effet thérapeutique direct, un immunodéficit induit conduisant à la survenue d'effets secondaires que sont les infections et les cancers, et leur toxicité propre comme, par exemple la néphrotoxicité des anticalcineurines (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

I. Réponse immunitaire après transplantation :

La principale complication de la greffe d'organe est le phénomène de rejet (SAADI, 2012). Il convient de rappeler brièvement les mécanismes du rejet de greffe afin de mieux situer l'action des différents traitements immunosuppresseurs utilisés (YAHIAOUI, 2011).

Le rejet d'allogreffe est un processus d'origine immunologique faisant principalement appel à la réponse immunitaire à médiation cellulaire mettant en jeu les lymphocytes T (YAHIAOUI, 2011). En pratique la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés bloquent la prolifération lymphocytaire en inhibant un des trois signaux de reconnaissance et d'activation et/ou la synthèse d'acides nucléiques (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

L'activation des lymphocytes T, déclenchée par la stimulation du récepteur T (TCR), induit un **premier signal (signal 1)** aboutissant à la synthèse de cytokines, en particulier d'interleukine- 2 (IL-2). Les molécules qui bloquent ce premier signal précoce, dépendant du calcium et induisant le passage de G0 en G1 du cycle cellulaire, sont **des inhibiteurs de transcription de cytokines** (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

L'activation nucléaire de ces facteurs dépend en grande partie d'un autre signal d'activation du lymphocyte T. Ce **second signal de co-stimulation**, indépendant du calcium, est induit en particulier par la liaison de molécules complémentaires, dites de co-stimulation, telles que respectivement les molécules CD40 et CD80/CD86 des cellules présentatrices et leurs récepteurs CD40L et CD28 sur les lymphocytes T.

Les molécules qui inhibent ce deuxième signal sont **des inhibiteurs de la co-stimulation** (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

Les cytokines synthétisées, en particulier l'IL-2, sous l'action conjointe de ces deux signaux se fixent de façon autocrine ou paracrine sur leur récepteur de haute affinité et transmettent un **troisième signal** de progression du cycle cellulaire de phase G1 en phase S. Les molécules qui inhibent ce troisième signal sont des **inhibiteurs de l'action des cytokines**. (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

La progression dans le cycle conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite une duplication et une synthèse d'acides nucléiques à partir de bases puriques et pyrimidiques. Les molécules qui inhibent cette synthèse d'acides nucléiques sont **des antiprolifératifs** et constituent le **quatrième niveau** d'action des immunosuppresseurs (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

Le traitement immunosuppresseur instaurer chez le patient greffé permet de limiter la réaction de rejet en agissant sur ces quatre niveaux signaux. Le schéma ci dessous permet de les visualiser (YAHIAOUI, 2011).

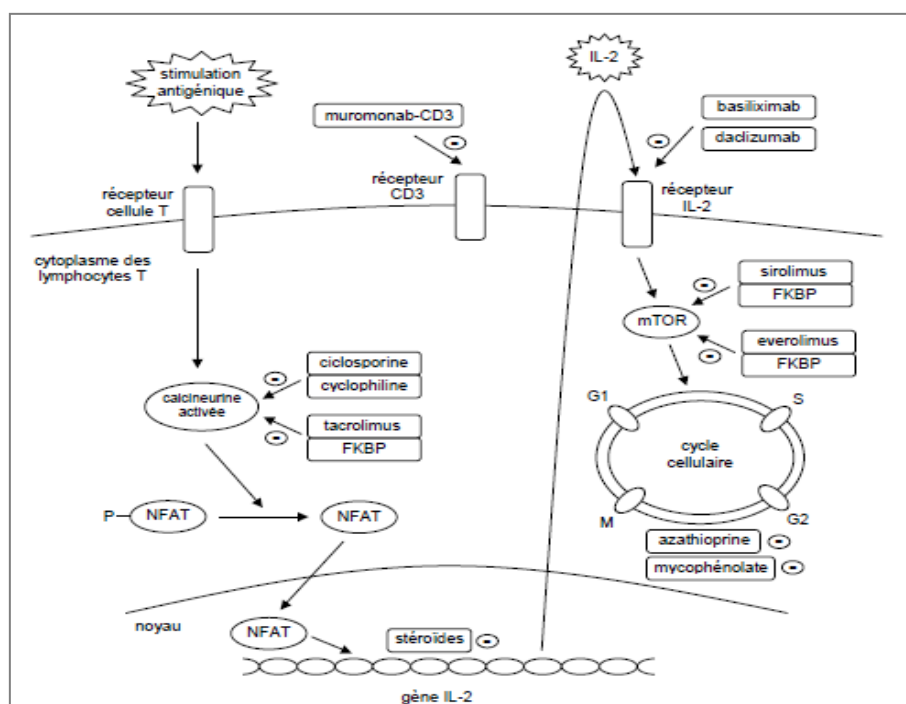


Figure 2 : Sites d'action des immunosuppresseurs (ANSERMOT, 2004).

II. Pharmacologie des immunosuppresseurs :

L'espérance de vie des patients après transplantation d'organes a nettement augmenté ces dernières décennies, non seulement en raison des progrès réalisés dans les techniques chirurgicales et dans les soins post-opératoires des patients, mais également suite au développement de nouveaux agents immunosuppresseurs résultant d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire (ANSERMOT, 2004) . Le tableau IV présente les différents médicaments immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de la transplantation d'organe.

Tableau IV: Immunosuppresseurs commercialisés (VIDAL, 2012) .

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

II.1 Mécanisme d'action :

II.1.1 Inhibiteurs de la calcineurine : (Guillaume, 2008)

Les anticalcineurines regroupent la ciclosporine et le tacrolimus dont le mécanisme d'action (Figure 2) commun conduit à inhiber la réponse lymphocytaire T faisant suite à une stimulation antigénique. La ciclosporine et le tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine : leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une immunophiline, la cyclophiline (pour la ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le tacrolimus). L'inhibition de la calcineurine par le complexe ciclosporine-cyclophiline ou tacrolimus-FKBP-12 entraîne une diminution de la production de lymphokines principalement l'IL2 par les lymphocytes, limitant ainsi la prolifération des lymphocytes T.

II.1.2 Inhibiteurs de la m-Tor : (Guillaume, 2008)

Le sirolimus et l'évérolimus appartiennent à la classe des rapamycines. Leur action (Figure 2) nécessite au préalable une liaison à une immunophiline, la FKBP 12. Ils agissent alors comme inhibiteurs du signal de prolifération en empêchant l'activation d'une kinase appelée m-Tor (mammalian target of rapamycin) dont l'activité est indispensable à la progression du cycle cellulaire des lymphocytes. Son inhibition entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux. Le résultat est une inhibition de l'activation lymphocytaire secondaire à la stimulation par l'IL2, à l'origine d'une immunosuppression.

II.1.3 Anti-métabolites : (ANSERMOT, 2004)

Le premier représentant de cette classe thérapeutique apparu vers la fin des années 1950 était la 6-mercaptopurine (6-MP). Cette molécule présentait une biodisponibilité assez faible avec une grande variabilité interindividuelle.

L'apparition de l'azathioprine, dérivé nitro-imidazolé de la 6-MP, en 1961, a permis de remédier à ces problèmes et a révolutionné la transplantation. Ce pré-médicament est rapidement converti en 6-MP puis en une série de métabolites intracellulaires dont les actions principales se situent au niveau du blocage de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et de la phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransférase qui sont des enzymes clé dans la synthèse *de novo* des bases puriques (Figure 2).

Certains métabolites agissent également par incorporation frauduleuse dans l'ADN. Il en résulte un effet cytostatique par blocage de la réplication de l'ADN ayant pour conséquence l'inhibition de nombreuses fonctions lymphocytaires.

Un nouvel agent anti-métabolite, le mycophénolate mofétil (MMF), a été commercialisé en 1995. Il s'agit d'un pré-médicament de l'acide mycophénolique (MPA), composé actif isolé à partir du *Penicillium glaucum*. Ce médicament agit par

inhibition non compétitive et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et de la guanylate synthétase, résultant en un blocage de la synthèse *de novo* de la guanine. Les lymphocytes B et T sont hautement dépendants de cet apport pour leur prolifération, tandis que d'autres cellules peuvent obtenir de la guanine à partir de voies de récupération. Il en découle une inhibition de la prolifération des lymphocytes ainsi que de leurs fonctions qui incluent la formation d'anticorps, l'adhésion cellulaire et la migration. Le MMF présente une meilleure sélectivité vis-à-vis des lymphocytes que l'azathioprine.

II.1.4 Corticostéroïdes : (ANSERMOT, 2004)

L'introduction des corticostéroïdes en tant que traitement immunosuppresseur dans les années 1960 a été un élément clé de la thérapie après transplantation d'organes. Les principaux représentants utilisés dans ce contexte sont la prednisone et la méthylprednisolone. Ces molécules agissent par une diminution de l'expression des gènes codant pour les cytokines, interrompant ainsi l'activation des lymphocytes T et l'atteinte tissulaire médiée par les macrophages (Figure 2). Les corticostéroïdes produisent également des effets anti-inflammatoires non spécifiques et des effets anti-adhésion pouvant contribuer à l'immunosuppression.

II.1.5 Anticorps polyclonaux et monoclonaux : (ANSERMOT, 2004)

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

En 1981 a été commercialisé le premier anticorps monoclonal, le muromonab-CD3, de type murin, dont la spécificité porte sur le récepteur CD3 présent sur les lymphocytes T. Sa liaison provoque la modulation et l'inactivation immunologique des cellules CD3+ impliquées dans le processus de rejet de greffe (Figure 2). L'obstacle principal de cette thérapie réside dans le fait qu'environ 50% des patients produisent des anticorps contre les anticorps administrés avec pour conséquence une résistance au traitement.

Un nouveau type d'anticorps a été mis sur le marché en 1998, il s'agit d'anticorps monoclonaux recombinant dont les représentants sont le basiliximab (chimérique murin/humain) et le daclizumab (humain). Ces derniers se lient spécifiquement au récepteur à l'IL-2 sur les lymphocytes T activés suite à une stimulation antigénique. La fixation de l'IL-2 s'en trouve ainsi inhibée avec pour conséquence un blocage de l'activation de la prolifération de ces cellules (Figure 2).

II.2 Pharmacocinétique des immunosuppresseurs :

II.2.1 Inhibiteurs de la calcineurine : (ANSERMOT, 2004) (Guillaume, 2008)

II.2.1.1 Ciclosporine :

La ciclosporine était initialement disponible sous forme d'une préparation huileuse (Sandimmun®) dont l'absorption intestinale était mauvaise, dépendante de la bile et sujette d'importantes variabilité intra- et inter-individuelle.

Ces inconvénients ont pu être en partie améliorés par l'introduction en 1995 de la microémulsion pré concentrée (Neoral®) dont la concentration maximale est atteinte entre 1 à 2 heures (1 à 6 heures pour Sandimmun®). La biodisponibilité s'élève à environ 50-60% (seulement 40 % pour Sandimmun®).

La ciclosporine est distribuée, pour une grande part, dans l'espace extravasculaire. Son volume de distribution se situe entre 3 et 5 l/kg d'après une estimation à partir des taux sanguins. Dans le sang, la répartition est la suivante : 41-58% dans les érythrocytes, 33-47% dans le plasma, 4-9% dans les lymphocytes et 4-12% dans les granulocytes. Dans le plasma, la ciclosporine se fixe à environ 90-98% aux protéines, principalement aux lipoprotéines (85- 90%).

La ciclosporine est métabolisée à plus de 99% par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP 3A4 /5), majoritairement au niveau hépatique et dans une moindre mesure dans la paroi intestinale. Plus de 30 métabolites différents sont formés par hydroxylation (AM1 et AM9, AM19), déméthylation (AM4N) et cyclisation (AM4C). Certains métabolites sont actifs, la principale est l'AM1 avec une activité immunosuppressive correspondant à 10-20% de celle de la ciclosporine, suivi de l'AM9 et d'AM4N.

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. Les concentrations de ciclosporine déclinent généralement de manière bi-phasique avec une demi-vie d'élimination terminale se situant entre 5-18 h. Cette demi-vie relativement courte nécessite une prise biquotidienne.

II.2.2 Inhibiteurs de la m-Tor : (ANSERMOT, 2004) (Guillaume, 2008)

II.2.2.1 Sirolimus

Le sirolimus est rapidement absorbé par voie orale, avec une concentration sanguine maximale atteinte après 0,7-3 h. Chez des patients recevant simultanément de la ciclosporine microémulsion, La biodisponibilité orale apparente a été estimée à environ 15% en raison d'une métabolisation intestinale et hépatique importante.

En raison de sa liposolubilité, le sirolimus est largement distribué au niveau des membranes lipidiques des tissus corporels et des érythrocytes, impliquant un large

volume de distribution apparent s'élevant à environ 1,7 l/kg d'après une estimation à partir des taux sanguins.

Dans le sang complet, 95-97% de la substance est distribuée dans les érythrocytes, 3% dans plasma, 1% dans les lymphocytes et 1% dans les granulocytes. Dans la fraction plasmatique, environ 2,5% se trouve sous forme libre, le reste étant lié aux protéines (40% aux lipoprotéines).

Le sirolimus est métabolisé principalement par le CYP 3A4. Le sirolimus est principalement métabolisé par O-déméthylation et/ou hydroxylation figure. Sept métabolites principaux, incluant les dérivés hydroxylés, déméthylés et hydroxydéméthylés, sont identifiables dans le sang total. Le sirolimus est le composé principalement retrouvé dans le sang humain total et il contribue pour plus de 90% à l'activité immunosuppressive.

Les métabolites sont excrétés en majorité par la bile avec 91% de la quantité retrouvée dans les selles et seulement 2% dans l'urine. La demi-vie d'élimination est de 62 ± 16 h chez des patients recevant également de la ciclosporine et de la prednisone. Cette molécule présente l'avantage par rapport à la ciclosporine et au tacrolimus de pouvoir être administrée en une dose journalière unique.

II.2.2.2 Everolimus :

L'everolimus est absorbé rapidement avec des concentrations sanguines maximales atteintes après environ 1,5 h. La biodisponibilité est similaire à celle du sirolimus, avec une forte métabolisation pré-systémique. Il semble que cette molécule présente moins de variabilité intra-individuelle au niveau des concentrations sanguines que le sirolimus.

Le volume de distribution est d'environ 1,5 l/kg et une liaison de plus de 75 % aux érythrocytes à été rapportée.

Cet agent est métabolisé majoritairement par les CYP3A4/5, principalement par déméthylation et hydroxylation. Treize métabolites ont été mis en évidence à partir de microsomes hépatiques humains et une structure a été proposée pour 11 d'entre eux.

Selon les études, la demi-vie d'élimination est estimée à 24 à 35 h. Les métabolites sont éliminés en majorité par la bile.

II.2.3 Anti-métabolites : (ANSERMOT, 2004)

II.2.3.1 Azathioprine :

Environ 50% de la dose d'azathioprine est absorbée après administration par voie orale, avec une concentration plasmatique maximale atteinte après 1-2 h.

L'azathioprine et le métabolite actif 6-mercaptopurine (6-MP) sont modérément liés (30% environ) aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme de l'azathioprine est complexe et non entièrement élucidé.

Après administration, ce pré-médicament est rapidement converti en 6-MP à l'aide de la glutathion S-transférase (GST). La 6-MP est ensuite métabolisée selon 3 voies compétitives : l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), la xanthine oxydase (XO), la thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT).

Les demi-vies de l'azathioprine, de la 6-MP et des autres métabolites sont respectivement de 10 min, 1 h et 5 h environ. Les métabolites sont éliminés par voie rénale; seule une faible proportion d'azathioprine et de 6-MP est éliminée sous forme inchangée.

II.2.3.2 Mycophénolate mofétil (MMF) :

Après administration, le MMF est rapidement hydrolysé par des estérases en MPA, le composé actif. Le MMF est rapidement absorbé après administration par voie orale et une concentration plasmatique maximale en MPA est atteinte après 0,5-1,3 h. La biodisponibilité est de 94% environ.

Le volume de distribution apparent est d'environ 4 l/kg. Le MPA est lié à l'albumine sérique à 97-99%.

Le MPA est métabolisé principalement au niveau hépatique par l'UDP glucuronyltransférase en conjugué 7-O-glucuronide de l'acide mycophénolique (MPAG) avec perte de l'activité immunosuppressive. Au niveau plasmatique, il existe un équilibre dynamique entre la MPA et le MPAG. Ce dernier est éliminé majoritairement par voie rénale (96%). La petite fraction éliminée dans les selles via la bile est déglucuronidée au niveau intestinal et réabsorbée sous forme de MPA, formant un cycle entéro-hépatique. Deux métabolites minoritaires ont également été observés dans le plasma, il s'agit du conjugué 7-O-glucoside et de la forme acyl-glucuronide (AcMPAG) pharmacologiquement active.

La demi-vie d'élimination du MPA est d'environ 17 h.

Tableau V : Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques des immunosuppresseurs (ANSERMOT, 2004).

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

III. Toxicité des immunosuppresseurs : (Amélie, 2010) (VIDAL, 2012) (SAADI, 2012)

III.1 Toxicité hématologique :

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

L'azathioprine va présenter une toxicité hématologique qui sera dose-dépendante. Il s'agira essentiellement d'une leucopénie qui sera réversible lors de la réduction de la posologie, et parfois d'une thrombopénie et/ou anémie. Pour le mycophénolate mofétil, Il s'agira de neutropénie, anémie ou thrombopénie.

Les inhibiteurs de m-TOR présentent également une toxicité hématologique. Il s'agit essentiellement de thrombopénie ou d'anémie microcytaire, mais il pourra également s'agir parfois de leucopénie.

III.2 Troubles gastro-intestinaux :

Les troubles gastro-intestinaux de type diarrhées, crampes abdominales, sont les principaux effets indésirables du mycophénolate mofétil.

Les inhibiteurs de m-TOR présentent également une toxicité gastro-intestinale en particulier lors de leur utilisation en association avec le mycophénolate mofétil.

Les inhibiteurs de la calcineurine pourront également causer des troubles de type nausée et anorexie.

III.3 Toxicité rénale :

La toxicité rénale est une complication redoutée lors de l'utilisation d'immunosuppresseurs. Différentes molécules immunosuppressives sont néphrotoxiques.

Les inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine et le tacrolimus, ont un effet néphrotoxique qui est connu et nécessitant une surveillance particulière.

Différentes causes sont responsables de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. Il peut s'agir d'une néphrotoxicité aiguë ou fonctionnelle (généralement réversible) provenant d'un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs.

Il peut également s'agir d'une néphrotoxicité chronique ou structurelle qui conduit à une dysfonction rénale irréversible.

Parmi les autres molécules immunosuppressives, seuls les inhibiteurs de m-TOR peuvent présenter une néphrotoxicité. Cette néphrotoxicité est synergique et se manifeste lors de l'association de ces molécules avec les inhibiteurs de la calcineurine. Cette toxicité est partiellement réversible à l'arrêt des inhibiteurs de m-TOR.

III.4 Toxicités cutanées et des phanères :

La CsA entraîne fréquemment une hypertrichose ainsi qu'une hypertrophie gingivale. Le tacrolimus quant à lui pourra être responsable d'une alopecie.

Les inhibiteurs de m-TOR peuvent être responsables d'acné ainsi que d'autres éruptions cutanées et d'aphtose buccale. Il a également été observé lors de leur utilisation un ralentissement de la cicatrisation lié à leur action anti-angiogénique.

III.5 Neurotoxicité :

L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine peut s'accompagner d'une toxicité neurologique.

Il peut s'agir d'une toxicité périphérique caractérisée par l'apparition de trémor ou de dysesthésies. L'apparition de trémor est un effet fréquent et dose dépendant.

Mais la toxicité neurologique des inhibiteurs de la calcineurine peut également concerner le système nerveux central. Il s'agit d'un effet beaucoup plus rare pouvant se traduire par une confusion, une aphasie, des crises convulsives, un syndrome parkinsonien.

III.6 Toxicité hépatique :

L'utilisation de l'azathioprine peut conduire à un large spectre d'atteintes hépatiques avec des hépatites cholestatiques, des hépatites cytolitiques avec ou sans réaction d'hypersensibilité. La plupart des atteintes hépatiques observées avec l'azathioprine surviennent au-delà de 6 mois de traitement.

Les corticoïdes peuvent également présenter une toxicité hépatique. Il s'agira principalement d'une stéatose qui pourra apparaître lors de l'utilisation prolongée des corticoïdes à la posologie de 10 à 15 mg/j.

L'utilisation de CsA peut conduire à l'apparition d'hépatopathies cholestatiques modérées et doses dépendantes.

Pour les autres immunosuppresseurs utilisés dans le cadre de la greffe d'organe, des cas d'atteintes hépatiques ont pu être rapportés, mais leur fréquence reste rare.

III.7 Troubles métaboliques :

Les corticoïdes sont les principaux pourvoyeurs de troubles métaboliques du type rétention hydro-sodée, hypokaliémie, effet diabétogène et augmentation du catabolisme protéique.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables de troubles métaboliques du type hyperkaliémie et hypomagnésémie. Ils peuvent également être responsables d'hyperlipidémie, d'hyperuricémie, de goutte, d'intolérance au glucose et de diabète. Le tacrolimus en particulier présente une incidence de diabète plus élevée que la CsA.

Parmi les effets secondaires des inhibiteurs m-TOR, on retrouve des œdèmes qui peuvent être traités par l'introduction d'un traitement diurétique. Les inhibiteurs de m-TOR peuvent également être responsables d'hypercholestérolémies et d'hypertriglycéridémies.

III.8 L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est une toxicité qui peut être observée lors de l'utilisation de différents immunosuppresseurs.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables de cette toxicité, en particulier chez les patients transplantés cardiaques, l'incidence de l'hypertension artérielle étant plus importante lors de l'utilisation de la CsA que du tacrolimus. L'hypertension artérielle est un effet secondaire également retrouvé lors de l'utilisation des inhibiteurs de m-TOR ainsi que lors de l'utilisation au long cours des corticoïdes.

IV. Stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe :

On distingue trois périodes de traitement :

- **Une phase d'induction** : pendant la première de greffe associe des anticorps polyclonaux anti-T chez les patients à haut risque immunologique ou des anticorps monoclonaux anti récepteur de l'IL-2 chez les patients à faible risque, à une trithérapie avec un inhibiteur de la calcineurine, un anti-prolifératif et des glucocorticoïdes (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010) .

- ✦ **1^{er} type de protocole = trithérapie** : (Brouard, 2007)
 - 1/ Ciclosporine (6-15 mg/j) ou Tacrolimus (0,3 mg/kg/j)
 - +
 - 2/ Corticoïdes (1-1,5 mg/kg/j)
 - +
 - 3/Mycophénolate de mofétil (2g/j) ou Sirolimus (2mg/j)

- ✦ **2 type de protocole = tétrathérapie** : (Brouard, 2007)
 - 1,2,3
 - +
 - Sérum polyclonaux ou Ac anti IL-2 (Basiliximab)

- **Une période de maintenance** : « *pré-adaptative* » associe des doses « pleines » d'inhibiteurs de la calcineurine et d'anti-prolifératifs, à une dose quotidienne plus faible de glucocorticoïdes (Lebranchu, et al., C@MPUS 2010).

- ✦ **Trithérapie** : (Brouard, 2007)
 - Ciclosporine (2-6 mg/j) ou Tacrolimus
 - +
 - Corticoides (0,2 à 0,5 mg/kg/j)
 - +
 - MMF (2-3 g/j) ou Sirolimus (2mg /j)

- ✦ **Traitement idéal** = limiter le recours aux anticalcineurines, essayer d'évoluer vers une bithérapie. (Brouard, 2007)
 - Corticoides (0,2 à 0,5 mg/kg/j)
 - +
 - MMF (2 à 3 g/j) ou Sirolimus (2mg/j)

- **Une période de maintenance** : « *post-adaptative* » s'établit après le 6ème mois permettant généralement une minimisation de l'immunosuppression à long terme avec une réduction des doses d'anticalcineuriniques et souvent un arrêt des glucocorticoïdes de façon à réduire les effets toxiques de ces molécules.

Dans la période initiale de la transplantation, le patient reçoit beaucoup de médicaments de protection et de prévention : (OLMER.M, 2007)

- **Médicaments de prévention des infections** : par des bactéries (Bactrim®), par des virus (Zovirax®, Zelitrex®, Cymevan®, Rovalcyte®), des champignons (Fungizone®).
- **Médicaments de protection de l'estomac** de l'agressivité de certains immunosuppresseurs: pansements gastriques, anti-ulcéreux.
- **Médicament de correction de l'anémie** : injections d'érythropoïétine.
- **Médicaments antihypertenseurs** : car beaucoup de transplantés rénaux présentent une hypertension artérielle et à tous les stades de la transplantation il est important pour l'avenir du greffon qu'elle soit parfaitement normalisée.
- **Médicaments hypolipémiants** : car le cholestérol est fréquemment élevé chez les transplantés sous l'action de certains, médicaments. Il est important de le normaliser, à la fois pour l'avenir de votre greffon et pour diminuer le risque de complications cardio-vasculaires.

Tableau VI : protocole d'immunosuppression (Transplantation rénale aux Hôpitaux universitaire de Genève, 2009).

MÉDICAMENT	PROTOCOL STANDARD			Heures d'administration	
	Jours d'administration	Dose à administrer			
Basiliximab	J0	20 mg/kg/j IV			
	J4	20 mg/kg/j IV			
Daclizumab	J0, J1, J2	1,5 mg/kg/j IV			
Tacrolimus	Dosage initial J0	2*0,05 mg/kg/j		En deux prises : 8h / 20h	
	TAUX RESIDUELS 0- 6 mois : 8-12 6 -12 mois : 8-10 > 12 mois : 6-8				
Stéroïdes	J0	500 mg/kg/j	IV	En une seule prise à 11h	
	J1	250 mg/kg/j			
	J2	125 mg/kg/j			
	J3	80 mg/kg/j	PER OS		
	J4	40 mg/kg/j			
	J5-J13	20 mg/kg/j			
	J14-J29	15 mg/kg/j			
	J30-J60	10 mg/kg/j			
	J61-J90	7,5 mg/kg/j			
>3 mois	5 mg/kg/j				
MMF	Dés le J1	2*1 mg/kg/j		En 2 prises : 09h/21h	
Prophylaxie bactérienne	Bactrim faible	J1-J180	3cp /S		
	Leucovorine 15 mg				
Prophylaxie virale	Valcyte	J1-J180	450 mg		
Antag			20 mg/j		

I. Généralités :

Le tacrolimus (son nom chimique est le oxazacyclotricosine-1, 7, 20, 21-tetrone, monohydrate (Corteel, 2013) ou FK 506 (Prograf®) ou encore Fujimycine est un antibiotique de la classe des macrolides (PM 822 Daltons) isolé en 1985 d'un micro-organisme ; *Streptomyces tsukubaensis*, présent dans le sol dans une région du Japon. Il est utilisé comme immunosuppresseur au cours des transplantations d'organes. Son activité *in vitro* est 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine (Billaud, et al., 2004).

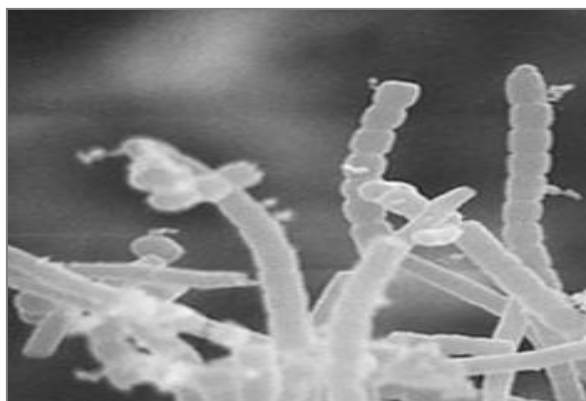


Figure 3: *Streptomyces tsukubaensis*.

II. Les propriétés physico-chimiques :

Il possède :

- Une structure cyclique. Sa formule chimique est $C_{44}H_{69}NO_{12},H_2O$ (YAHIAOUI, 2011).
- Un poids moléculaire de 822 g/mol (Billaud, et al., 2004).
- Sa masse molaire moléculaire est de 804 daltons (YAHIAOUI, 2011).
- C'est une molécule lipophile, très soluble dans le méthanol, le chloroforme, et l'acétone. Soluble dans l'éther et le polyéthylène glycol. Assez soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane (Hugues, 1996).
- Un point de fusion de 127-129 °C (Hugues, 1996).
- Un coefficient de partage Octanol/eau > 1000 (Hugues, 1996).
- Il se présente sous forme de cristaux blancs ou poudre microcristalline (Hugues, 1996).

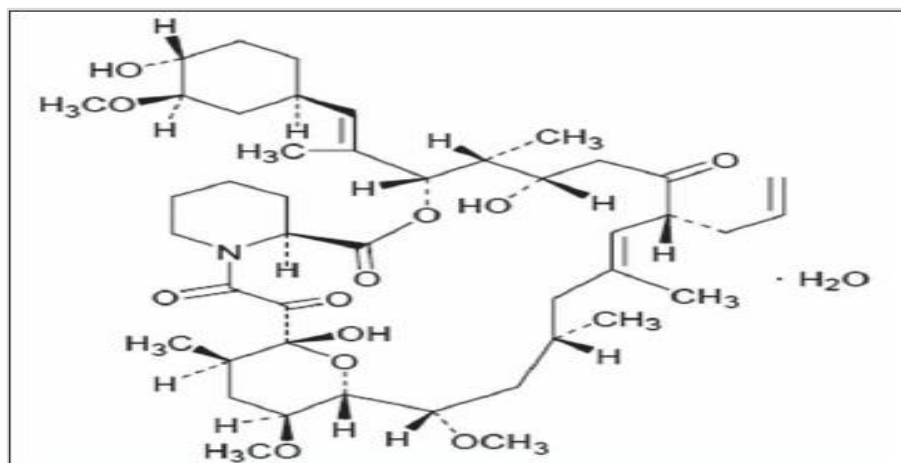


Figure 4 : Formule chimique développée du tacrolimus.

III. Propriétés galéniques et formes posologiques du Tacrolimus:

III.1 Propriétés galéniques :

Tableau VII : Propriétés galéniques du tacrolimus : (Hugues, 1996)

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

III.2 Formes posologiques, composition et conditionnement: (VIDAL, 2012)

Nom de marque	Forme et présentation	Composition
PROGRAF®	<p>-Gélule à 0,5 mg (opaque, portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » et « [f] 607 », contenant une poudre blanche ; jaune clair) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.</p> <p>-Gélule à 1 mg (opaque, portant les inscriptions rouges « 1 mg » et « [f] 617 », contenant une poudre blanche ; blanche) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.</p> <p>-Gélule à 5 mg (opaque, portant les inscriptions blanches « 5 mg » et « [f] 657 », contenant une poudre blanche ; gris-rouge) : Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées.</p> <p>-Solution à diluer (limpide, incolore) pour perfusion à 5 mg/ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.</p>	<p>-Gélule :</p> <p>Tacrolimus monohydraté : 0,5 mg ou 1 mg ou 5 mg.</p> <p>-Excipients (communs): hypromellose, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.</p> <p>-Enveloppe des gélules : gélatine, dioxyde de titane E 171, oxyde de fer rouge E 172 (5 mg), oxyde de fer jaune E 172 (0,5 mg).</p> <p>-Encre d'impression de l'enveloppe des gélules : gomme laque, lécithine (de soja), hyprolose (0,5 mg et 1 mg), siméticone, oxyde de fer rouge E 172 (0,5 mg et 1 mg), dioxyde de titane E 171 (5 mg).</p> <p>Teneur en lactose monohydraté : 62,85 mg/gél à 0,5 mg ; 61,35 mg/gél à 1 mg ; 123,60 mg/gél à 5 mg.</p> <p>-Solution à diluer pour perfusion : (Ampoule)</p> <p>-Tacrolimus : 5mg.</p> <p>-Excipients : huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, éthanol.</p> <p>Teneur en éthanol : 638 mg/ml.</p> <p>Teneur en huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée : 200 mg/ml.</p>
ADVAGRAF®	<p>-Gélule à libération prolongée (contenant une poudre blanche) à 0,5 mg (portant les inscriptions rouges « 0.5 mg » sur la coiffe jaune clair, une « étoile » et « 647 » sur le corps orange ; jaune-orange), à 1 mg (portant les inscriptions rouges « 1 mg » sur la coiffe blanche, une « étoile » et « 677 » sur le corps orange ; blanc-orange), à 3 mg (portant les inscriptions rouges « 3 mg » sur la coiffe orange, une « étoile » et « 637 » sur le corps orange ; orange-orange) et à 5 mg (portant les inscriptions rouges « 5 mg » sur la coiffe gris-rouge, une « étoile » et « 687 » sur le corps orange ; gris-rouge-orange) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité, suremballées dans un sachet contenant un dessiccant.</p>	<p>-Gélule :</p> <p>Tacrolimus monohydraté : 0,5 mg ou 1 mg ou 3 mg ou 5 mg.</p> <p>-Excipients (communs) : hypromellose, éthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.</p> <p>-Enveloppe de la gélule : dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), laurylsulfate de sodium, gélatine.</p> <p>-Encre d'impression (Opacode S-1-15083) : gomme laque, lécithine de soja, siméticone, oxyde de fer rouge (E 172), hydroxypropylcellulose.</p> <p>Teneur en lactose : 51,09 mg/gél 0,5 mg ; 102,17 mg/gél 1 mg ; 306,52 mg/gél 3 mg ; 510,9 mg/gél 5 mg.</p> <p>-L'encre d'impression utilisée pour marquer la gélule contient des traces de lécithine de soja (0,48 % du total de la composition de l'encre d'impression).</p>

MODIGRAF®	Granulés (blanc) à 0,2 mg et à 1 mg pour suspension buvable : Sachets-dose, boîtes de 50.	-Granulés : Tacrolimus monohydrate : 0,2 mg ou 1 mg. -Excipients (communs) : lactose monohydraté, hypromellose (E 464), croscarmellose sodique (E 468). Teneur en lactose monohydraté : 99,4 mg/sachet-dose à 0,2 mg ; 497 mg/sachet-dose à 1 mg.
PROTOPIC®	Pommade (blanche à légèrement jaunâtre) à 0,03 % ou à 0,1 % : Tubes de 30 g.	-Pommade : Tacrolimus monohydrate : 0,3 mg ou 1 mg. -Excipients (communs) : vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide.

IV. Pharmacocinétique :

IV.1 Absorption :

Son absorption se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est rapide, mais incomplète et très variable. La biodisponibilité du tacrolimus est relativement faible et est comprise en moyenne entre 20 et 25%. Certaines études mettent en évidence une forte variabilité de cette biodisponibilité allant de 6 à 43% selon les patients (YAHIAOUI, 2011).

La vitesse et le taux d'absorption du tacrolimus sont augmentés à jeun. Ils sont diminués en présence d'aliments, l'effet étant plus prononcé après un repas riche en graisses et moindre après un repas riche en hydrates de carbone (SAADI, 2012).

Un effet de premier passage hépatique est observé mais et encore mal connu aujourd'hui. Les concentrations sanguines maximales (C_{max}) sont atteintes en 1 à 3 heures pour le Prograf® et en 2 à 2,5 heures pour le Modigraf® (SAADI, 2012).

Les résultats des études de bioéquivalence chez des sujets sains ont montré que le Prograf® 0,5 mg, le Prograf® 1 mg et le Prograf® 5 mg Gélules, sont bioéquivalents, lorsqu'ils ont été administrés à une dose équivalente. Cependant la biodisponibilité de Modigraf® granulés était environ 20% supérieure à celle de Prograf® gélules (SAADI, 2012).

IV.2 Distribution :

Le tacrolimus se lie fortement aux globules rouges et aux protéines (> 98,8%, principalement à l'alpha-glycoprotéine acide et à l'albumine). Sa distribution entre le plasma et les globules rouges dépend de l'hématocrite, de sa concentration, du taux des protéines plasmatiques et de la température de séparation du plasma (Billaud, et al., 2004). Ses concentrations intra-érythrocytaires sont significativement plus importantes (environ 20 fois) que les concentrations plasmatiques, ce qui explique

large volume de distribution à l'équilibre mesuré à partir des concentrations sanguines (1300l) (Eliane, et al., 2004) (Hugues, 1996).

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 (SAADI, 2012).

IV.3 Métabolisme :

Le tacrolimus est principalement métabolisé par le foie (98%) par l'intermédiaire du CYP P450 3A4 et CYP P450 3A5. Un métabolisme gastro-intestinal est également observé ; le CYP P450 3A4 étant présent dans la paroi intestinale (Christians, 1991) ; il a été estimé qu'elle était responsable d'une métabolisation pré-systémique (SAADI, 2012).

Plusieurs métabolites sont formés au niveau hépatique, dont certains auraient une activité biologique (Billaud, et al., 2004).

Huit métabolites sont identifiés parmi lesquels domine le 31-O-déméthylé dont l'activité immunosuppressive est minime (6,4% du celle du tacrolimus) (Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 2013).

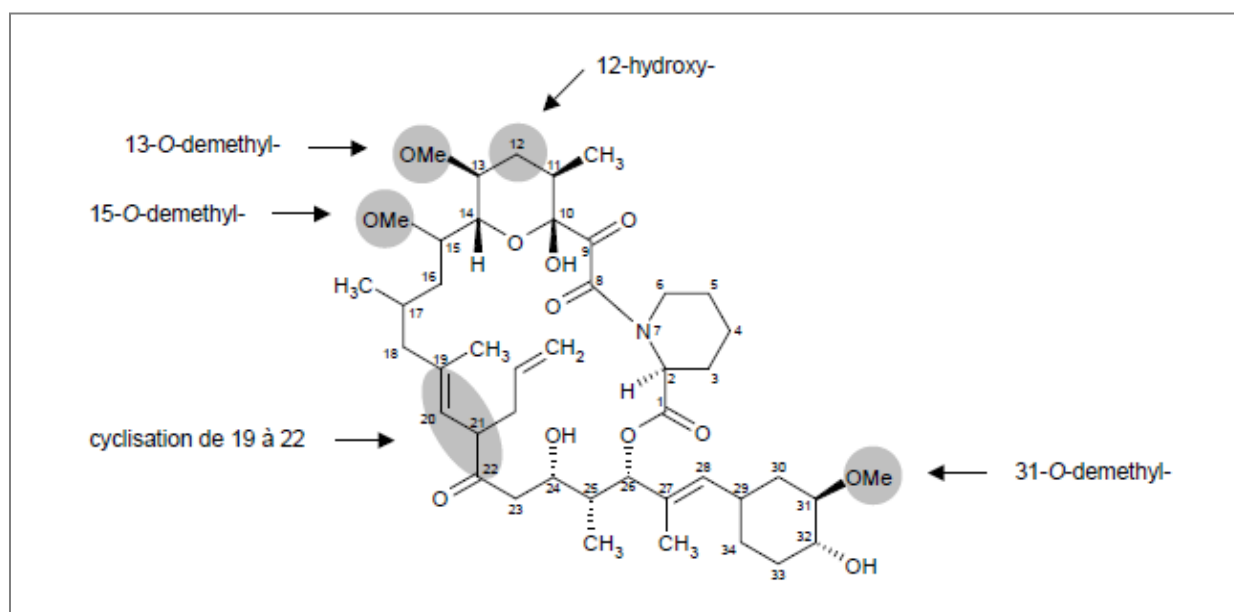


Figure 5 : Principaux sites de métabolisation du tacrolimus. D'autres métabolites sont formés par métabolisation supplémentaire des métabolites primaires (ANSERMOT, 2004).

Tableau VIII : Métabolites du tacrolimus (ANSERMOT, 2004 p. 9).

Tacrolimus et métabolites	Activité immunosuppressive in vitro (ng/ml)
Tacrolimus	0,11
13-O-demethyl-	1,71
31-O-demethyl-	0,11
15-O-demethyl-	>1000
12-hydroxy-	3,13
15,31-O-di-demethyl-	>1000
13,31-O-di-demethyl-	8,78
13,15-O-di-demethyl-	>1000
31-demethyl et cyclisation de 19 à 22	15.27

N.B : Métabolites du tacrolimus isolés à partir de microsomes hépatiques de rat et activité immunosuppressive in vitro (d'après Iwasaki 1995).

IV.4 Elimination :

Le tacrolimus est éliminé essentiellement par voie biliaire sous forme de métabolites hydroxylés. Moins de 1% de la dose de tacrolimus (administré par voie orale ou intraveineuse) est éliminé sous forme inchangée dans l'urine (Hugues, 1996).

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Chez des sujets sains, la demi-vie moyenne dans le sang total est d'environ 43 heures. Elle est respectivement de 11,7 heures et 12,4 heures, chez l'adulte et l'enfant transplantés hépatiques, et de 15,6 heures chez l'adulte transplanté rénal. Chez les transplantés, l'augmentation de la clairance contribue à la diminution de la demi-vie.

La clairance du tacrolimus est faible. Chez des sujets sains, une clairance corporelle totale moyenne (TBC) de 2,25 l/h a été observée (déterminée à partir des concentrations dans le sang total). Chez des patients adultes ayant reçu une transplantation hépatique, rénale ou cardiaque, des valeurs de 4,1 l/h, 6,7 l/h et 3,9 l/h, ont été respectivement observées. Chez les transplantés hépatiques, la TBC des enfants est près de deux fois supérieure à celle des adultes. 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 (SAADI, 2012).

IV.5 Facteurs de variation de la pharmacocinétique :

VI.5.1. Âge : l'influence de l'âge a été peu documentée. Une élévation de la clairance chez l'enfant a néanmoins été rapportée.

VI.5.2. Insuffisance rénale : sans influence pharmacocinétique, mais fait l'objet d'une précaution d'emploi au plan pharmacodynamique.

VI.5.3. Insuffisance hépatique : à prendre en compte, notamment en cas d'insuffisance hépatique sévère.

VI.5.4. Nourriture : influence majeure justifiant une administration décalée dans le temps par rapport aux repas, ou en tout cas toujours dans les mêmes conditions.

VI.5.5. Poids : la dose initiale est d'expression pondérale. Ce n'est pas nécessaire de prendre en compte le poids par la suite, d'autant que la forme pharmaceutique ne se prête pas (Eliane, et al., 2004 p. 298).

V. Pharmacodynamie :

Il a été démontré l'aptitude du tacrolimus à inhiber certaines réactions de l'immunité humorale et dans une plus grande mesure, de l'immunité cellulaire, telles que le rejet d'allogreffe, les hypersensibilités du type retardé, la polyarthrite à adjuvant de Freund, l'encéphalomyélite allergique expérimentale et le rejet du greffon contre l'hôte chez plusieurs espèces animales. Le tacrolimus inhibe l'activation des lymphocytes T (Prograf®, 26 Septembre 2013).

Le tacrolimus est un inhibiteur relativement spécifique de la prolifération des lymphocytes T, il exerce son pouvoir immunosuppresseur en se liant à une immunophiline (FK-binding protein) et entraîne la formation d'un complexe à 5 molécules, comprenant : la FKPB, le tacrolimus, la calmoduline et les calcineurines (sous-unités A et B). Ce complexe provoque alors l'inhibition de l'activité phosphatase de la calcineurine. Le transport des facteurs de transcription vers le noyau dépendant de leur déphosphorylation, leur inhibition conduit au blocage des fonctions effectrices des cellules T et de leur prolifération (BENKALI, 2008).

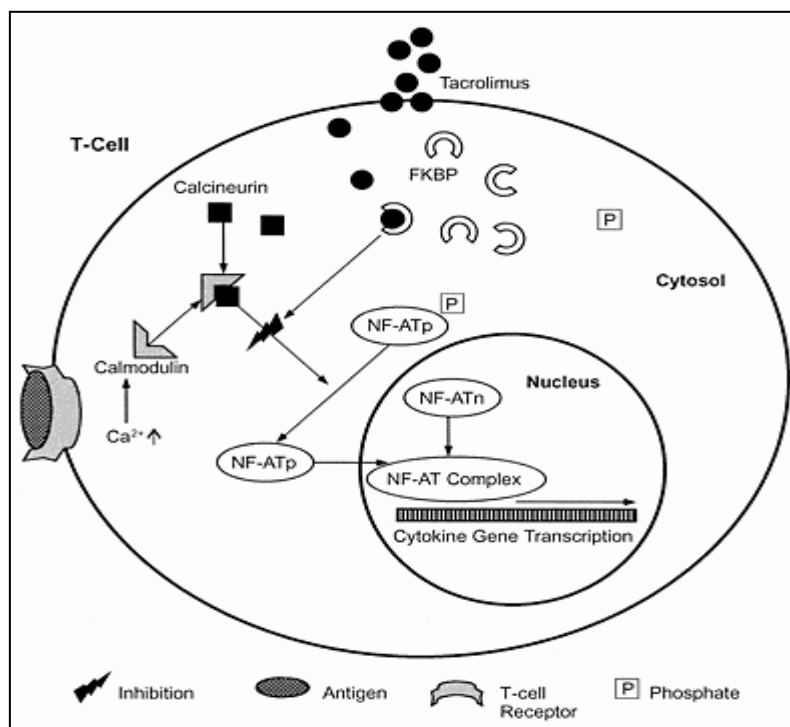


Figure 6: Mécanisme d'action du tacrolimus (Topical tacrolimus Protopic®)
Lazarus, M.C., Kerdel, F.A. Drugs today 2002).

VI. Posologie et mode d'administration :

En raison de la variabilité inter sujets suivant l'administration du tacrolimus, le traitement optimal nécessite l'individualisation du schéma posologique (Prograf®, 26 Septembre 2013).

Après le passage à une autre formulation de rechange quelle qu'elle soit, il faut en assurer la surveillance thérapeutique et apporter les ajustements posologiques qui s'imposent pour veiller à ce que l'exposition systémique au tacrolimus soit maintenue dans les valeurs thérapeutiques (Prograf®, 26 Septembre 2013).

Il ne faut pas administrer la dose initiale de Prograf moins de 6 heures après la transplantation. La dose initiale recommandée de Prograf administré par voie intraveineuse est de 0,01 mg/kg/jour (cardiaque) ou de 0,03 à 0,05 mg/kg/jour (hépatique, rénale) par perfusion intraveineuse continue. Les patients adultes doivent recevoir une dose se situant dans les valeurs inférieures de la gamme posologique. Tôt après la transplantation, il est recommandé une administration concomitante d'un corticostéroïde adrénal (Prograf®, 26 Septembre 2013).

Il faut poursuivre l'administration par perfusion intraveineuse continue de Prograf jusqu'à ce que le patient soit en mesure de recevoir la présentation encapsulée de Prograf (tacrolimus à libération immédiate) (Prograf®, 26 Septembre 2013).

La dose orale de départ recommandée avec Prograf est de 0,2 à 0,3 mg/kg/jour en deux doses fractionnées administrées toutes les 12 heures. La dose initiale de Prograf peut être administrée dans les 24 heures de la transplantation, mais elle devrait être reportée jusqu'à ce que la fonction rénale se soit rétablie (une créatinine sérique ≤ 4 mg/dl). Les patients de race noire peuvent nécessiter des doses plus élevées pour l'obtention de concentrations sanguines comparables. Le tableau ci-dessous présente la posologie et les concentrations minimales typiques de tacrolimus obtenues dans le sang entier (Prograf®, 26 Septembre 2013).

Tableau IX : Posologie recommandée du tacrolimus oral chez les transplantés du rein (Prograf®, 26 Septembre 2013).

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

VII. Surdosage :

Il n'existe qu'une expérience minime de cas de surdosage. Il a été signalé des cas où des doses excessives allant jusqu'à 30 fois la dose voulue ont été administrées, mais tous les patients s'en sont remis en l'absence de toute séquelle. Le surdosage aigu a donné lieu à des effets indésirables analogues à ceux énumérés dans la section effets indésirables, notamment de légères élévations des marqueurs de la fonction rénale (créatinine), des nausées, des céphalées, de l'hyperréflexie, de l'oligurie, de l'hypotension, des tremblements et des élévations des enzymes hépatiques. Il a été observé un cas d'urticaire et de léthargie transitoires, ainsi qu'un cas aigu d'insuffisance rénale anurique.

Vu la masse moléculaire élevée du médicament, sa faible solubilité aqueuse et sa grande affinité de fixation aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques, le tacrolimus *per os* serait donc peu dialysable, en absence de toute expérience d'hémodiafiltration au charbon. Dans le traitement de cas aigus de surdosage, il a été fait état de l'administration orale de charbon activé, mais avec une impossibilité de formuler une recommandation quant à son utilisation étant donné que l'expérience avec ce traitement demeure insuffisante. Dans tous les cas de surdosage, il faut prodiguer des mesures d'appoint générales et administrer un traitement général (Prograf®, 26 Septembre 2013).

VIII. Effets indésirables :

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

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), à fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité (Astellas Pharma, 2009).

Tableau X: Effets indésirables du Tacrolimus par ordre de gravité (Astellas Pharma, 2009).

Effets indésirables	Gravité					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires).				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (kystes et polypes)		Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés.				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, anomalies des globules rouges, leucocytose.	Coagulopathies, pancytopénie, neutropénie, anomalies de la coagulation et du temps de saignement.	Purpura thrombotique thrombocytopénique, hypoprothrombinémie.		Erythroblastopénie acquise, agranulocytose, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire						Des réactions allergiques et anaphylactoïdes ont été observées chez des patients recevant du tacrolimus.
Affections endocriniennes				Hirsutisme.		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète sucré, hyperglycémie, hyperkaliémie.	Anorexie, acidose métabolique, autres anomalies électrolytiques, hyponatrémie, surcharge hydrique, hyperuricémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie.	Déshydratation, hypoglycémie, hypoprotéinémie, hyperphosphatémie.			

Affections psychiatriques	Insomnies.	Confusion et désorientation, dépression, signes d'anxiété, hallucinations, troubles mentaux, humeur dépressive, troubles de l'humeur, cauchemars.	Troubles psychotiques.			
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements .	Troubles du système nerveux, convulsions, troubles de la conscience, neuropathie périphériques, sensations vertigineuses, paresthésies et dysesthésies, altération de l'écriture.	Encéphalopathie, hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux, coma, troubles de l'élocution et du langage, paralysie et parésie, amnésie.	Hypertonie.	Myasthénie.	
Affections oculaires		Troubles oculaires, vision trouble, photophobie.	Cataracte.	Cécité.		

Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes.	Hypoacousie.	Surdité neuro-sensorielle.	Troubles de l'audition.	
Affections cardiaques		Coronaropathies ischémiques, tachycardie.	Insuffisance cardiaque, arythmies ventriculaires et arrêt cardiaque, arythmies supraventriculaires, cardiomyopathies, anomalies de l'ECG, hypertrophie ventriculaire, palpitations, anomalies du pouls et de la fréquence cardiaque.	Epanchements péricardiques.	Anomalies de l'échocardiogramme, allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, torsades de pointes.	

Affections vasculaires	Hypertension.	Accidents thromboemboliques et ischémiques, troubles vasculaires hypotensifs, hémorragies, maladie vasculaire périphérique.	Thrombose veineuse profonde d'un membre, collapsus, infarctus.			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Affections du parenchyme pulmonaire, dyspnée, épanchement pleural, toux, pharyngite, congestion et inflammations nasales.	Insuffisance respiratoire, affection des voies respiratoires, asthme.	Syndrome de détresse respiratoire aiguë.		

Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées.	Signes et symptômes gastro-intestinaux, vomissements, douleurs gastro-intestinales et abdominales, inflammations gastro-intestinales, hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforation des voies digestives, ascite, stomatite et ulcération, constipation, signes et symptômes dyspeptiques, flatulences, météorisme et ballonnements, selles molles.	Pancréatite aiguë et chronique, péritonite, hyperamylasémie, iléus paralytique, reflux gastro-œsophagien, altération de la vidange gastrique.	Pseudokyste pancréatique, subiléus.		
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique.	Affections des voies biliaires, lésions hépatocellulaires et hépatite, cholestase et ictère.		Maladie veino-occlusive hépatique, thrombose de l'artère hépatique.	Insuffisance hépatique.	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, alopecie, acné, hypersudation.	Dermatite, photosensibilité.	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).	Syndrome de Stevens-Johnson.	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies, dorsalgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres.	Troubles articulaires.			
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte de la fonction rénale.	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphropathie toxique, nécrose tubulaire rénale, troubles du tractus urinaire, oligurie, affection vésicale et troubles urétraux.	Syndrome hémolytique et urémique, anurie.		Néphropathie, cystite hémorragique.	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysménorrhées et saignements utérins.			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, douleur et gêne, asthénie, œdème, altérations de la perception de température corporelle, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, prise de poids.	Perte de poids, état pseudo-grippal, augmentation du lactate déshydrogénase sanguine, sensation de nervosité, sensation d'état anormal, défaillance multiviscérale, sensation d'oppression thoracique, intolérance au chaud et au froid.	Chutes, ulcères, oppression thoracique, diminution de la mobilité, soif.	Accroissement du tissu adipeux.	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Dysfonction primaire du greffon.				

IX. Grossesse et allaitement :

IX.1 Grossesse :

Les données observées chez l'homme montrent que le tacrolimus traverse le placenta. Des données limitées issues de patients transplantés n'ont pas mis en évidence de risque accru d'effets indésirables sur le déroulement et l'issue de la grossesse pendant le traitement par tacrolimus, comparativement aux autres immunosuppresseurs. Cependant, des cas d'avortement spontané ont été rapportés.

Il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Le tacrolimus peut être envisagé chez la femme enceinte s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas d'exposition in utero, la surveillance du nouveau-né est recommandée pour détecter des événements indésirables potentiels du tacrolimus (en particulier, effets sur les reins). Il existe un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines) (fréquence de 66 naissances sur 123, soit 53,7 %) ; cependant, les données montrent que la majorité des nouveau-nés ont un poids de naissance normal pour leur âge gestationnel). Chez le nouveau né, un risque d'hyperkaliémie se normalisant spontanément a été identifié (incidence de 8 nouveau-nés sur 111, c'est-à-dire 7,2 %).

Chez le rat et le lapin, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus ont été observés à des doses materno-toxiques. La fertilité des rats mâles a été altérée par le tacrolimus (Astellas Pharma, 2009).

IX.2 Allaitement :

Les données chez l'homme montrent que le tacrolimus est excrété dans le lait maternel. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant pas être exclus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par tacrolimus (Astellas Pharma, 2009).

IX.3 Fécondité :

De par une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, la fertilité des rats mâles a été affectée par le tacrolimus au travers d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (Astellas Pharma, 2009).

X. Interactions médicamenteuses : (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012)

X.1 D'ordre pharmacocinétique :

X.1.1 Médicaments augmentant le taux du tacrolimus :

Tableau XI : Médicaments augmentant la concentration du tacrolimus (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012).

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
ANTIBIOTIQUES			
Macrolides : Erythromycine (Egery®) Clarithromycine (Zeclar®) Télithromycine (Ketek®) Josamycine (Josacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Pristinamycine (Pyostacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
ANTIFONGIQUES			
Posaconazole (Noxafil®) Itraconazole (Sporanox®) Ketoconazole (Nizoral®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.

Fluconazole (Triflucan®) Voriconazole (Vfend®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
ANTIVIRAUX			
Antiviral inhibiteur de protéase boostés par ritonavir : amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir ; nelfinavir	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie.
Boceprevir (Victrelis®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	
ANTICONVULSIVANT			
Stiripentol (Diacomit®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Contre indication	

CARDIOVASCULAIRE			
Dronédarone (Multaq®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Amiodarone (Cordarone®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Diltiazem	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Nicardipine (Loxen®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.
Verapamil	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de gingivopathies.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

PROTECTION DE L'ESTOMAC			
Oméprazole (Mopral®) Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
AUTRES			
Jus de pamplemousse	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Danazol (Danatrol®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

X.1.2 Médicaments diminuant le taux du tacrolimus :

Tableau XII : Médicaments diminuant la concentration du tacrolimus (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésaurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012).

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
ANTIBIOTIQUES			
Clindamycine (Dalacine®)	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Précaution d'emploi	Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine ou de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.
Anti-tuberculeux			
Rifampicine (Rimactan®) Rifabutine (Ansatine®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
ANTIVIRAUX			
Efavirenz (Sustiva®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Névirapine (Viramune®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	

ANTICONVULSIVANT			
Carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE			
Sevelamer (Renvela®)	Diminution des concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus, avec risque de baisse d'efficacité.	Précaution d'emploi	Prendre le sévélamer à distance de la ciclosporine ou tacrolimus (plus de deux heures, si possible).
AUTRES			
Millepertuis	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe.	Contre indication	

X.2 D'ordre pharmacodynamique :

- Néphrotoxicité :

Tableau XIII : Médicaments possédant une néphrotoxicité additive (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012).

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
ANTI INFLAMMATOIRE			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment.	Précaution d'emploi	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
ANTIFONGIQUES			
Amphotéricine B (IV)	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule ou tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	Prendre en compte	
ANTIBIOTIQUES			
Aminosides : Tobramycine (Nebcine®) Gentamicine (Gentaline®) Nétilmicine (Nétromicine®) Amikacine (Amiklin®) Streptomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Vancomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	

AUTRES			
Dérivé de platine : carboplatine, cisplatine, oxaliplatine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Produit de contraste iodé	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	

- Médicaments possédant un risque infectieux :

Tableau XIV : Médicaments possédant un risque infectieux (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012).

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
VACCINS			
Vaccin vivant atténué : BCG, fièvre jaune, varicelle, oreillons, rougeole, rubéole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indication	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
Vaccin inactivé : grippe, DTP, coqueluche, Haemophilus, méningocoque, papillomavirus, hépatites, pneumocoque	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.

- Hyperkaliémie :

Tableau XV : Médicaments pouvant majorer l'hyperkaliémie (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012).

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
CARDIOVASCULAIRE			
ARA II	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
Héparine : HNF et HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
IEC	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
Diurétiques épargneur de potassium : spironolactone, amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). Hyperkaliémie potentiellement létale.	Association déconseillée	

EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

Potassium	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). Hyperkaliémie essentiellement létale.	Association déconseillée	Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.
-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------

- Médicaments majorant les risques d'une immunosuppression excessive :

Tableau XVI : Médicaments majorant les risques d'immunosuppression excessive : (Eliane, et al., 2004) (Thériaque, 2013) (Thésurus-ANSM, 2013) (Haut Conseil de la Santé Publique, 16 Février 2012)

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Niveau de contrainte	Conduite à tenir
IMMUNOSUPPRESSEUR			
Azathioprine	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru d'infections et de lymphoprolifération.	Prendre en compte	
Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.	Pendre en compte	

I. Généralités : (Saint-MARCOUX, 2004)

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP), traduction du terme anglo-saxon « Therapeutic Drug Monitoring » (TDM), est défini par la Société Française de Pharmacologie 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.

Le STP a deux buts essentiels :

-Diminuer le taux d'échec thérapeutique lié à une dose insuffisante.

-Réduire la fréquence des effets indésirables ou toxiques liés à une dose excessive.

Il se propose d'améliorer l'utilisation des médicaments pour lesquels il a été montré, par l'expérience clinique ou par des essais cliniques, que l'ajustement individuel des posologies améliorerait le devenir clinique des patients.

L'IATDMCT (*International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*) propose de considérer des adaptations de posologies *a priori* et *a posteriori*.

Ainsi, le STP *a priori* consiste à déterminer la dose initiale pour un patient donné en se basant sur des relations pharmacodynamique-pharmacocinétique connues, et ayant permis de discriminer des sous-populations nécessitant des dosages différents de par leurs caractéristiques démographiques, cliniques, voire pharmacogénétiques. Le STP *a posteriori* se base sur la mesure spécifique de la forme active ou toxique du médicament dans un milieu biologique. Il nécessite une interprétation de ce résultat qui tiendra compte des conditions analytiques, des informations cliniques et de la dose administrée. Cette interprétation se verra facilitée par la définition préalable d'un modèle pharmacocinétique ou pharmacocinétique-pharmacodynamique combiné à des techniques de détermination des paramètres individuels (Marquet P, IATDMCT « Standard of Laboratory Practice Committee », 2003).

Par rapport au nombre de molécules médicamenteuses commercialisées, un nombre très restreint de médicaments fait l'objet d'un suivi thérapeutique systématique : aminosides et glycopeptides, digitaliques, principaux anti-arythmiques, quelques anti-épileptiques, antidépresseurs, immunosuppresseurs, anticancéreux et antirétroviraux, soit moins d'une soixantaine de molécules.

En effet, pour être éligible au titre du STP un médicament doit, au préalable, répondre à plusieurs critères :

1- Une bonne corrélation entre concentration sanguine et effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique), meilleure que la relation dose – effet.

2- Une importante variabilité inter-individuelle de la relation dose administrée – concentration sanguine.

3- Une zone thérapeutique étroite.

4- Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure directe de l'effet.

5- Si possible, une variabilité intra-individuelle faible à court terme.

6- Une ou, au mieux, plusieurs méthodes analytiques permettant son dosage dans les milieux biologiques.

II. Tacrolimus et suivi thérapeutique :

Plusieurs éléments font du tacrolimus un bon candidat au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) : (YAHIAOUI, 2011)

- Son statut de médicament à marge thérapeutique étroite.

- La forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique qui s'explique notamment par les fluctuations importantes de sa biodisponibilité et par sa métabolisation par le CYP P450 3A4 qui en fait la cible de nombreuses interactions.

Alors que le dosage de la plupart des médicaments se réalise à partir du plasma, le dosage du tacrolimus se réalise sur sang total du fait de sa forte concentration intra érythrocytaire.

II.1 Concentration résiduelle C_0 :

La majorité des centres de transplantation utilisent la concentration résiduelle (C_0) pour ajuster la posologie du tacrolimus, malgré certaines controverses dans la relation entre C_0 et les résultats cliniques (SAADI, 2012).

Plusieurs auteurs rapportent des cas de néphrotoxicité ou de rejet malgré des C_0 conformes aux valeurs cibles. Certaines études en transplantation rénale n'ont même retrouvé aucune association statistique entre les C_0 et l'incidence du rejet aigu (Saint-MARCOUX, 2004).

Plusieurs facteurs peuvent influencer la C_0 : (SAADI, 2012)

- Le taux résiduel du matin peut être différent que celui du soir.
- La dose du tacrolimus ajustée sur la base du taux résiduel tend à augmenter avec le temps post-transplantation (J7, 6 mois, et 12 mois). En plus, C_0 est caractérisée par une importante variation interindividuelle (20-60%) et intra-individuelle (10-40%).

Comme conséquence à ces difficultés, des concentrations mesurées à d'autres horaires de prélèvement ont été étudiées.

Dans les premières années de son utilisation, les fourchettes thérapeutique du taux résiduel du tacrolimus ont été relativement larges entre 5 et 40 ng/mL, par la suite, des taux plus bas ont été adoptés, variant entre 10 et 20 ng/mL.

Malgré ces cibles élevées, un taux de rejet entre 41 et 45% a été noté dans ces premiers essais. Ceci peut être expliqué par le manque d'expérience dans l'utilisation du tacrolimus, et par l'utilisation concomitante de l'azathioprine plutôt que le MMF et/ou l'absence d'une thérapie d'induction (SAADI, 2012).

Les concentrations résiduelles cibles proposées sont de 10 à 15 ng/mL durant les six premières semaines, puis de 5 à 10 ng/mL. Cependant, plusieurs études ont montré les limites de cette stratégie en termes d'efficacité du traitement (BENKALI, 2008).

Tableau XVII: Recommandations pour les concentrations cibles (C_0) de tacrolimus en ng/ml après transplantation rénale (SAADI, 2012) (Wallemacq Pierre et al., 2009).

Délais (Mois)	Sans induction	Anti CD25	Anticorps polyclonaux/HRI	MMF/Minimisation des stéroïdes	Inhibiteurs de m-TOR
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

II.2 Aire sous la courbe AUC_{0-12} :

L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) entre deux administrations est un meilleur reflet de l'exposition réelle du patient au médicament.

Elle se définit comme la surface délimitée par les axes et la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques du médicament en fonction du temps ; elle peut être limitée à un temps déterminé (ex AUC_{0-12} h) ou extrapolée jusqu'à l'infini.

Cet indice d'exposition ne peut être utilisé pour un suivi régulier qu'en faisant appel à des stratégies de prélèvements limités (entre 8 et 12 prélèvements) (SAADI, 2012) pour l'estimation de l'AUC du tacrolimus, pour permettre l'adaptation de sa posologie. Cet objectif peut être atteint par le développement d'estimateurs Bayesiens. Peu d'études ont rapporté le développement de ces derniers pour le tacrolimus (BENKALI, 2008).

Différentes stratégies d'échantillonnage limitées ont été publiées dans des revues récentes. La majorité de ces études utilisent des prélèvements sanguins dans les premières 4 heures ou les premières 8 heures (C_1 , C_4 et C_8) après la dose (SAADI, 2012).

Des résultats encourageants ont été obtenus mais ces stratégies nécessitent une validation multicentrique avant utilisation clinique. D'autres approches consistent à analyser et inclure l'influence de covariantes comme : l'hématocrite, albuminémie, créatinémie, fonction hépatique, l'âge, le poids corporel et le polymorphisme génétique dans le calcul de l' AUC_{0-12h} . La majorité de ces études sont cependant caractérisées par une large variabilité inter-individuelle. Plusieurs de ces covariantes se sont définitivement apparentées à la pharmacocinétique du tacrolimus et sont utiles pour définir des modèles de population pharmacocinétiques pour décrire et prévoir l'exposition au tacrolimus (SAADI, 2012).

les estimateurs Bayesiens sont actuellement utilisés en pratique clinique au travers du site Web nommé ABIS : Adaptation Bayésienne des Immunosuppresseurs, hébergé sur le site internet du CHU de Limoges <https://pharmaco.chu-limoges.fr/abis.html> (BENKALI, 2008).

III. Processus du suivi thérapeutique pharmacologique :

La décision d'individualiser le traitement à partir d'un dosage de médicament n'a de sens que si des données correctes sont obtenues lors du TDM. Ceci ne dépend pas uniquement de l'analyse du laboratoire, mais aussi des étapes préalables. Il se réfère à tous les aspects d'un examen de laboratoire, du recueil des informations à l'impact sur la prise en charge du patient.

Le STP est réparti en 3 phases :

III.1 Phase pré-analytique :

Elle commence par la prescription, sous la responsabilité du clinicien, et se termine par le transport de l'échantillon. Il faut décider quel(s) test(s) apporte(nt) une bonne information. Dans le sang, les médicaments sont présents sous une forme libre et une forme liée aux protéines sériques. L'effet du médicament (thérapeutique et toxique) est essentiellement produit par la forme libre qui peut diffuser dans les tissus et les cellules et atteindre la cible pharmacologique (Claudia, 2010).

Les méthodes analytiques mesurent généralement la concentration sérique totale. La mesure de la fraction libre peut être utile pour des médicaments ayant une forte liaison protéique (> 80%) : la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine, la quinidine, l'acide mycophénolique, la ciclosporine et la digoxine.

III.1.1 Recueil des informations :

L'analyse nécessite souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement.

Ces informations sont très utiles, voire même indispensables, pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP (Shenfield, 2000).

Type	Information	Remarque
Données du patient	Nom Numéro d'identification Date de naissance	Identification obligatoire.
	Poids Taille Fonction organique perturbée Diagnostic Bilan : Hépatique, rénal et hématologique.	Peuvent expliquer les concentrations plasmatiques inattendues et/ou des paramètres pharmacocinétique altérés. Nécessaire pour l'adaptation posologique.
Données sur l'échantillon	Nature d'échantillon	Traitement et analyse correcte de l'échantillon.
Données du traitement	Date du début de traitement Dernier changement de la posologie Moment de la dernière administration Posologie et intervalle Voie d'administration Durée de perfusion si IV Date et heure du prélèvement Indication du traitement Indication du dosage	Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat. Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

III.1.2 Prélèvements :

Dans la majorité des cas, le dosage sanguin se fait à l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq demi-vie après le début du traitement après le dernier changement de la posologie). Le prélèvement est généralement fait durant la phase tardive de l'élimination pour obtenir le taux résiduel : typiquement avant l'administration de la prochaine dose (Shenfield, 2000).

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang total. Un STP des concentrations salivaires a l'avantage d'être non invasif et économique, Il est documenté entre autres pour la phénytoïne, la carbamazépine, la digoxine et la caféine. Le choix est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance. Certains immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus doivent toujours être dosés dans le sang total du fait de la variation de leur répartition sang-plasma en fonction de la concentration, le temps et la température. Ainsi, quand la température diminue de 37 à 21 °C, environ 50 % de la Ciclosporine pénètre dans les hématies, modifiant le rapport sang/plasma (Grosbois, et al., 2009). Dans ce cas, l'EDTA est préférable à l'héparine comme anticoagulant, car il évite la formation de micro caillots. Pour obtenir du plasma,

l'anticoagulant est souvent l'héparinate de lithium, sauf pour la détermination du Lithium. Il peut exister des recommandations particulières : par exemple l'héparine est déconseillée pour le dosage des aminosides par immuno-enzymologie, il doit lui être préféré soit l'EDTA, soit du citrate.

Entre le plasma et le sérum, le choix est généralement indifférent. On peut, a priori, préférer d'utiliser du plasma plutôt que du sérum car à partir du même volume sanguin, on obtient plus de plasma que de sérum. Pour la mesure de la fraction libre des médicaments, il semble préférable d'utiliser le sérum. Qu'il s'agisse de sang total, de sérum ou de plasma, la matière du tube et surtout du bouchon peut avoir une influence sur le résultat du dosage; on a pu montrer que les bouchons rouges, Venoject®, relarguent une substance interférant avec le dosage chromatographique de la phénytoïne ou de la carbamazépine (Suisse, 2008).

III.1.3 Conservation :

Les conditions de conservation de l'analyte à doser prennent en compte :

Délai et température de conservation entre le prélèvement et la centrifugation ;

Délai et température de conservation du plasma, du sérum ou du sang total : (a +4°C, -20°C ou -80°C) très souvent, la stabilité de l'échantillon est démontrée entre 24 h à 2-8 °C et entre 1 à 2 semaines a -20 °C.

Il est parfois intéressant de connaître la stabilité 30 min. à 60°C.

III.2 Phase analytique :

La phase analytique commence par le prétraitement de l'échantillon (centrifugation, ultrafiltration pour le dosage de la fraction libre) et se termine par la vérification du résultat (Dosage des médicaments: du prélèvement au résultat, 1999).

De nombreuses techniques ont été développées pour le dosage sanguin des immunosuppresseurs. Il s'agit principalement d'immunoessais, mais également de méthodes séparatives par chromatographie liquide (HPLC) couplées à la spectrophotométrie d'absorption de l'ultra-violet (LC-UV), à la spectrométrie de masse (LC-MS) et également à la spectrométrie de masse en mode tandem (LC-MS/MS).

En raison de leur spécificité pour les molécules mères, les techniques par LC-UV et surtout par LC-MS ou LC-MS/MS sont actuellement considérées comme les méthodes de choix pour le dosage de ces médicaments.

Pour la ciclosporine, le tacrolimus et le mycophénolate mofétil, les immunoessais sont largement utilisés. Ces techniques présentent l'avantage par rapport aux méthodes séparatives conventionnelles de pouvoir effectuer des analyses avec un débit relativement élevé et une certaine facilité d'emploi. Ces méthodes ont cependant le désavantage de donner des réactions croisées avec certains

métabolites pouvant ainsi conduire à une surestimation des taux réels en immunosuppresseurs.

III.2.1 Techniques immunologiques :

III.2.1.1 Principe générale : (MAHRI, et al., 2012)

L'immunoanalyse regroupe l'ensemble des méthodes analytiques qualitatives et quantitatives mettant en jeu la réaction antigène-anticorps. La molécule détectée est appelée « analyte ». Elle peut être un antigène (ou haptène) ou un anticorps.

Les méthodes d'immunoanalyse peuvent être classées selon différentes clés :

- i. L'intervention ou pas d'une étape de séparation des complexes immunologiques : méthodes en phase hétérogène et homogène.
- ii. L'emploi d'une quantité limitée ou d'un excès du réactif : méthodes compétitives et non compétitives.
- iii. L'emploi ou non d'un marqueur :
Un Marqueur : est une entité (atome, molécule, ion...) délivrant un signal (direct ou indirect) qualitatif ou quantitatif et liée chimiquement à un **traceur**
Un traceur : est la molécule sur laquelle le marqueur est lié. Il peut être un antigène ou un anticorps qui peut être :
 - Radioélément : RADIOIMMUNOANALYSE.
 - Enzyme : ENZYMOIMMUNOANALYSE.
 - Luminophore : FLUOROIMMUNOANALYSE.

III.2.1.2 Dosage immunologique du tacrolimus :

- **Methodes immuno-enzymatiques :**

- a. **En phase homogène :**

- i. **EMIT** : (SIEMENS, 2011)

L'Emit Tacrolimus Assay se base sur une compétition pour les sites de fixation des anticorps de tacrolimus.

Le tacrolimus présent dans l'échantillon entre en compétition avec le tacrolimus présent dans le réactif enzymatique qui est marqué avec une enzyme recombinante glucose -6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH).

En présence de tacrolimus, rG6PDH se trouve sous forme libre (non liée) et donc actif qui sera capable de convertir le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) en NADH ce qui entraîne un changement d'absorbance cinétique qui peut être mesurée par spectrophotométrie.

L'activité enzymatique diminue lors de la liaison à l'anticorps, permettant de mesurer les concentrations du tacrolimus en termes d'activité enzymatique.

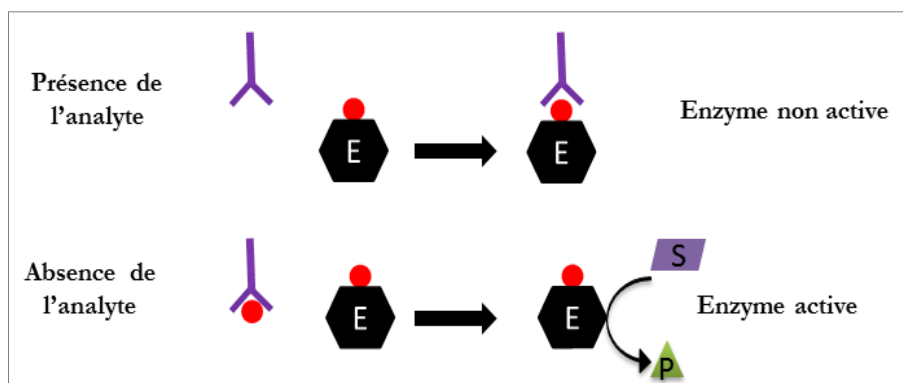


Figure 7: Principe technique EMIT (MAHRI, et al., 2012).

ii. **CEDIA** : (L.Charter, 2005)

Le CEDIA Tacrolimus Assay utilise la technologie de l'ADN recombinant pour produire un système homogène unique de dosage immuno-enzymatique. Le dosage utilise l'enzyme β -galactosidase bactérienne, qui a été devisée en 2 fragments inactifs qui sont synthétisés par recombinaison génétique et nommées « enzyme donor» (fragment « donneur ») « enzyme acceptor» (fragment « accepteur »). Ces fragments se réassocient spontanément pour former une enzyme pleinement active qui, dans le format de dosage, clive un substrat générant un changement de couleur qui peut être mesurée par spectrophotométrie.

Lors du dosage, le tacrolimus dans l'échantillon entre en compétition avec l'analyte conjugué à un inactif fragment (ED) de β -galactosidase pour le site de liaison d'anticorps. Si le tacrolimus est présent dans l'échantillon, il va se lier à l'anticorps, laissant les fragments d'enzymes inactives libres pour former l'enzyme active. En absence de tacrolimus, l'anticorps se lie à l'analyte conjugué à le fragment (ED), inhibant la réassociation des fragments, et donc la restauration de l'activité enzymatique.

La quantité d'enzyme active formée et le changement d'absorbance sont directement proportionnels à la quantité du tacrolimus présente dans l'échantillon.

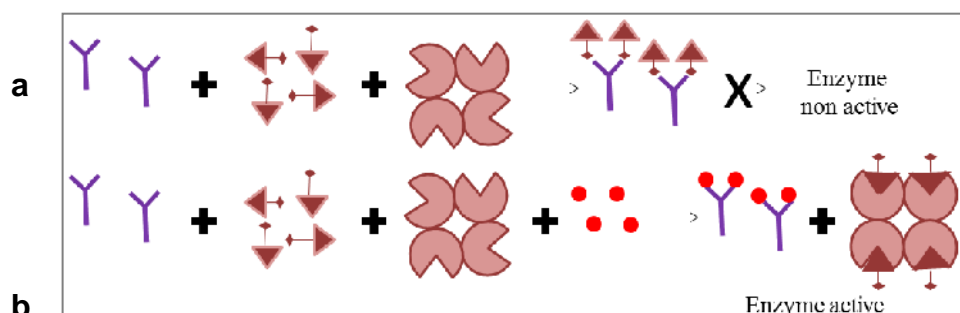


Figure 8 : Principe de la technique CEDIA, (a) en absence de l'analyte, (b) en présence de l'analyte (MAHRI, et al., 2012).

b. En phase hétérogène :

i. ELISA : (DiaSorin, 1999)

L'ELISA est un dosage immuno-enzymatique compétitif.

Le tacrolimus est lié à l'anticorps monoclonal spécifique qui est capturé sur la plaque par un anticorps de la chèvre. Après la réaction d'incubation en deux étapes, le chromogène réagit avec la peroxydase de raifort-tacrolimus pour produire un produit bleu. Cette réaction est arrêtée par addition d'acide, qui change la couleur du produit vers le jaune et l'absorbance dans chaque puits est lue à une longueur d'onde double (450/630 nm).

Le développement de la couleur est inversement proportionnel à la quantité de tacrolimus présente dans l'échantillon. Les concentrations sont interpolées à partir d'une courbe d'étalonnage.

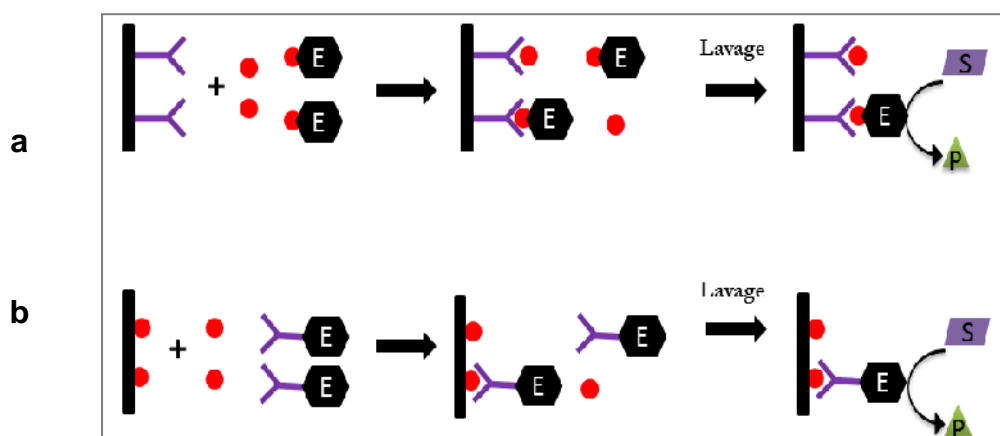


Figure 9 : Principe de la technique ELISA compétitive, (a) Ag marqué (b) Ac marqué (MAHRI, et al., 2012).

ii. ACMIA : (FDA, 2014)

L'échantillon préalablement lysé est mélangé avec l'anticorps marqué par le β -D galactosidase.

Le tacrolimus présent dans l'échantillon est fixé par le conjugué anticorps-enzyme dont l'excès se lie aux particules magnétiques recouvertes de tacrolimus. Le mélange réactionnel est ensuite séparé magnétiquement.

Après la séparation, le surnageant contenant le complexe tacrolimus -anticorps -enzyme est transféré à une autre cuvette et mélangé avec le substrat chromogène, le CPRG (rouge de chlorophénol β -D- galactopyranoside). Le β -galactosidase catalyse l'hydrolyse de CPRG pour produire CPR (rouge de chlorophénol) qui absorbe la lumière au maximum à 577 nm. Le changement d'absorbance est directement proportionnel à la quantité de tacrolimus dans l'échantillon du patient.

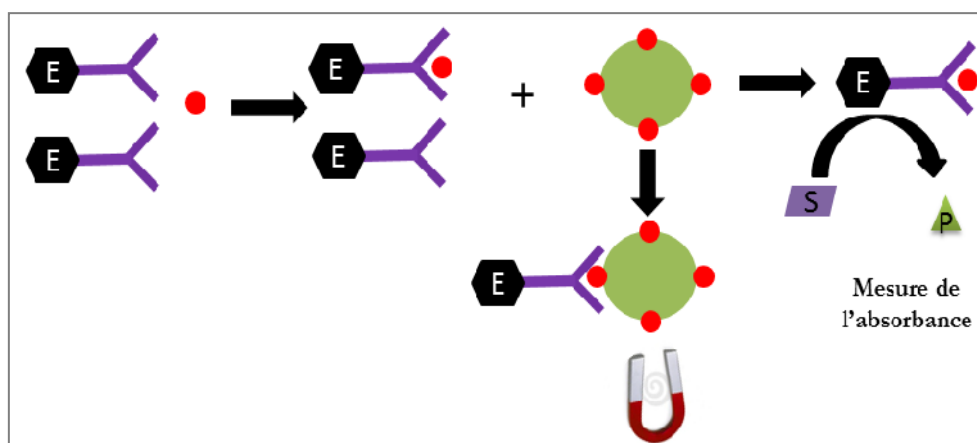


Figure 10 : Principe de la technique ACMIA (MAHRI, et al., 2012).

I. Methodes lumino-immunologiques (LIA) :

A. Par immuno-fluorescence (FIA) :

i. MEIA : (L.Dickson, 2007)

Dans cette technique, des microparticules en suspension sont recouvertes par des anticorps anti-tacrolimus. Ce dernier se fixe sur les anticorps des microparticules, une étape de séparation des microparticules est précédée par l'addition de fibres de verre inertes dans le milieu réactionnel (phase hétérogène). La révélation se fait par des anticorps anti-tacrolimus marqués par la **phosphatase alcaline (mode non-compétitif)**. Après l'introduction de son substrat **4MOP**, la **fluorescence** du produit, **4-Méthyl Ombelliférone** est mesurée.

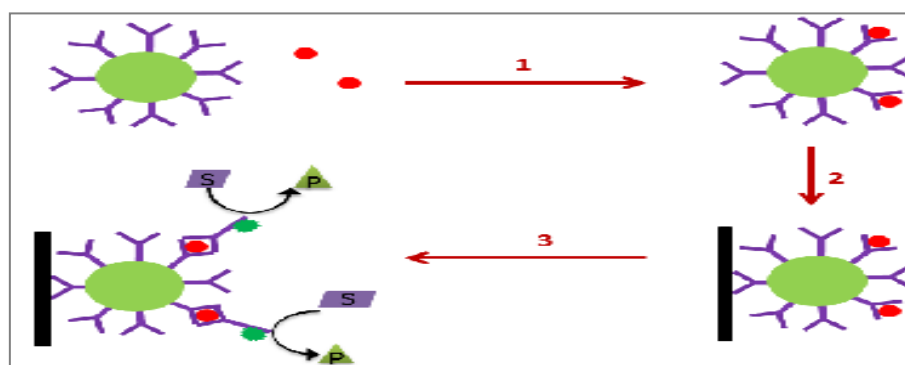


Figure 11 : Principe du MEIA non compétitif (Abbottdiagnostics). (MAHRI, et al., 2012)

B. Par Immunochimiluminescence (CLIA) :

- i. **CMIA** : (voir partie pratique)

Tableau XIX : Caractéristiques générales des différentes méthodes d'analyse.

	CMIA® ARCHITECT	MEIA® IMx II	EMIT® 2000	CEDIA®	ELISA® PRO-Trac II	ACMIA®
laboratoire	Abbott	Abbott	Siemens	Abbott	Diasorin	Siemens
Type de périphérique	Diagnostic in vitro					
Classification et code de produit	Class II, MLM					
Utilisation du produit	Laboratoires cliniques et hôpitaux					
Utilisation prévue	Détermination quantitative de tacrolimus dans le sang total humain comme aide dans la prise en charge des allogreffés (rein, foie) recevant le tacrolimus.					
Type d'échantillon	Sang total humain					
Procédé d'échantillonnage	tubes de prélèvement sanguin EDTA					
Etape de prétraitement d'échantillon	Extraction manuelle Semi-automatisée					Extraction automatique automatisé
	Solution de sulfate de zinc dans le méthanol et l'éthylène glycol.	Sulfate de cuivre dans l'eau				
Calibrateurs	6 niveaux Pour CMIA, MEIA : 0, 3, 6, 12, 20, 30 ng / mL Pour EMIT : 0, 2.5, 5, 10, 20, 30 ng / mL			2 niveaux 0,30 ng / mL		
Matrice des calibrateurs	sang total humain traité					
Anticorps	Monoclonal de souris (anti-tacrolimus)					
Interprétations des résultats	courbe d'étalonnage					
	Relation indirecte		Relation directe		Relation directe	Relation indirecte

III.2.2 Méthodes chromatographiques : (Guillaume, 2008)

III.2.2.1 Méthode HPLC/UV :

Le tacrolimus ne possède pas de chromophore, il n'est pas possible de la quantifier à l'aide d'une méthode par HPLC-UV.

- HPLC/Fluorimétrie : Une méthode de chromatographie liquide à été proposé comprenant une étape d'extraction et de dérivation avec une limite de quantification de 3 ng/ml ; technique longue, de sensibilité insuffisante, non adaptée au dosage quotidien de cette molécule.

III.2.2.2 LC/MS :

En raison des faibles concentrations sanguines (5 à 20 ng/ml), le dosage du tacrolimus nécessite une méthode permettant d'atteindre des limites de quantification assez basses, qui peuvent être atteintes par LC/MS. Plusieurs méthodes sont disponibles avec la possibilité de quantifier les métabolites dans certains cas.

Des préparations de l'échantillon par SPE off-Line manuelles ou automatisées ont été utilisées. Les limites de quantification atteintes sont proches de 0,25 (ng/ml).

III.2.2.3 LC/MS-MS :

Plusieurs méthodes de dosage par LC-MS/MS ont été développées avec des techniques de préparation de l'échantillon variées : extraction liquide/liquide, extraction en phase solide off-Line et on-Line des constituants. Les temps de séparation chromatographique vont de 1,5 à 4 minutes. Les limites de quantification sont de l'ordre de 0,1 à 0,2 ng/ml.

PARTIE PARTIQUE

I. Objectifs :

Une immunosuppression optimale est indispensable au maintien d'un greffon viable.

En effet, un traitement immunosuppresseur inadapté peut conduire à la perte du greffon, soit par la sous-immunosuppression, soit par l'altération du greffon lui-même (néphrotoxicité du traitement). Ce qui donne au STP un grand intérêt dans la prise en charge des patients transplantés.

Le suivi des patients greffés du CHU Tlemcen était assuré depuis 2007 par la collaboration avec le service de Pharmacologie-Toxicologie CHU-Oran où l'analyse était réalisée par la méthode EMIT.

Cette collaboration indispensable pour une prise en charge adéquate du transplanté expose toutefois les patients et les cliniciens au préjudice des analyses multicentriques à distance.

D'autre part la mise en place récente du dosage des immunosuppresseurs par méthode CMIA au service de médecine nucléaire CHU Tlemcen par des pharmaciens spécialistes devrait pallier à cet inconvénient. Mais avant d'envisager le transfert d'une méthode (EMIT) vers une autre CMIA celles-ci doivent être comparées sur des séries de dosages de manière à étudier leur concordance dans le rendu des résultats.

L'objectif principal de cette étude est d'optimiser la prise en charge des patients transplantés du CHU Tlemcen et de rassurer les cliniciens néphrologues sur l'interchangeabilité des méthodes EMIT et CMIA pour le dosage du tacrolimus.

II. Matériel et méthode :

II.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale menée sur un échantillon aléatoire de 30 patients transplantés rénaux (nouveaux et anciens cas), traités par le tacrolimus et suivis au niveau du service de néphrologie CHU - TLEMEN et ce durant la période du 1 Octobre 2013 au 15 Avril 2014.

II.2 Recueil des informations :

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie à notre niveau et rempli par le néphrologue (ANNEXE1).

Cette fiche fournit des renseignements concernant le patient, son état clinique et biologique, la posologie, le rythme d'administration du médicament dosé, date du début du traitement, date de la dernière modification de posologie, médicaments associés et heure du prélèvement.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies par les enquêteurs à partir des dossiers médicaux des patients sur des fiches récapitulatives (ANNEXE 2, ANNEXE 3).

Pour chaque patient un dossier a été créé dans le logiciel de gestion « NUCLEUS » où tous les résultats de dosage étaient rapportés. Chaque dossier est attribué à un numéro d'enregistrement (ANNEXE 4) mentionné sur la fiche de prélèvement.

La saisie des informations a été manuscrite par les néphrologues et les enquêteurs dans un premier temps puis informatisée et analysée par Analyse-it 2.26.

II.3 Paramètres étudiés :

Notre suivi thérapeutique repose sur les informations cliniques à priori et sur la mesure à posteriori des concentrations sanguines du tacrolimus (suivi pharmacocinétique) et des paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique).

II.3.1 Paramètres biologiques d'effet :

Ces paramètres, essentiellement biologiques, sont utilisés à des fins de diagnostic et/ou de pronostic des effets indésirables ou toxiques du tacrolimus.

Surveillance de la fonction rénale et du transplant :

	Fréquence	Normes
Créatinine	0-3 mois : 1/ semaine 3-6 mois : 1/ 2 semaines	6 à 13 mg/l 50 à 115 µmol/l
Urée	6-12 mois : 1 / mois >1an : 1/ 2 mois	0,13 à 0,43 g/l 2,5 à 7,5 mmol/l

- **DFG** est calculé à partir de la créatinémie selon la formule MDRD :

Femmes :

- Créatinine ≤ 62 µmol/l : $DFG=144*(\text{créatinine}/62)^{-0,329}*(0,993)^{\text{âge}}$
- Créatinine > 62 µmol/l : $DFG=144*(\text{créatinine}/62)^{-1,209}*(0,993)^{\text{âge}}$

Hommes :

- Créatinine ≤ 80 µmol/l : $DFG=141*(\text{créatinine}/62)^{-0,411}*(0,993)^{\text{âge}}$
- Créatinine > 80 µmol/l : $DFG=141*(\text{créatinine}/62)^{-1,209}*(0,993)^{\text{âge}}$

Ce paramètre est fréquemment utilisé afin d'évaluer le stade d'insuffisance rénale :

Stade	DFG (ml/min/1,73m²)
Pas d'IR	≥ 90
IR légère	60-89
IR modérée	30-59
IR sévère	15-29
IR terminale	< 15

N.B :

- Chez le transplanté rénal, comparé au non-transplanté, les formules sont moins performantes. En pratique clinique, chez le patient transplanté rénal, la formule MDRD reste actuellement la formule préférable (Société de néphrologie 2012).
 - L'équation ne requiert pas le poids. Elle est normalisée pour 1,73 m² (surface corporelle moyenne chez l'adulte).
- La bandelette urinaire a été réalisée d'une façon systématique à chaque consultation permettant la détection très précoce du rejet.

Surveillance de la fonction hépatique :

	Fréquence	Normes
ASAT	0-3 mois : 1/ semaine	6-40 u/l
ALAT	3-6 mois : 1/ 2 semaines	0-40 u/l
	6-12 mois : 1 / mois	
	>1an : 1/ 2 mois	

Prévention du risque cardio-vasculaire :

	Fréquence	Normes
Pression artérielle		90/140 mmHg
Glycémie	0-3 mois : 1/ semaine	0,7 à 1,1 g/l
	3-6 mois : 1/ 2 semaines	
	6-12 mois : 1 / mois	
	>1an : 1/ 2 mois	
Bilan Lipidique	<i>Triglycérides</i>	0-3 mois : 1/ semaine
	<i>Cholestérol</i>	3-6 mois : 1/ 2 semaines
		6-12 mois : 1 / mois
		>1an : 1/ 2 mois

Suivi des anomalies hématologiques :

	Fréquence	Normes
Hémoglobine	0-3 mois : 1/ semaine	F 12.5 - 15.5 g/100ml
	3-6 mois : 1/ 2 semaines	H 14.0 - 17.0 g/100ml
	6-12 mois : 1 / mois	
Plaquettes	>1an : 1/ 2 mois	150.000 – 400.000/mm ³

II.3.2 Paramètres pharmacocinétiques :

Concentration résiduelle :

Les mesures de C_0 ont été exploitées dans deux cadres:

- Suivi thérapeutique pharmacologique pour la prise en charge des patients.
- Comparaison des deux méthodes d'immuno-analyse (CMIA, EMIT) pour se rassurer de leur interchangeabilité.

II.4 Procédure analytique :

II.4.1 Modalités de Prélèvement :

II.4.1.1 Nature de prélèvement et du contenant :

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

II.4.1.2 Moment de prélèvement :

Les transplantés rénaux sont prélevés le matin (à 7 h 30 min), au niveau de l'unité de prélèvements du service de néphrologie du CHU Tlemcen, juste avant la nouvelle prise quotidienne du tacrolimus (c'est-à-dire à jeun du médicament au moins 12 h après la dernière prise et souvent après atteinte de l'état d'équilibre (3 jours)).

II.4.1.3 Conservation et transport des prélèvements :

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

N.B : Stabilité des analytes en fonction des conditions de transport et de conservation :

- A température ambiante (2-8°C) : jusqu'à 7 jours.
- A une température inférieure ou égale à - 10°C : plus de 7 jours.

II.4.2 Méthode analytique :

II.4.2.1 Principe :

ARCHITECT Tacrolimus est un dosage immunologique en une étape retard pour la détermination quantitative du tacrolimus dans le sang total humain. Il utilise la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

L'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-tacrolimus sont mis en présence afin de former un mélange réactionnel. Le tacrolimus présent dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-tacrolimus. Après une phase d'attente, le conjugué de tacrolimus marqué à l'acridinium est ajouté au mélange réactionnel. Le tacrolimus du conjugué marqué à l'acridinium entre en compétition pour occuper les sites de liaison libres des microparticules. Suite à une incubation, les microparticules

sont lavées et les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL).

Il existe une relation indirecte entre la quantité de tacrolimus présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT *i* System.

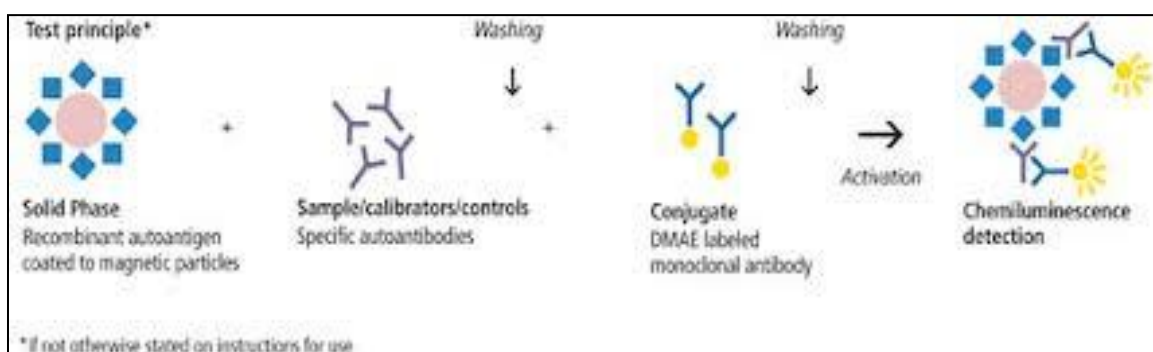


Figure 12 : Principe du dosage immunologique CMIA.

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

II.4.2.2 Appareillage :





Les dosages sont réalisés sur un automate d'immunoanalyse de marque architect *i* 1000 SR.



Figure 13 : Appareil ARCHITECT i1000SR.




II.4.2.3 Matériel :

A. Consommables :

			
Embout de pipette	Godet (cupule)	Tube sec	Tube de prétraitement

B. Petit équipements :

- Réfrigérateur pour la conservation des prélèvements.

		
Agitateur Vortex	Centrifugeuse	Micropipette de précision 200 µl

C. Réactifs :

- Calibrateurs :

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

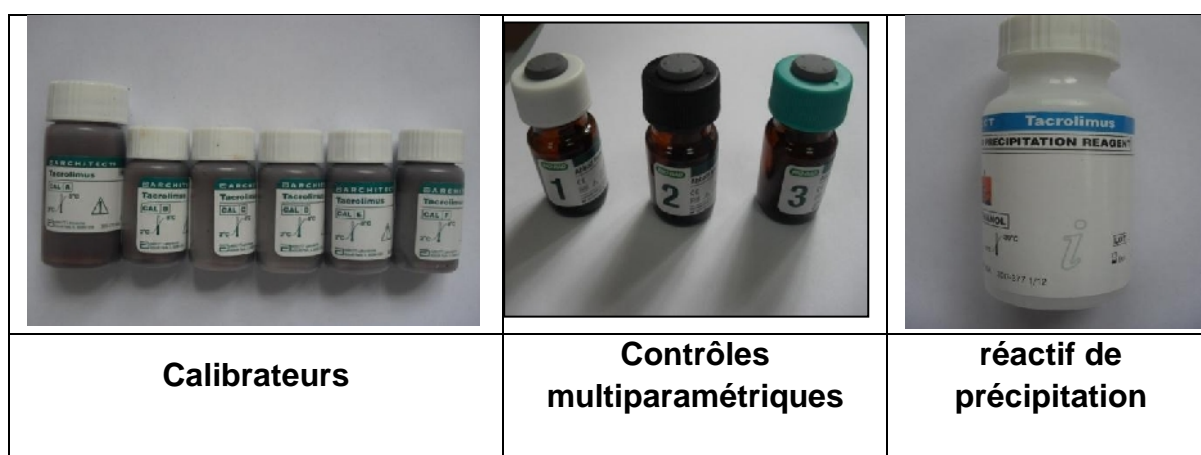
- **Contrôle :**

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

- **Prétraitement :**

Réactif de précipitation :

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



- **Analyse :**

Microparticules :

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

Concentration minimale : 0,09 % de particules solides.

Conservateurs : azide de sodium et ProClin 950.

Le conjugué :

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

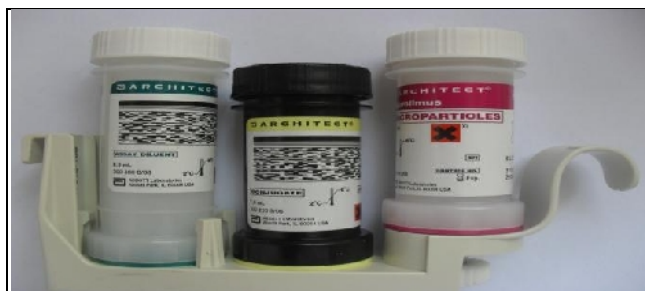
Concentration minimale : 5,0 ng/ml.

Conservateur : ProClin 300.

Diluent :

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

Conservateurs : ProClin 950 et ProClin 300.



Kit de réactifs



- **Autres réactifs :**

- **Solution de préactivation:** contenant 1,32 % (m/v) d'eau oxygénée.
- **Solution d'activation:** contenant de l'hydroxyde de sodium 0,35 N.
- **Tampon de lavage :** contenant une solution saline tamponnée au phosphate et un conservateur antimicrobiens.

II.4.3 Protocole opératoire :

II.4.3.1 Procédure de la dilution :





Concerne les échantillons dont la concentration en tacrolimus est $> 30,0$ ng/ml, seront annotés comme " > 30.0 ng/mL", doit être avant le prétraitement, s'effectue de la manière suivante :

- La dilution suggérée pour le dosage ARCHITECT Tacrolimus est de 1/2.
- Ajouter 150 μ l d'échantillon de patient a 150 μ l de calibrateur A ARCHITECT Tacrolimus.
- Saisir le facteur de dilution dans l'écran « Demande de patient » ou « Demande de contrôle ». Le système utilisera ce facteur de dilution afin de calculer automatiquement la concentration de l'échantillon avant la dilution et d'enregistrer le résultat.

II.4.3.2 Procédure de prétraitement :

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

 <p>Homogénéisation des échantillons</p>	<p>1. Homogénéiser soigneusement chaque échantillon (échantillon, calibrateur ou contrôle) en retournant délicatement le récipient 5 à 10 fois.</p>
 <p>Prélèvement à partir des échantillons</p>	<p>2. Pipeter avec précision 200 µl de chaque échantillon dans un tube pour centrifugeuse XSYSTEMS immédiatement après l'homogénéisation. Changer de tube/godet pour chaque échantillon.</p>
 <p>Prétraitement des échantillons</p>	<p>3. Ajouter 200 µl de réactif de précipitation pour sang total ARCHITECT Tacrolimus au contenu du chaque tube pour centrifugeuse.</p>
 <p>Fermeture et agitation des godets</p>	<p>4. Refermer, Passer au Vortex et agiter vigoureusement pendant 5 à 10 secondes immédiatement après l'ajout du réactif de précipitation pour sang total ARCHITECT Tacrolimus.</p>
 <p>Centrifugation</p>	<p>5. Charger chaque tube dans une centrifugeuse. Centrifuger les tubes pendant 8 minutes à 4000 t/min.</p>

 <p>Retrait des godets après centrifugation</p>	<p>6. Retirer chaque tube de la centrifugeuse et vérifier que le culot est bien formé et que le surnageant est clair.</p>
 <p>Décantage</p>	<p>7. Déboucher chaque tube et décanter (transvaser) le surnageant dans un tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs, lorsque l'ARCHITECT i System est prêt à analyser les échantillons.</p>
<p>N.B : Seulement les tubes de prétraitement (LN 1P06) sont acceptables pour le prétraitement des échantillons de tacrolimus pour une utilisation sur le système ARCHITECT i1000SR. Tous les échantillons prétraités (échantillons, calibrateurs ou les contrôles) doivent être testés dans les 30 minutes après avoir été décantée dans les tubes de prétraitement et placés sur le système ARCHITECT i1000SR. Tous les échantillons ARCHITECT tacrolimus doivent être la priorité de chargement.</p>	
 <p>Agitation des tubes de prétraitement</p>	<p>8. Passer au Vortex le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs pendant 5 a 10 secondes.</p>
 <p>Transfert des tubes de prétraitement dans le portoir de l'ARCHITECT</p>	<p>9. Transférer le tube de prétraitement pour dosages d'immunosuppresseurs dans le portoir des échantillons ARCHITECT.</p>

II.4.3.3 Procédure d'analyse

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

II.4.4 Performances du dosage :**II.4.4.1 Spécificité :**

Une étude a été effectuée avec le dosage ARCHITECT Tacrolimus sur la base du document EP7-A2 du CLSI. Des aliquotes d'échantillons de sang total ont été surchargés avec du tacrolimus, avec des valeurs cibles comprises entre 5 et 22 ng/ml. Ces échantillons ont été surchargés avec des solutions de substances susceptibles de provoquer une réactivité croisée. Les données de cette étude sont résumées dans le tableau suivant.

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

Métabolite	Quantité ajoutée (ng/ml)	Concentration moyenne en excès détectée (ng/ml, n=5)	Réactivité croisée (%)
M-I (13-O-demethyltacrolimus)	10	0,8	8
M-II (31-O-demethyltacrolimus)	10	9,4	94
M-III (15-O-demethyltacrolimus)	10	4,5	4
M-IV (12 hydroxy-tacrolimus)	10	0,8	8

Les métabolites du tacrolimus qui ont été détectés dans le sang humain, ont été analysés par le dosage ARCHITECT Tacrolimus. Les concentrations physiologiques des métabolites du tacrolimus dans le sang total et la signification clinique de ces métabolites du tacrolimus n'ont pas été définies.

Des métabolites du tacrolimus purifiés ne sont pas disponibles dans le commerce pour les analyses de réactivité croisée. Les métabolites du tacrolimus ont été préparés *in vitro* par incubation de tacrolimus avec les microsomes du foie provenant

de rats traités au phenobarbital, en présence d'un système générateur de NADPH dans des conditions aérobies ou bien bioconvertis en incubant le tacrolimus avec un actinomycète.

Les métabolites oxydatifs formés dans le milieu réactionnel ont été isolés et identifiés. Les échantillons purifiés ont été analysés par HPLC, spectrométrie de masse et spectrométrie RMN.

N.B :

- Les réactivités croisées ont été estimées par interférence avec la mesure du tacrolimus dans les échantillons de sang total.
- Les métabolites M-V à M-VIII n'ont pas été évalués pour déterminer un effet possible sur la performance du dosage.

II.4.4.2 Sensibilité :

Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir un seuil de détection $\leq 1,5$ ng/ml, soit un seuil inférieur au domaine de mesure du dosage ARCHITECT Tacrolimus. Le seuil de détection du dosage ARCHITECT Tacrolimus, défini comme étant égal à la concentration à 2 écarts-types au-dessus de la calibration A ARCHITECT Tacrolimus (0 ng/ml) a été calculé comme étant égal à 0,3 ng/ml avec un intervalle de confiance à 95 % (sur la base d'une étude avec $n = 24$ séries, 10 répliques du calibrateur A et 4 répliques du calibrateur B par série).

II.4.4.3 Sensibilité fonctionnelle :

Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir une sensibilité fonctionnelle ≤ 2 ng/ml.

II.4.4.4 Reproductibilité :

Le dosage ARCHITECT Tacrolimus a été conçu de manière à fournir une reproductibilité ≤ 10 % (CV total).

II.4.5 Calibration :

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

Ce volume est suffisant pour analyser chaque calibrateur en double.

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

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

Les calibrateurs donnent les concentrations suivantes :

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

- Rapport de calibration :

Tableau XXI : Détails de la courbe de calibration.

Calibrateur	Réplique (1et 2) URL	Moyenne URL	Ajustée URL
A	677044	675307,5	675569,2
	673571		
B	419387	415274,5	413771,9
	411162		
C	296395	294495,5	297781,9
	292596		
D	196661	194858,0	192876,0
	193055		
E	132185	132600,5	133709,8
	133016		
F	95124	99028,5	98813,2
	102933		

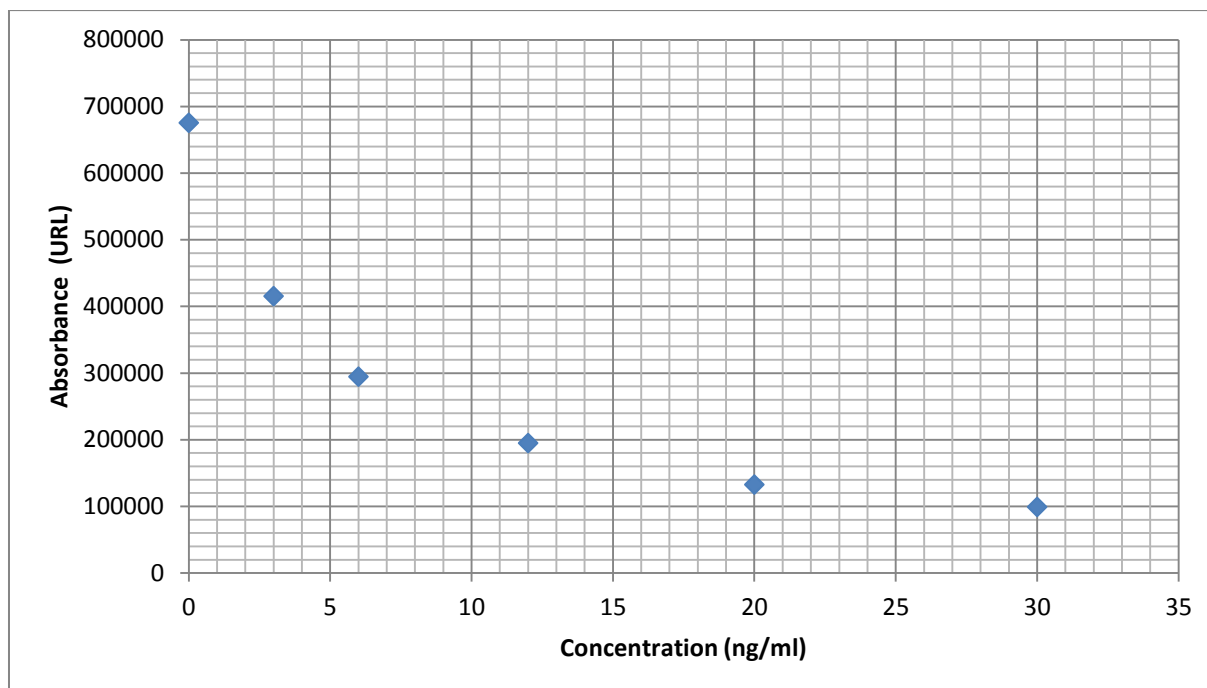


Figure 14 : Courbe de calibration pour le dosage du tacrolimus par CMIA.

II.4.6 Contrôle de qualité :

II.4.6.1 Interne :

Le contrôle de qualité recommande pour le dosage ARCHITECT Tacrolimus consiste à analyser un échantillon de chaque niveau de contrôle une fois toutes les 24 heures chaque jour d'utilisation.

Si le résultat d'un contrôle ne se situe pas dans ces limites, les résultats des échantillons analysés dans la même série ne sont pas valides et ces échantillons devront être re-analysés. Une recalibration peut alors être nécessaire.

Tableau XXII : Niveaux de concentrations des 3 contrôles.

	LEVEL 1		LEVEL 2		LEVEL 3	
	moyenne	Gamme	moyenne	Gamme	moyenne	Gamme
Tacrolimus (ng/ml)	3,88	4,85-5,82	9,02	7,27-10,91	17,90	14,3-21,5

- **Rapport du contrôle qualité interne :**

Afin de valider la courbe de calibration, on a analysé un total de 18 contrôles internes pour chaque niveau (chaque contrôle correspond à une séance de dosage) provenant de 3 lots différents (chaque lot correspond à un Kit de réactif différent), sur une période s'étalant du 10/12/2013 au 14/04/2014 (période d'étude).

Tableau XXIII : Contrôle qualité interne.

Numéro de lot	Résultats (ng/ml)		
	Contrôle 1	Contrôle 2	Contrôle 3
26534M500	5,7	10,0	19,2
	5,6	10,1	20,0
	5,1	9,3	17,0
	5,1	9,5	18,5
	4,5	8,7	16,4
	3,4	7,4	17,2
32065M500	4,8	8,7	18,0
	4,5	9,5	17,6
	4,3	7,8	18,0
	4,1	8,9	16,2
	4,1	8,5	15,4
	4,5	9,1	18,5
	4,5	9,2	17,7
	4,6	8,4	17,6
	4,4	8,7	18,1
	3,5	7,6	16,1
33199M500	5,0	9,3	17,3
	4,3	9,7	14,0

II.4.6.2 Externe :

Une des recommandations récurrentes des conférences de consensus ayant défini les modalités du suivi thérapeutique pharmacologique des anticalcineurines est la nécessité de s'assurer de la qualité de la méthode analytique employée en participant à un contrôle de qualité externe (ou programme d'évaluation externe de compétence). Il s'agit d'un procédé utilisant les résultats de plusieurs laboratoires (n laboratoire) qui analysent le même échantillon. Chaque laboratoire effectue une mesure, notée x_i ($i=1, n$), et retourne son résultat au centre de contrôle (Wallemacq Pierre et al., 2009).

Notre laboratoire participe au contrôle de qualité externe « International Proficiency Testing Scheme » coordonné par l'Unité Analytique de l'Hôpital St-George à Londres.

Deux types de contrôle sont fournis :

- Contrôle ayant une valeur cible (Target concentration) connue par le laboratoire organisateur et communiqué avec les résultats, il s'agit d'une aliquote de sang négatif laquelle une quantité connue du médicament à tester a été ajoutée, par exemple B228, C228 (voir figure 15).

- Contrôle de concentration inconnue, il s'agit d'un pool d'échantillons de sang provenant de patients ayant reçu le médicament à tester, exemple A228 (voir figure 15).

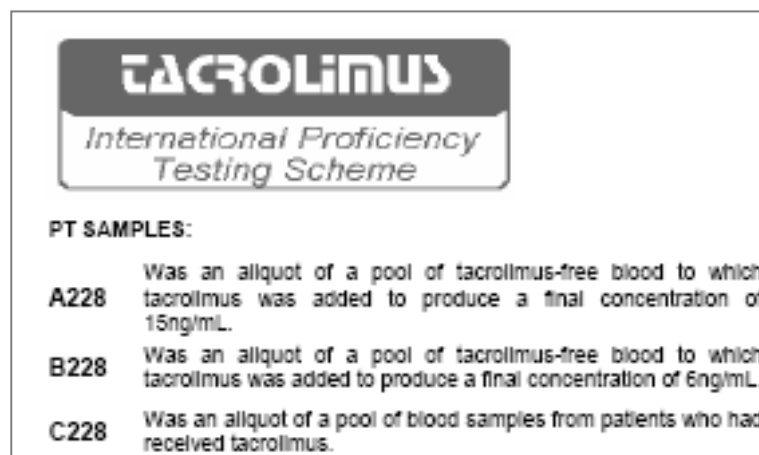


Figure 15 : Exemple de constitution des contrôles de qualité externe.

- Résultats des différents laboratoires utilisant différentes méthodes analytiques :

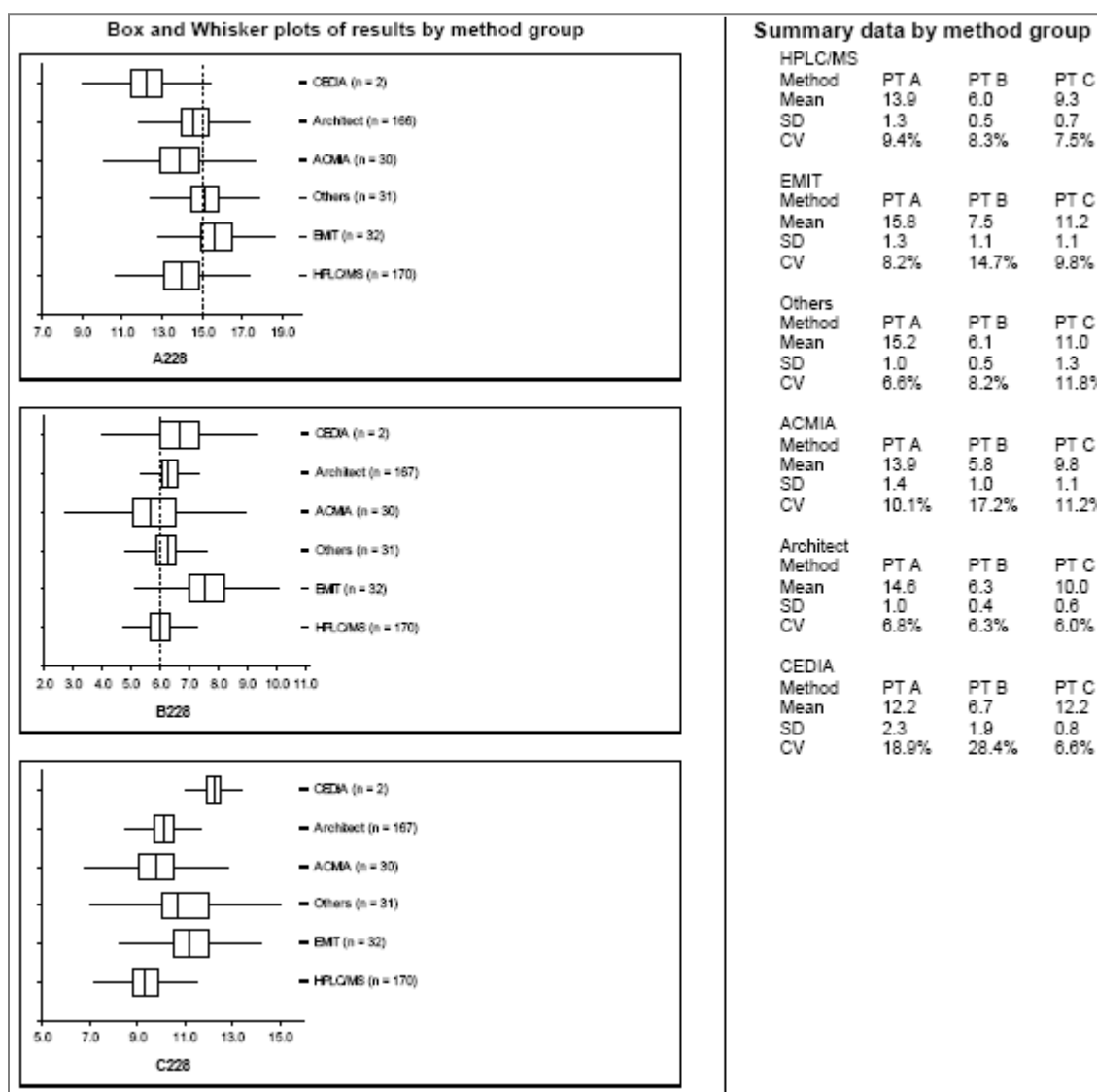


Figure 16 : Résultats généraux du contrôle de qualité externe.

Les résultats de chaque contrôle obtenus par les différents laboratoires participants sont présentés par des boîtes à moustache : une boîte pour chaque méthode analytique, le nombre de laboratoires participants est indiqué entre parenthèses. La boîte s'étend du 1er quartile Q1 (25ème percentile) au 3ème quartile Q3 (75ème percentile), avec une ligne horizontale à la médiane (50ème percentile : Q0) par rapport à laquelle 50% des résultats sont inférieurs et 50% sont supérieurs. La moitié des résultats se situe entre Q1 et Q3.

Les moustaches s'étendent de la valeur minimale (Min) à la valeur maximale (Max) sur une longueur de 1,5 x (Q3-Q1). Toute valeur se situant en dehors de ses extrêmes est une valeur aberrante qui ne peut pas être acceptée.

• Résultats du groupe des laboratoires utilisant la technique CMIA :

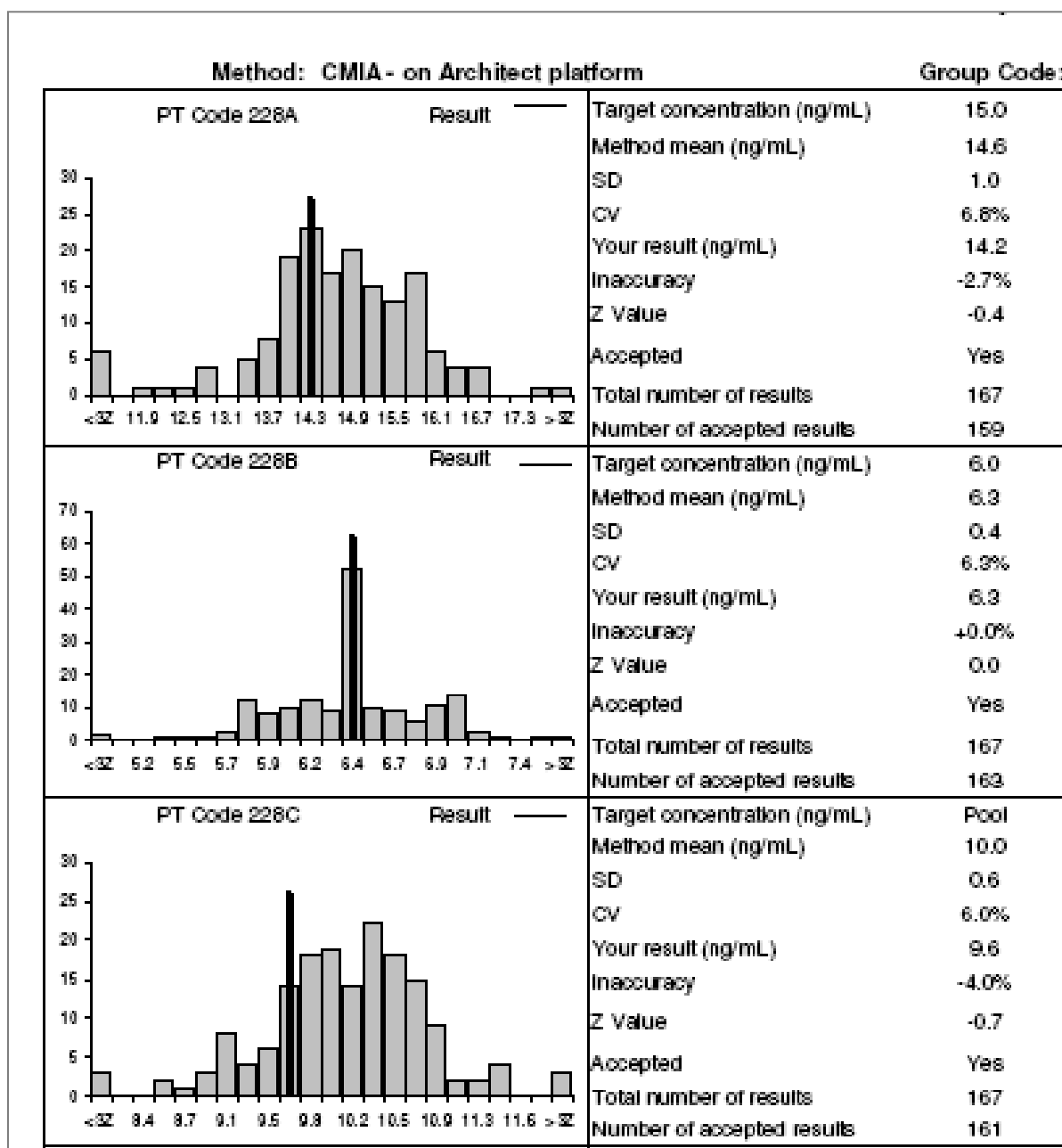


Figure 17 : Résultats des laboratoires utilisant la technique CMIA (L'abscisse représente la concentration du médicament en ng/ml, elle s'étend de la « Médiane - 3SD » à la « médiane +3SD »).

Les résultats sont présentés sous forme d'histogrammes : chaque histogramme représente le nombre de laboratoires ayant trouvé la même valeur (la même concentration).

Notre résultat est présenté par une ligne verticale noire dans l'histogramme qui représente les laboratoires ayant trouvé un résultat similaire à notre laboratoire.

- **Interprétation des résultats :**

* La médiane (Method mean : m) correspond au 50ème percentile (P50).

* La déviation standard est calculée par la formule : **SD = (P75- P25)/1,349** où P75 et P25 sont respectivement le 75ème et le 25ème percentile (3ème quartile et 1er quartile).

* Le coefficient de variation (CV) calculé par la formule : **CV=100 x SD/m**

* Le Z-score est calculé (norme ISO/CEI 43-1 : 1997) par la formule :

Z= (x-médiane)/SD où x est le résultat du laboratoire.

Le Z-score donne l'écart relatif entre la valeur mesurée par le laboratoire et la valeur médiane (valeur cible). Le Z-score est une grandeur sans unité. Un signe négatif indique que la valeur mesurée est inférieure à la cible, un signe positif que la valeur mesurée est supérieure à la valeur cible (Figure 17).

Pour les scores z :

- $|z| \leq 2,0$ indique des performances «satisfaisantes» et ne génère aucun signal, **c'est le cas de nos résultats.**

- $2,0 < |z| < 3,0$ indique des performances «discutables» et génère un signal.

- $|z| \geq 3,0$ indique des performances «insatisfaisantes» et génère un signal d'action.

Tableau XXIV: Résumé des résultats du contrôle de qualité externe du tacrolimus.

Contrôles	A228	B228	C228
Médiane (ng/ml)	14,6	6,3	10,0
SD (ng/ml)	1,0	0,4	0,6
CV %	6,8	6,3	6,0
Résultats (x) (ng/ml)	14,2	6,3	9,6
Z value	-0,4 (Accepted)	0,0 (Accepted)	-0,7 (Accepted)

I. Description de la population :**I.1 Caractéristiques générales :**

Les informations sont indiquées dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Caractéristiques générales des patients.

Patients	Sexe	Age	Date de transplantation	Lieu de transplantation
P01	H	39	05/01/2014	TLEMCEN
P02	F	20	28/01/2012	TLEMCEN
P03	H	30	02/06/2011	TLEMCEN
P04	H	30	29/06/2013	FRANCE
P05	H	36	03/10/2010	TLEMCEN
P06	F	22	20/03/2011	TLEMCEN
P07	F	34	18/06/2008	FRANCE
P08	F	44	31/05/2010	TLEMCEN
P09	F	35	2009	TLEMCEN
P10	F	19	07/07/2013	ORAN
P11	H	15	01/07/2009	FRANCE
P12	H	41	01/02/2014	TLEMCEN
P13	H	37	22/10/2013	TLEMCEN
P14	H	48	30/10/2011	JORDANIE
P15	H	39	30/07/2011	TLEMCEN
P16	F	27	2007	ALGER
P17	F	26	21/10/2013	TLEMCEN
P18	F	21	05/11/2009	ALGER
P19	F	34	06/01/2014	TLEMCEN
P20	F	26	13/12/2013	TLEMCEN
P21	H	22	31/01/2014	TLEMCEN
P22	H	29	25/02/2014	TLEMCEN
P23	F	34	30/06/2013	TLEMCEN
P24	H	43	22/09/2004	FRANCE
P25	H	20	2001	JORDANIE
P26	H	24	12/12/2013	TLEMCEN
P27	H	46	29/09/2013	TLEMCEN
P28	H	43	20/02/2009	TLEMCEN
P29	H	26	15/03/2014	TLEMCEN
P30	H	22	13/03/2014	TLEMCEN

I.1.1 Age :

La moyenne d'âge au moment de la greffe est de $29 \pm 4,2$ ans avec des extrêmes variant de 7 à 65 ans.

La moyenne d'âge au moment de l'étude est de $32,26 \pm 4,14$ ans avec des

Extrêmes variant de 15 à 66 ans.

I.1.2 Sexe :

La population comprend 18 hommes et 12 femmes. Le sex-ratio de 1,5 est en faveur des hommes (Figure 18).

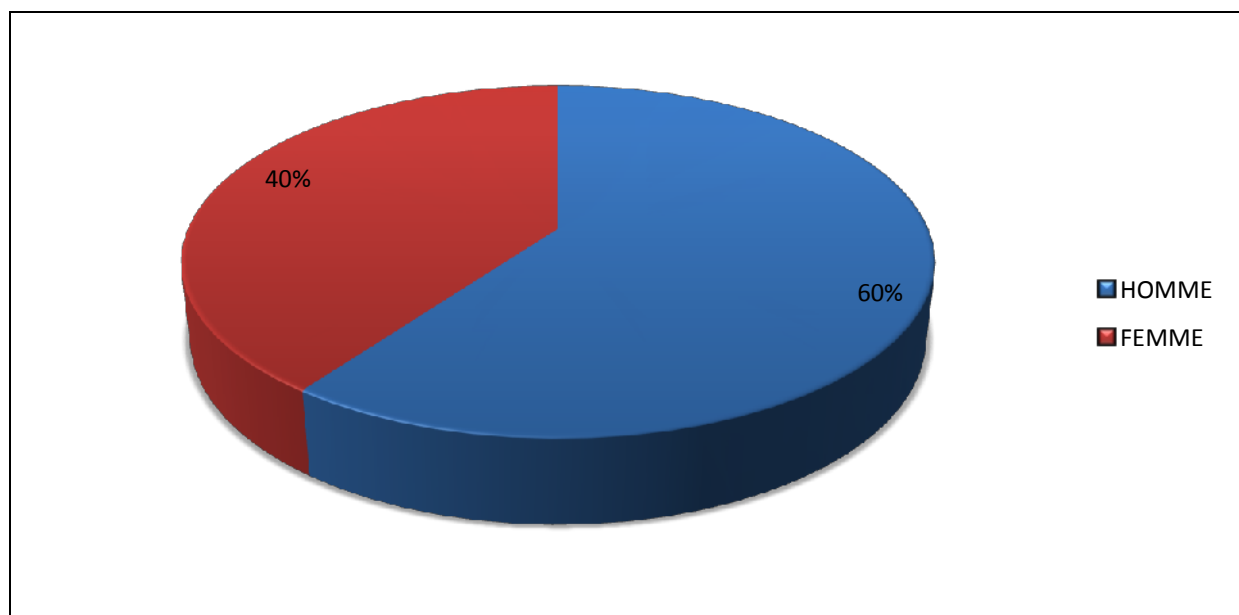


Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe

I.1.3 Date de transplantation :

50 % des patients transplantés de cette étude ont été transplantés récemment entre 2013 et 1^{er} trimestre 2014 (Figure 19).

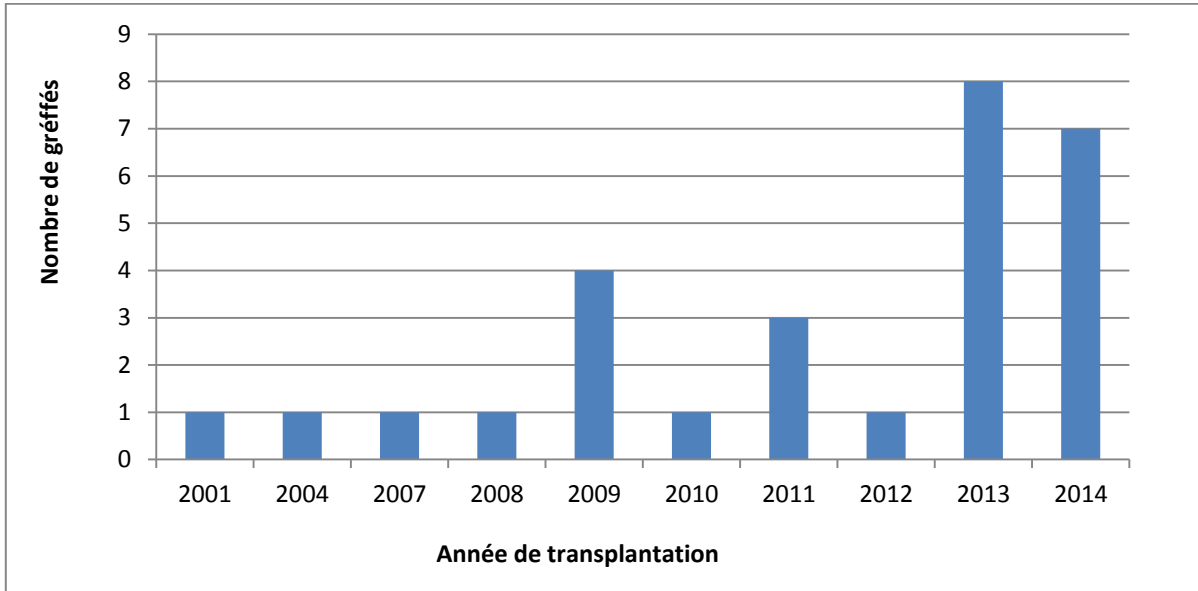


Figure 19 : Répartition du nombre des greffés en fonction de la date de transplantation.

I.1.4 Lieu de transplantation :

70 % des patients de la population ont été greffés au niveau du CHU Tlemcen et 13,34 % d'entre eux en France (Figure 20).

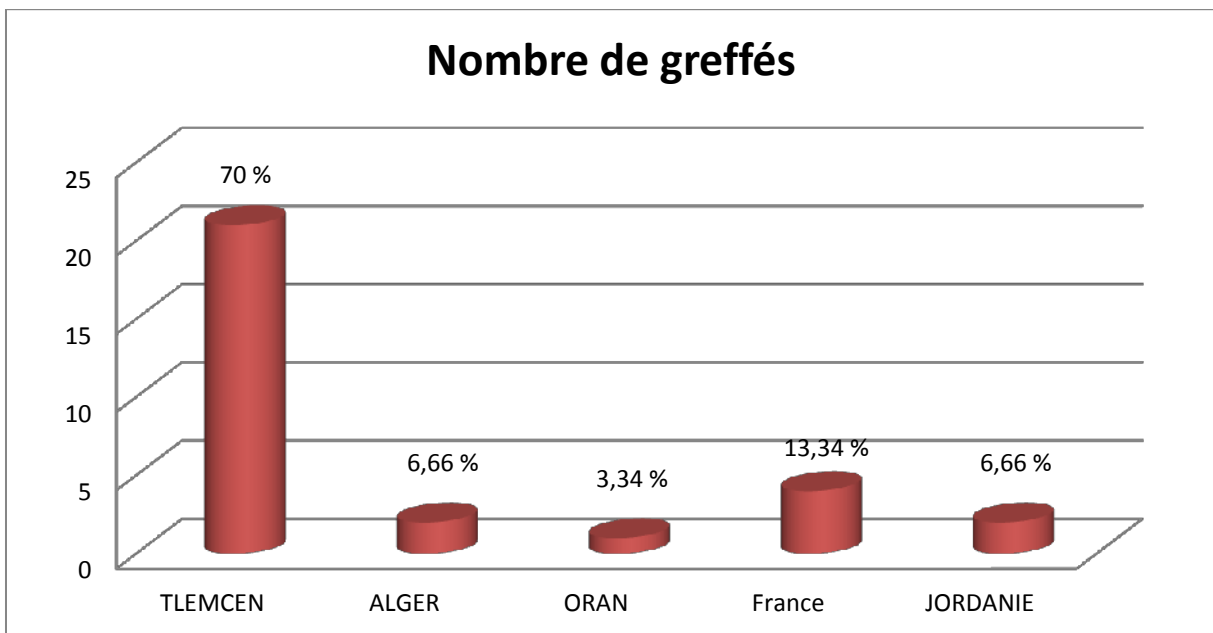


Figure 20 : Répartition du nombre des greffés en fonction du lieu de transplantation.

I.1.5 Répartition des patients en fonction du lieu et de l'année de transplantation :

Le tableau XXVI démontre la répartition de la population en fonction du lieu et de l'année de transplantation.

Tableau XXVI: Répartition des patients en fonction de lieu et année de transplantation.

	2001	2004	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
TLEMCEN	0	0	0	0	2	2	3	1	6	7	21
Autres	1	1	1	1	2	1	0	0	2	0	9
TOTAL	1	1	1	1	4	3	3	1	8	7	30

Le pic des transplantations rénales au cours de l'étude a été atteint au 1^{er} trimestre de l'année 2014.

I.2 Caractéristiques clinico-biologiques :

I.2.1 Néphropathie causale :

Le tableau XXVII résume le type de néphropathie causale à l'origine de l'insuffisance rénale terminale justifiant de la transplantation. Environ deux tiers (63%) des patients souffraient d'une néphropathie d'origine indéterminée.

Tableau XXVII : Détermination de la néphropathie causale.

Néphropathie causale	Pourcentage (%)
Indéterminée	63,34
uropathie	13,33
Dépôt d'Ig (IgG / IgA)	6,67
Diabète	3,33
HTA	3,33
Néphrophtisie	3,33
Non déterminée	6,67

I.2.2 Traitements :

I.2.2.1 Traitement d'induction :

Les ATG ont été utilisées en traitement d'induction chez 15 patients (71,43%), et le basiliximab (anticorps anti-CD25) a été utilisé chez 06 patients (28,57%).

Notons que 09 patients ont été exclus par manque des données.

I.2.2.2 Traitement d'entretien :

Tous les patients inclus dans l'étude étaient traités par trithérapie (tacrolimus/mycophénolate mofétil/corticoïdes).

I.2.2.3 Autres traitements :

Les patients transplantés bénéficiaient également d'un traitement protecteur gastrique (Oméprazole, Ranitidine, Maalox), d'un traitement prophylactique antibactérien (Bactrim) et antiviral (Rovalcyte) suivant des protocoles standards.

I.2.3 Profil immunologique :**I.2.3.1 Compatibilité HLA :**

Sur 30 patients 13,33 % greffés ont présentés un HLA identique à celui du donneur (Figure 21).

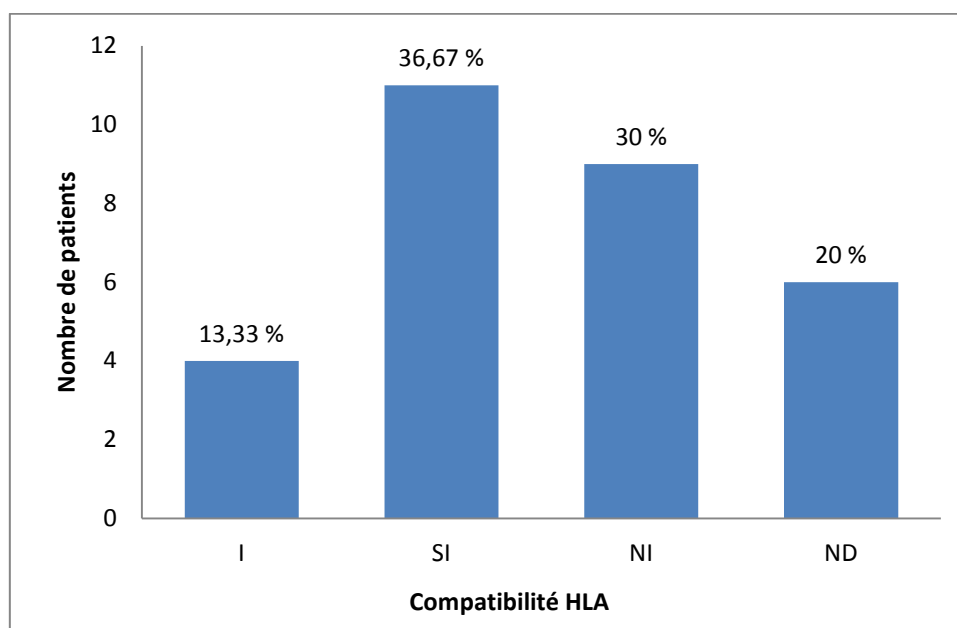


Figure 21 : Compatibilité HLA des greffés.

I.2.3.2 CMV (cytomégalo-virus) :

Notons que 26,67 % de la population n'ont pas été évalués par manque des données.

La figure 22 démontre que le reste des patients greffés présentent une immunisation anti CMV négative en termes d'anticorps IgM.

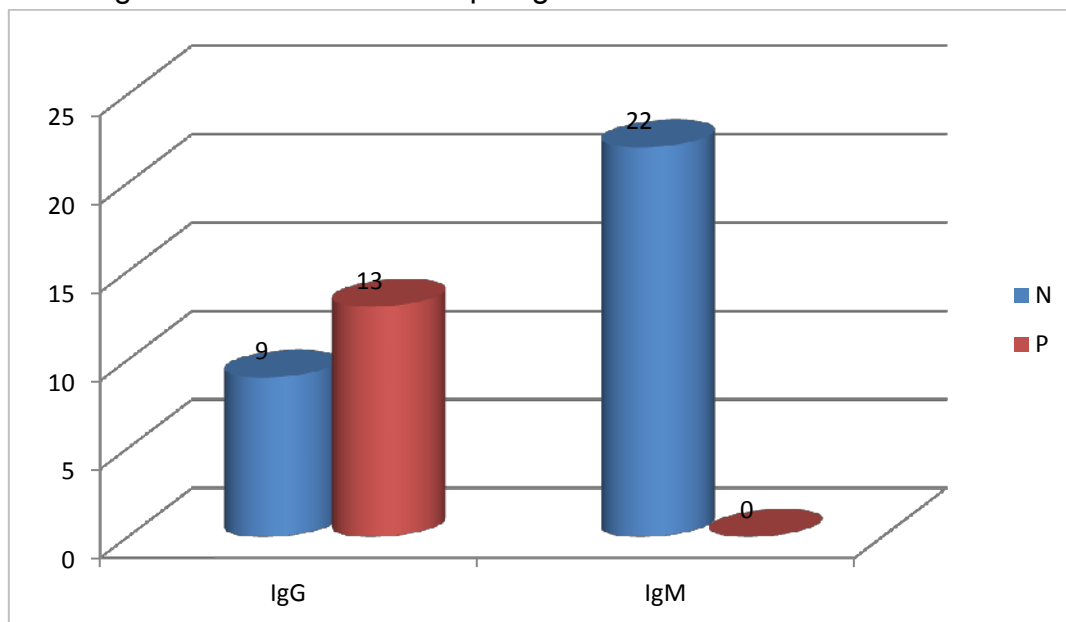


Figure 22 : Immunisation anti-CMV.

II. Suivi thérapeutique :

II.1 Suivi thérapeutique biologique :

Les résultats de chaque paramètre biologique obtenu dans les différents périodes post greffe sont présentés par des boîtes à moustache.

Une boîte pour chaque période. La boîte s'étend du 1^{er} quartile Q1 (25^{ème} percentile) au 3^{ème} quartile Q3 (75^{ème} percentile), avec une ligne horizontale à la médiane (50^{ème} percentile : Q0) par rapport à laquelle 50% des résultats sont inférieurs et 50% sont supérieurs. La moitié des résultats se situe entre Q1 et Q3.

Les moustaches s'étendent de la valeur minimale (Min) à la valeur maximale (Max).

II.1.1 Surveillance de la fonction rénale :

II.1.1.1 Créatinémie :

Les variations de la créatinémie en fonction du délai post greffe sont démontrées par la figure 23.

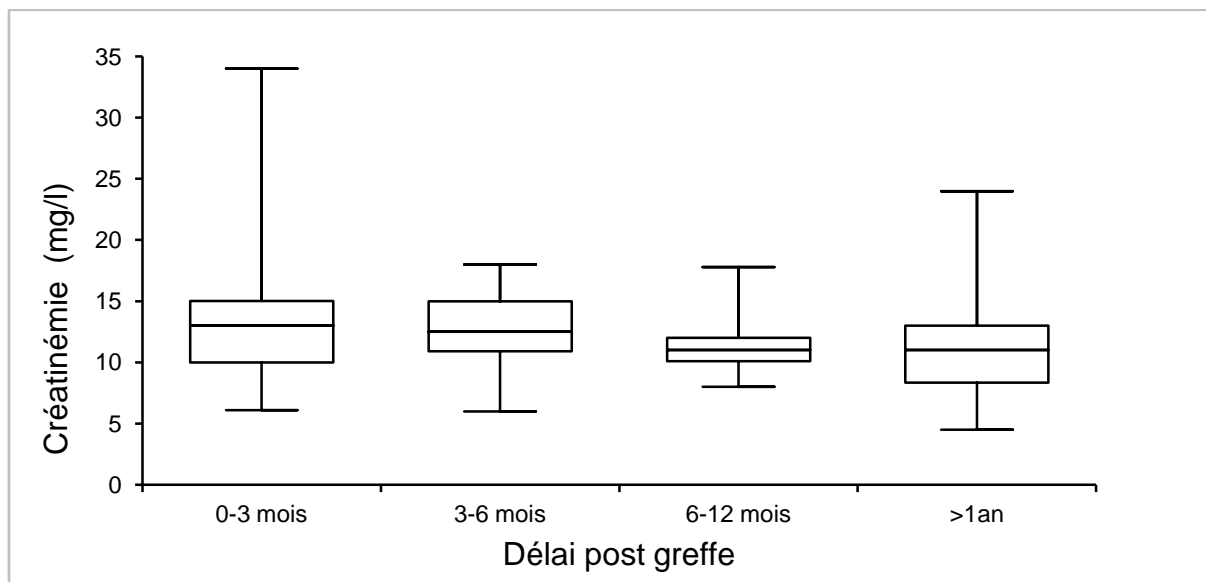


Figure 23 : Variation de la créatinémie en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que la variation de la créatinémie en fonction du délai post greffe (Figure 23, Tableau XXVIII) ne s'éloigne pas de ces valeurs normales (6-13 mg/l) en terme de médiane.

Notons toutefois que le maximum de créatinémie (34mg/l) a été atteint au cours des 3 premiers mois.

Tableau XXVIII : Paramètres de distribution de la créatinémie (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=262).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons (n_i)	90	34	10	128
1^{er} quartile	10	10,971	10,1	8,335
Minimum	6,1	6	8	4,5
Médiane	13	12,5	11	11
Maximum	34	18	17,8	24
3^{ème} quartile	15,007	15	12	13
Moyenne	13,501	12,707	11,3	10,972

II.1.1.2 Débit de filtration glomérulaire :

La figure 24 illustre variations du DFG en fonction du délai post greffe.

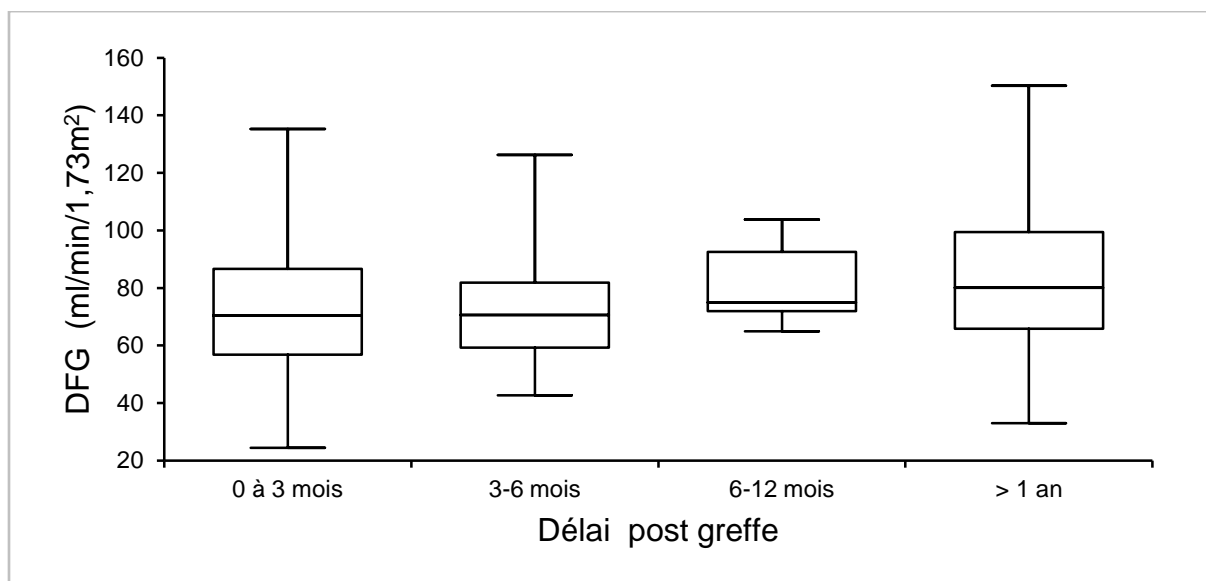


Figure 24 : Variation du DFG en fonction du délai post greffe.

Les variations du DFG en termes de médiane (Tableau XXIX, Figure 24) indiquent que la population souffre d'une insuffisance rénale légère qui se corrige progressivement en fonction du délai post greffe. Cependant ; des cas isolés d'insuffisance rénale modérée à sévère ont pu être décelés durant les 06 premiers mois post greffe. Un DFG de 33.00 a été observé plus d'un an post transplantation.

Tableau XXIX : Paramètres de distribution du DFG (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=262).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons (n_i)	90	34	10	128
1^{er} quartile	56,78	59,23	71,98	65,82
Minimum	24,38	42,70	64,91	33,00
Médiane	70,39	70,59	70,94	80,11
Maximum	135,21	126,28	103,76	150,32
3^{ème} quartile	86,61	81,83	92,49	99,38
Moyenne	72,84	73,66	80,59	84,04

II.1.1.3 Urée :

La figure 25 illustre variations de l'urée en fonction du délai post greffe.

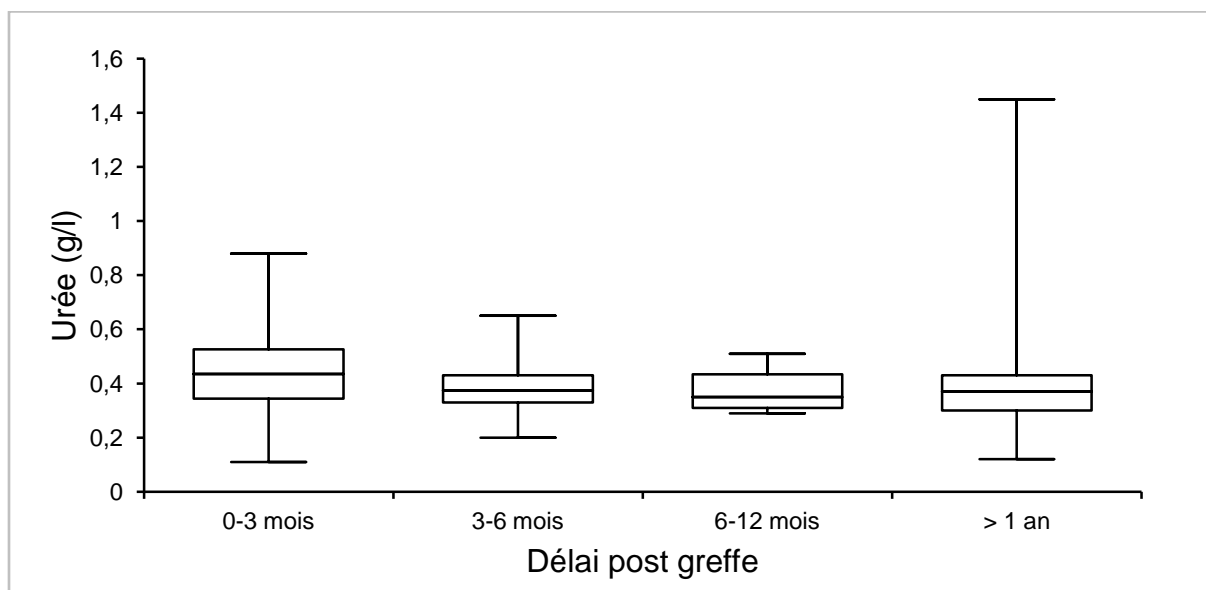


Figure 25 : Variation de l'urée en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de l'urée en fonction du délai post greffe (Tableau XXX, Figure 25) en terme de médiane se rapprochent de la limite supérieur des valeurs normales (0,13-0,43 g/l).

Notons que le maximum d'urée sanguin a été atteint à plus d'un an post greffe.

Tableau XXX : Paramètres de distribution de l'urée sanguine (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=261).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	92	34	10	125
1^{er} quartile	0,344	0,333	0,31	0,3
Minimum	0,11	0,2	0,29	0,12
Médiane	0,435	0,375	0,35	0,37
Maximum	0,88	0,65	0,51	1,45
3^{ème} quartile	0,526	0,430	0,433	0,430
Moyenne	0,453	0,384	0,374	0,420

II.1.2 Surveillance de la fonction hépatique :

II.1.2.1 TGO :

La figure 26 démontre les variations de la TGO en fonction du délai post greffe.

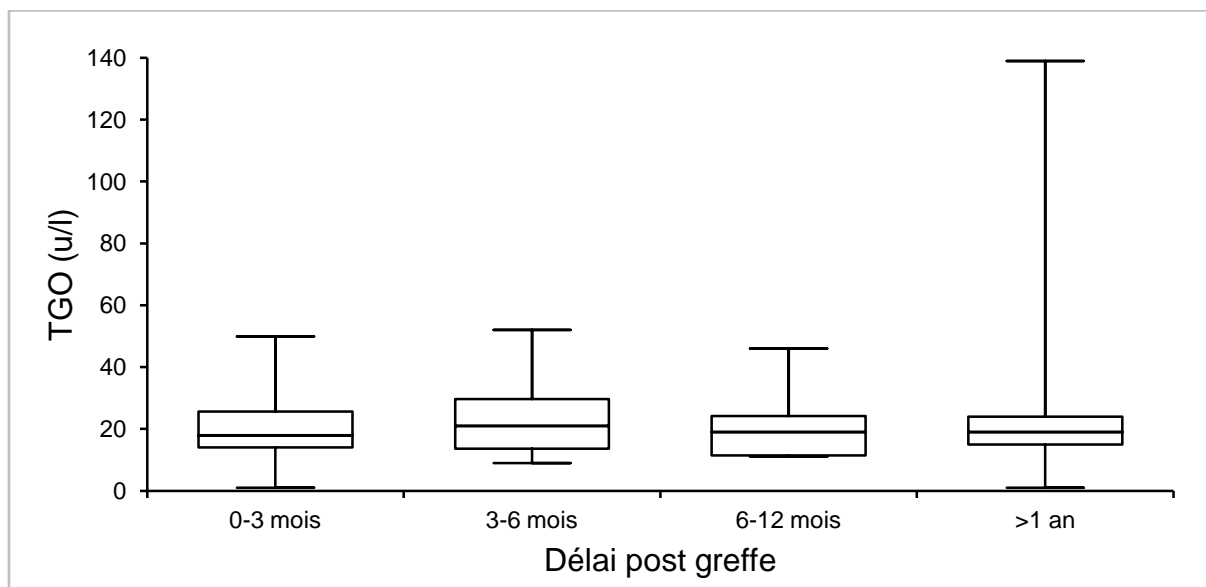


Figure 26 : Variation de la TGO en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de la TGO en fonction du délai post greffe (Tableau XXXI, Figure 26) en terme de médiane ne s'éloignent pas des valeurs normales (6-40 u/l).

Notons que le maximum a été atteint à plus d'un an post greffe.

Tableau XXXI : Paramètres de distribution de la TGO (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=191).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	75	29	8	79
1^{er} quartile	14	13,7	11,4	15
Minimum	1	9	11	1
Médiane	18	21	19	19
Maximum	50	52	46	139
3^{ème} quartile	25,7	29,7	24,2	24
Moyenne	19,9	22,2	20,8	21,6

II.1.2.2 TGP :

La figure 27 indique les variations de la TGP en fonction du délai post greffe

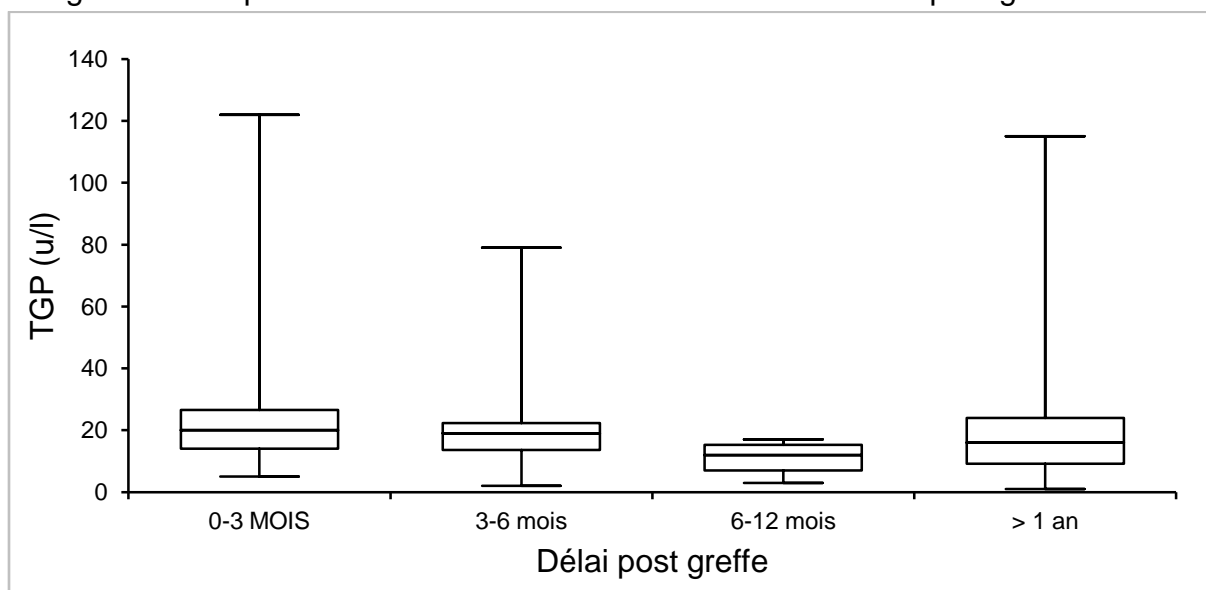


Figure 27 : Variation de la TGP en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de la TGP en fonction du délai post greffe (Tableau XXXII, Figure 27) en terme de médiane ne s'éloignent pas des valeurs normales (0-40 u/l).

Notons que le maximum qui été égal à trois fois la normale, a été atteint à plus d'un an post greffe.

Tableau XXXII : Paramètres de distribution de la TGP (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=187).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	4	15
Nombre d'échantillons	72	29	7	79
1^{er} quartile	14	13,7	7	9,2
Minimum	5	2	3	1
Médiane	20	19	12	16
Maximum	122	79	17	115
3^{ème} quartile	26,6	22,3	15,3	24
Moyenne	25,1	20,3	11,1	19,6

II.1.3 Prévention du risque cardio-vasculaire :

II.1.3.1 Triglycérides :

La figure 28 indique les variations des triglycérides en fonction du délai post greffe.

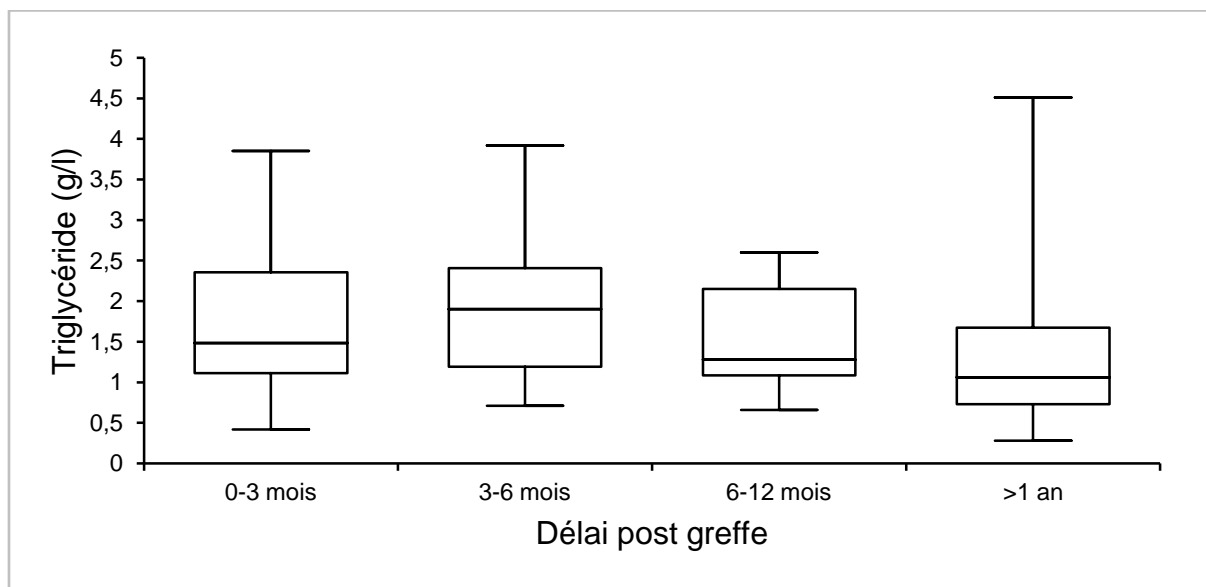


Figure 28 : Variation des triglycérides en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations des triglycérides en fonction du délai post greffe (Tableau XXXIII, Figure 28) en terme de médiane dépassent légèrement les valeurs normales (0,4-1,5 g/l) pendant la période de 3 à 6 mois post greffe.

Notons que le maximum qui été égal à trois fois la normale, a été atteint à plus d'un an post greffe.

Tableau XXXIII : Paramètres de distribution des triglycérides (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=198).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	64	29	7	98
1 ^{er} quartile	1,114	1,19	1,085	0,729
Minimum	0,42	0,71	0,66	0,28
Médiane	1,485	1,9	1,28	1,06
Maximum	3,85	3,92	2,6	4,51
3 ^{ème} quartile	2,358	2,407	2,15	1,672
Moyenne	1,766	1,956	1,49	1,33

II.1.3.2 Cholestérol :

La figure 29 indique les variations du cholestérol en fonction du délai post greffe.

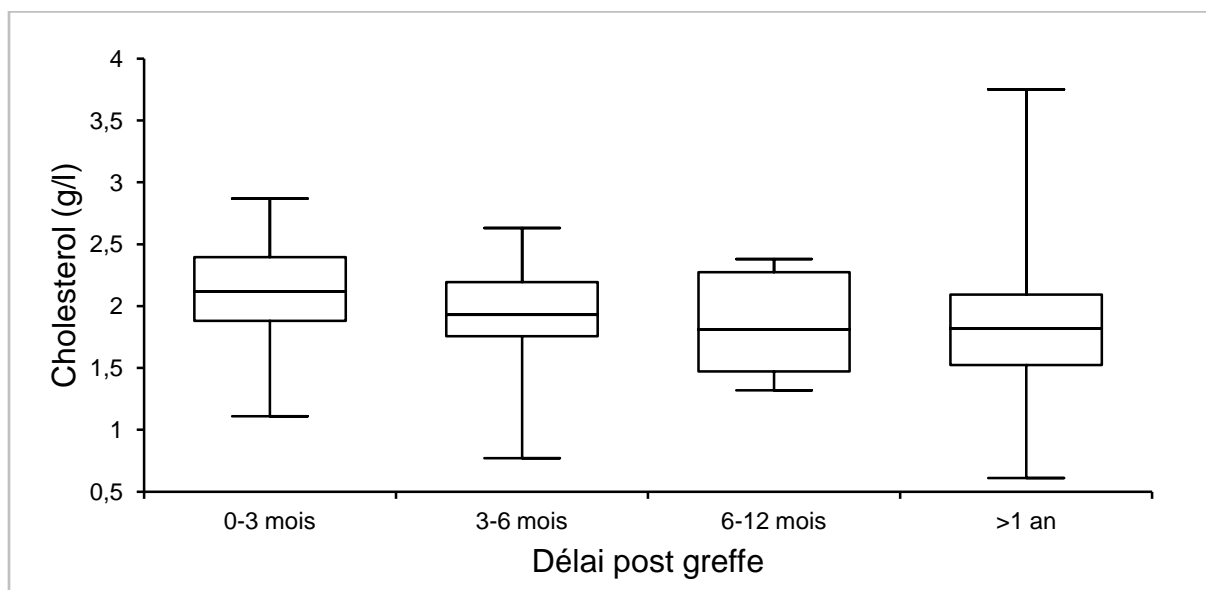


Figure 29 : Variation du cholestérol en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations du cholestérol en fonction du délai post greffe (Tableau XXXIV, Figure 29) en terme de médiane se rapprochent de la limite supérieure des valeurs normales (1,5-2,2 g/l).

Notons que le maximum a été atteint à plus d'un an post greffe.

Tableau XXXIV : Paramètres de distribution du cholestérol (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=209).

Délais post greffe	0-3mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	71	29	8	101
1 ^{er} quartile	1,822	1,757	1,471	1,537
Minimum	1,11	0,77	1,32	0,61
Médiane	2,120	1,930	1,810	1,820
Maximum	2,87	2,193	2,274	3,75
3 ^{ème} quartile	2,397	2,193	2,274	2,093
Moyenne	2,108	1,936	1,850	1,183

II.1.3.3 Glycémie :

La figure 30 illustre les variations de la glycémie en fonction du délai post greffe.

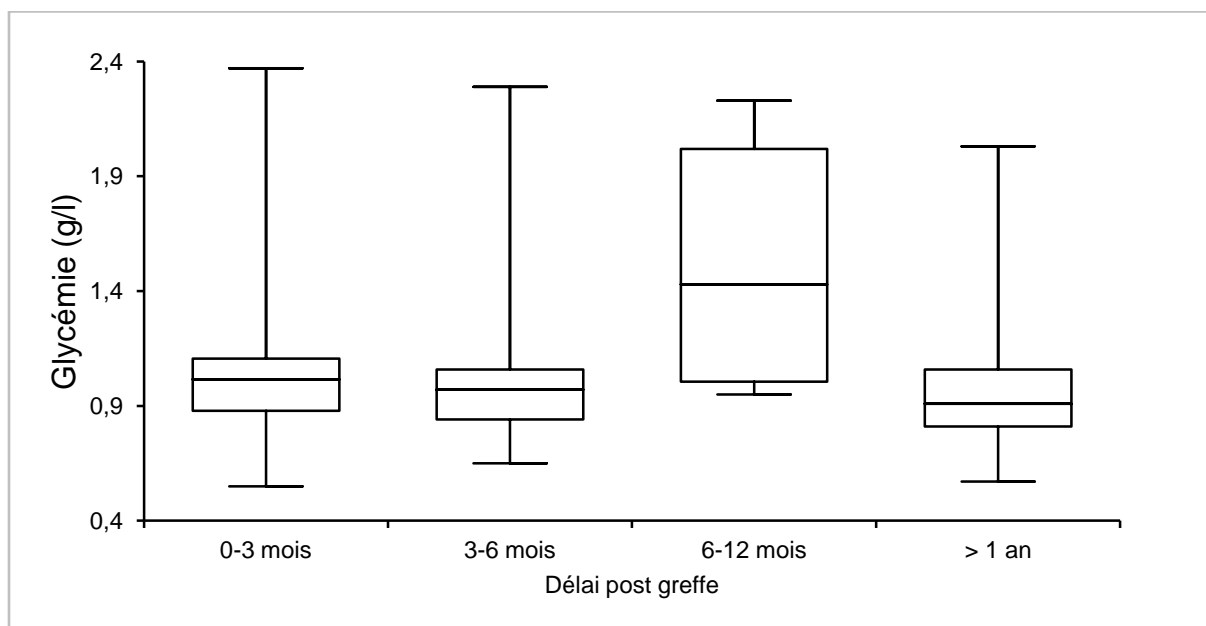


Figure 30 : Variation de la glycémie en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de la glycémie en fonction du délai post greffe (Tableau XXXV, Figure 30) en terme de médiane dépassent légèrement les valeurs normales (0,7-1,1 g/l) pendant la période de 3 à 6 mois post greffe.

Notons que le maximum a été atteint au cours de la période de 3 à 6 mois post greffe.

Tableau XXXV : Paramètres de distribution de la glycémie (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=220).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	76	6	27	111
1 ^{er} quartile	0,878	1,005	0,842	0,810
Minimum	0,55	0,95	0,65	0,57
Médiane	1,015	1,430	0,97	0,91
Maximum	2,37	2,23	2,29	2,03
3 ^{ème} quartile	1,106	2,019	1,058	1,058
Moyenne	1,037	1,508	1,049	0,955

II.1.3.4 Pression artérielle :

- Systole :

La figure 31 illustre les variations de la pression artérielle systolique en fonction du délai post greffe.

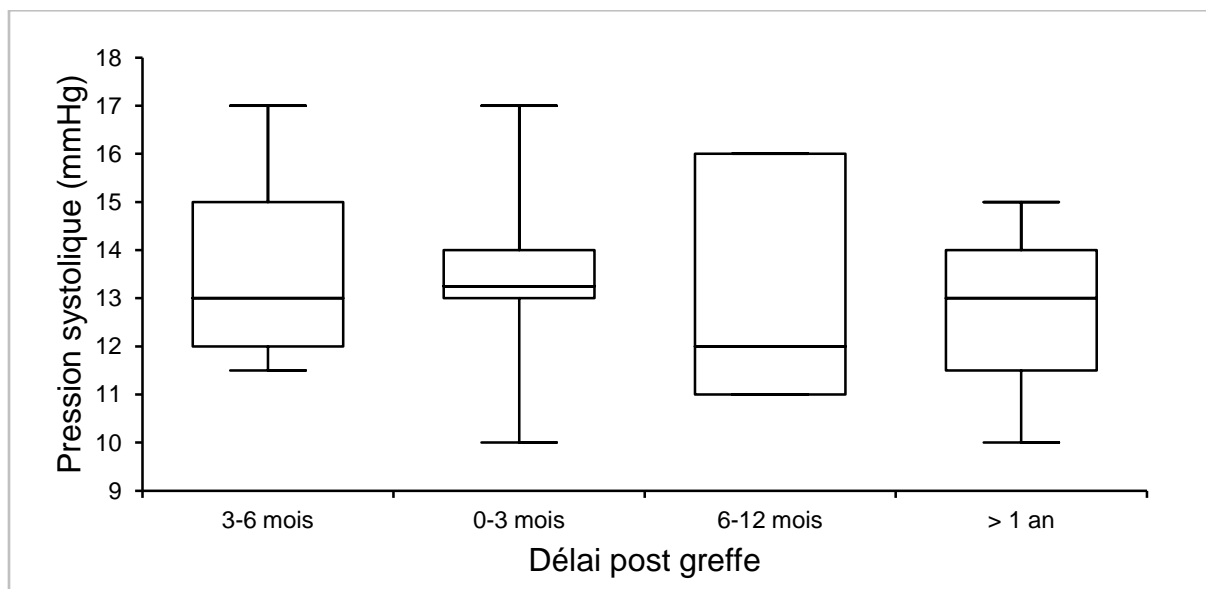


Figure 31 : Variation de la pression systolique en fonction du délai post greffe.

On remarque une augmentation de la pression systolique à partir du 6^{ème} mois post greffe (Tableau XXXVI, Figure 31) correspondant à l'introduction du traitement.

Tableau XXXVI : Paramètres de distribution la pression systolique (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=174).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	26	76	6	66
1^{er} quartile	12	13	11	11,5
Minimum	11,5	10	11	10
Médiane	13	13,25	12	13
Maximum	17	17	16	15
3^{ème} quartile	15	14	16	14
Moyenne	13,54	13,5	13	12,78

- Diastole :

La figure 32 illustre les variations de la pression artérielle diastolique en fonction du délai post greffe.

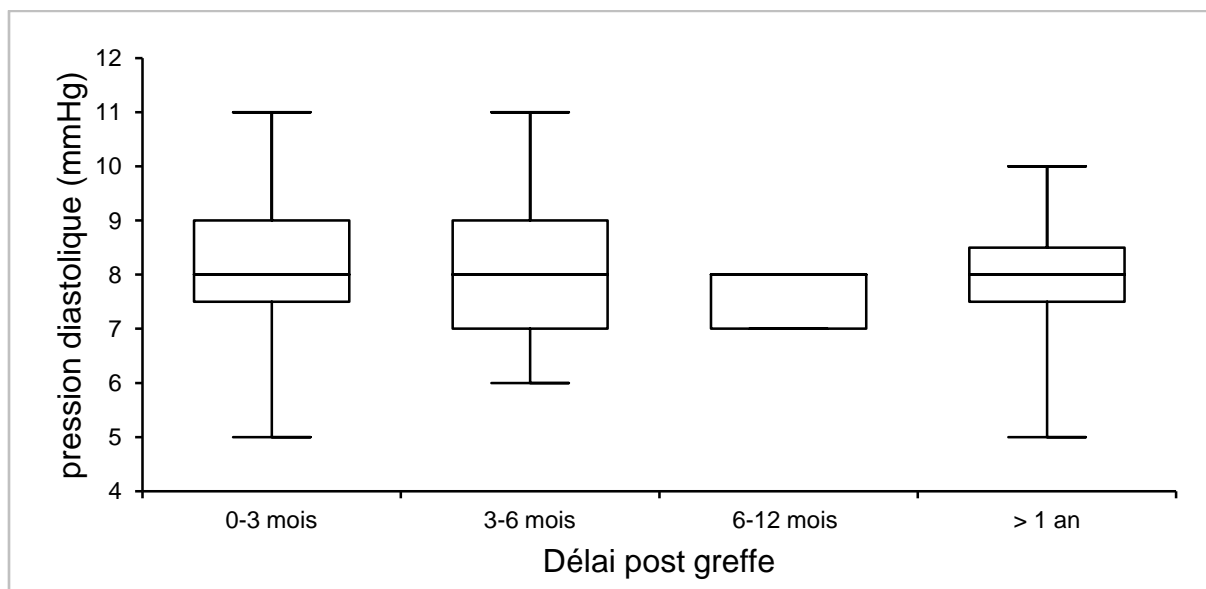


Figure 32 : Variation de la pression diastolique en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de la pression diastolique en fonction du délai post greffe (Tableau XXXVII, Figue 32) en terme de médiane ne s'éloignent pas des valeurs normales (9 mmHg).

Notons que le maximum a été atteint les six premier mois post greffe.

Tableau XXXVII : Paramètres de distribution la pression diastolique (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=174).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	76	26	6	66
1^{er} quartile	7,5	7	7	7,5
Minimum	5	6	7	5
Médiane	8	8	8	8
Maximum	11	11	8	10
3^{ème} quartile	9	9	8	8,5
Moyenne	8,22	8,08	7,7	8,02

II.1.4 Détection des anomalies hématologiques :

II.1.4.1 Hb :

La figure 33 démontre les variations de l'hémoglobine en fonction du délai post greffe.

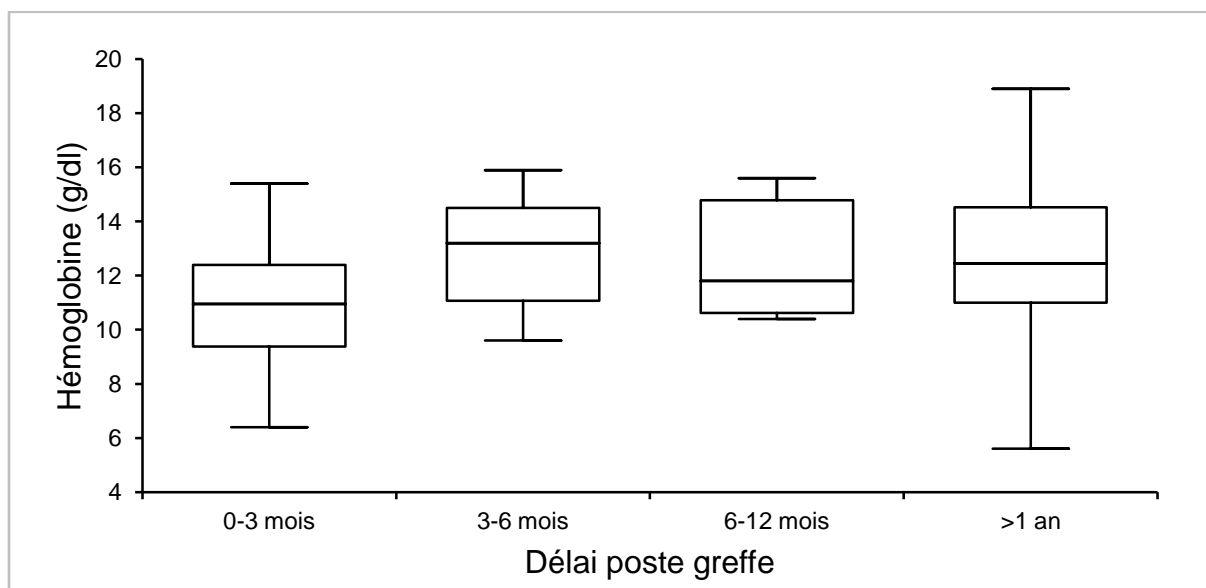


Figure 33 : Variation de l'hémoglobine en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations de l'hémoglobine en fonction du délai post greffe (Tableau XXXVIII, Figure 33) en terme de médiane ne s'éloignent pas des valeurs normales (12,5-17 g/dl).

Notons que le minimum le plus franc a été atteint durant les trois premiers mois post greffe.

Tableau XXXVIII : Paramètres de distribution l'hémoglobine (1er quartile, médiane, 3ème quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=184).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	68	25	7	84
1 ^{er} quartile	9,383	11,07	10,62	11
Minimum	6,4	9,6	10,4	5,6
Médiane	10,95	13,2	11,8	12,45
Maximum	15,4	15,9	15,6	18,9
3 ^{ème} quartile	12,396	14,5	14,78	14,517
Moyenne	11,013	12,92	12,66	12,704

II.1.4.2 Plaquette :

La figure 34 démontre les variations des plaquettes en fonction du délai post greffe.

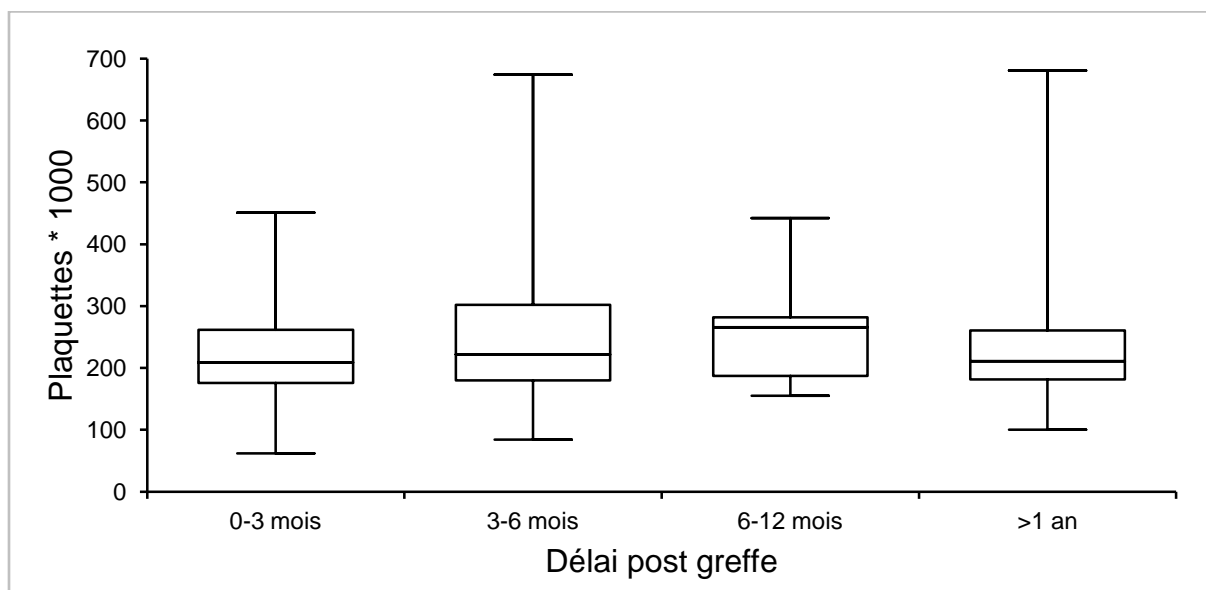


Figure 34 : Variation du nombre des plaquettes en fonction du délai post greffe.

Nous remarquons que les variations du nombre des plaquettes en fonction du délai post greffe (Tableau XXXIX, Figure 34) en terme de médiane ne s'éloignent pas des valeurs normales (150000 - 400000/mm³). Notons que le minimum le plus franc a été atteint durant les trois premier mois post greffe.

Tableau XXXIX : Paramètres de distribution des plaquettes (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe (n=176).

Délais post greffe	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	14	10	5	15
Nombre d'échantillons	65	21	7	83
1 ^{er} quartile	175,7	180	187,3	181,3
Minimum	62	84	155	100
Médiane	209	222	266	211
Maximum	451	674	442	681
3 ^{ème} quartile	261,7	302	281,8	260,7
Moyenne	217	245,5	260,9	229,9

II.2 Suivi thérapeutique pharmacologique :

II.2.1 Distribution de la tacrolémie en fonction du délai post greffe :

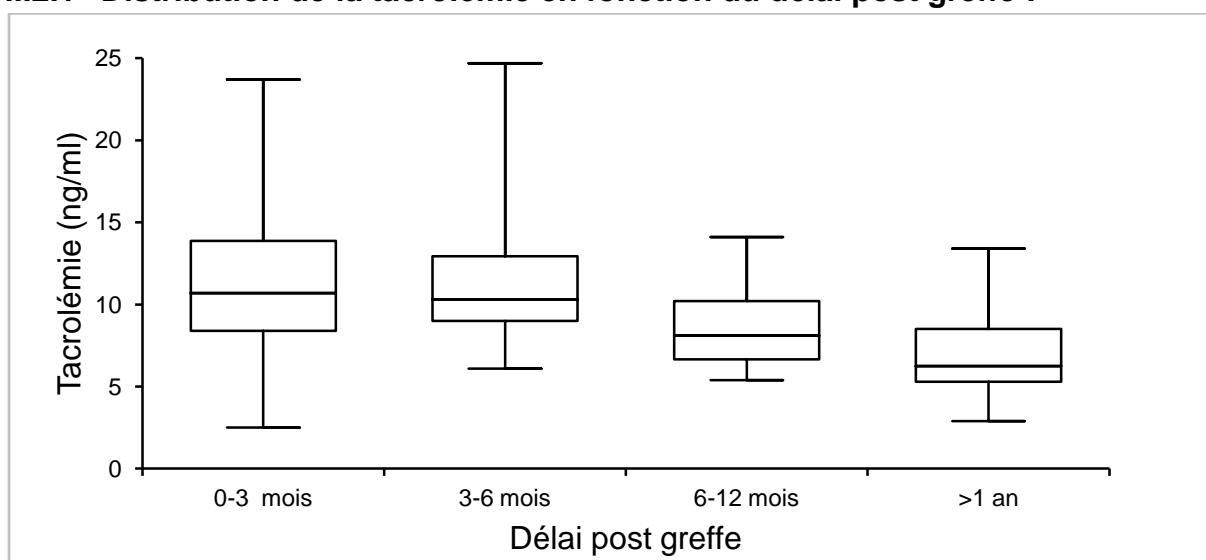


Figure 35 : Variation de la tacrolémie en fonction du délai post greffe.

Durant les 3 premiers mois, la moyenne de C_0 est $11,44 \pm 8,9$ ng/ml ($n=15$), cette moyenne décroît jusqu'à atteindre $6,84 \pm 4,82$ ng/ml après un an ($n=15$).

Durant les 3 premiers mois, 50% des contrôles de C_0 se situent entre 8,4 ng/ml (1^{er} quartile) et 13,87 ng/ml (3^{ème} quartile) (Figure 35, Tableau XL).

Une année après transplantation, la moitié des contrôles de C_0 se situe entre 5,3 ng/ml (1^{er} quartile) et 8,51 ng/ml (3^{ème} quartile).

Tableau XL : Paramètres de distribution de la tacrolémie (1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile, minimum, maximum, moyenne) selon le délai post greffe ($n=270$).

Délais post greffe	0-3mois	3-6 mois	6-12 mois	>1an
Nombre de patients	15	10	5	15
Nombre d'échantillons	101	50	13	106
1^{er} quartile	8,4	9,0	6,67	5,30
Minimum	2,5	6,1	5,4	2,9
Médiane	10,7	10,3	8,1	6,25
Maximum	23,7	24,7	14,1	13,4
3^{ème} quartile	13,87	12,93	10,20	8,51
Moyenne	11,44	11,39	8,6	6,84

II.2.2 Modalités d'atteinte des taux cibles :

Le délai d'atteinte des taux cibles a été déterminé à partir de la date d'introduction du tacrolimus jusqu'à la date qui correspondait au premier taux sanguin compris dans la fourchette des taux cibles. Il est exprimé en jours. Le nombre de changements de dose ayant permis l'atteinte des taux cibles ont également été dénombrés.

Tableau XLI : Modalités d'atteinte des taux cibles.

Patients (n=12)	Délai d'atteinte des taux cibles (jours)	Nombre de changements	Dose d'atteinte
P22	26	2	16
P01	21	1	17
P19	20	1	11
P27	70	3	28
P26	30	1	13
P20	11	1	12
P13	19	1	20
P17	20	2	13
P12	8	0	14
P21	>65	>4	/
P29	15	1	13
P30	>34	>3	/

II.2.2.1 Délai d'atteinte des taux cibles :

Il a été constaté que pour 10 patients les taux cibles sont atteints dans un délai médian de 20 jours, avec un minimum de 8 jours et un maximum de 70 jours.

A la fin de l'étude, deux patients n'avaient pas encore atteints les fourchettes thérapeutiques.

II.2.2.2 Nombre des changements nécessaire à l'atteinte des taux cibles :

Pour atteindre l'équilibre il a été nécessaire d'effectuer pour la plupart des patients au moins 01 changement de posologie avec un maximum de 03 changements pour les 10 patients.

II.2.2.3 Dose de tacrolémie ayant permis l'atteinte des taux cibles :

Les doses de tacrolimus nécessaire à l'atteinte des taux cibles varient de 11 mg à 28 mg.

II.2.3 Variations intra et inter individuelles :

II.2.3.1 Variations intra individuelle :

L'étude des variations intra individuelles consiste à évaluer les fluctuations de la tacrolémie chez un **même patient** sous une **posologie constante**. (Figures 31, Figure 32). La figure 31 illustre les variations de la tacrolémie au fil du temps chez 03 patients différents. Chacun patient recevait une dose constante de tacrolimus. Il est observé graphiquement des variations non négligeables de la tacrolémie pouvant varier du simple au double (P03). L'appréciation graphique des variations est insuffisante car difficilement interprétable statistiquement (biais d'interprétation). Le calcul du coefficient de variation de la tacrolémie pour chaque patient semble être plus adapté. Au minimum trois valeurs sont requises pour calculer le CV. Une valeur inférieure à 20% est non significative (Figure 39).

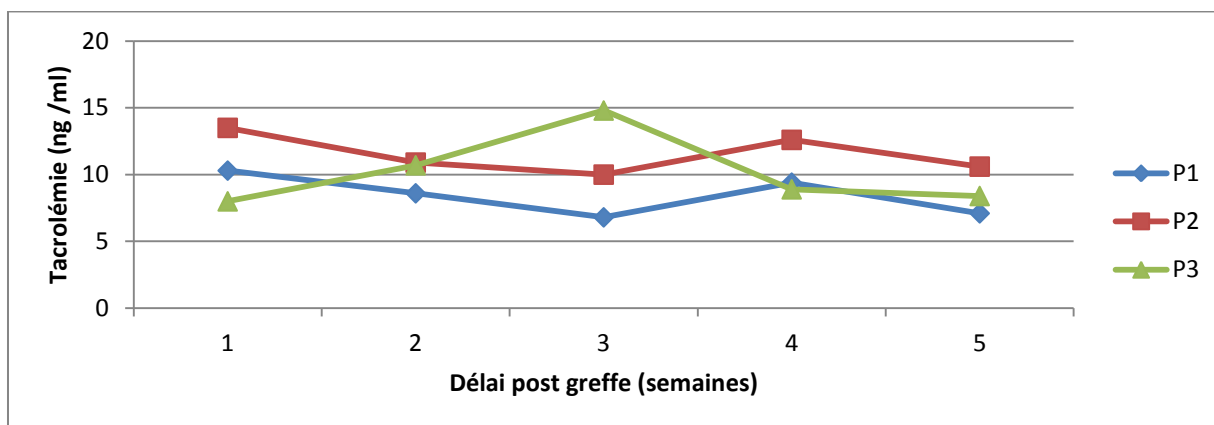


Figure 36 : Variations intra individuelle pour trois patients, chaque patient est sous la même posologie. Patient 1 : sous la posologie 18 mg, Patient 2 : sous la posologie 27 mg, Patient 3 : sous la posologie 26 mg.

Le cas du patient 27 (Figure 32) est représentatif de la difficulté de stabilisation de la tacrolémie sous des doses différentes au fil du temps.

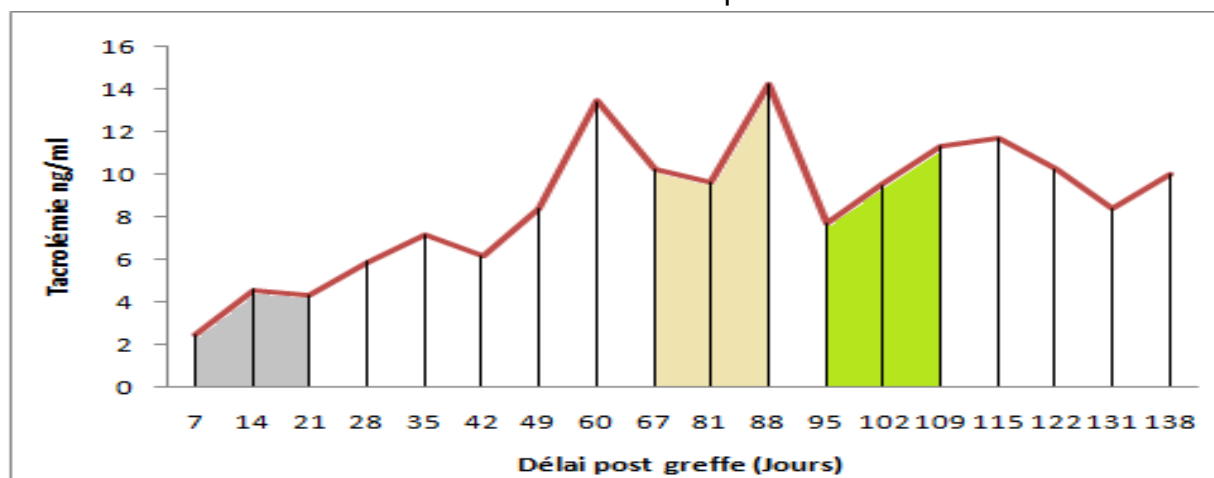


Figure 37 : Variations intra individuelle pour un patient à différentes posologies.

II.2.3.2 Variations inter individuelles :

L'étude des variations inter individuelles peut être réalisée selon deux approches différentes. La première consiste à évaluer les fluctuations de la tacrolémie chez des **patients différents** se retrouvant dans une **même période** (délai post greffe) et sous la **même posologie** (Tableau XLII, Tableau XLIII). La seconde approche consiste à évaluer les fluctuations des **modalités** (délai, dose) d'atteinte des taux cibles chez des **patients différents** débutant par une **dose initiale identique** (Tableau XLIII).

L'observation des valeurs de la tacrolémie (Tableau XLII) chez des patients ayant été transplantés dans la même période (0-3 mois) recevant une dose de 18 mg/j révèle que la concentration résiduelle varie d'une valeur infra thérapeutique (6,7 ng/ml) à une valeur supra thérapeutique (23,03 ng/ml).

Tableau XLII: Variations inter individuelles chez deux patients se retrouvant dans un même délai post greffe (0-3 mois) et sous la même posologie.

Délai post greffe	0-3 mois			
Posologie (mg/j)	18		20	
Patient	P13	P21	P13	P21
Tacrolémie (ng/ml)	23,03	6,7	16,4	10,3
Fourchette thérapeutique	10 – 15 ng/ml			

De la même manière la comparaison de deux couples patients (P13-P21/P17-P20) recevant une dose identique (posologie 20/10 mg/j respectivement) peuvent présenter des valeurs différentes, une valeur thérapeutique (P21 :10,3 ng/ml – P17 : 11,5 ng/ml), l'autre hors fourchette (P13 : 16,4 ng/ml – P20 : 7,5 ng/ml)(Tableaux XLII, Tableaux XLIII).

Tableau XLIII : Variations inter individuelles chez deux patients se retrouvant dans un même délai post greffe (0-3 mois, 3-6 mois) et sous la même posologie.

Délai post greffe	0-3 mois		3-6 mois	
Posologie (mg/j)	12		10	
Patient	P17	P20	P17	P20
Tacrolémie (ng/ml)	14,4	10	11,5	7,5
Fourchette thérapeutique	10 – 15 ng/ml		8-12 ng/ml	

La seconde approche démontre que la variabilité peut toucher aussi les modalités d'atteinte des taux cibles (Tableau XLIV).

Tableau XLIV : Variations inter individuelles chez deux patients recevant la même dose initiale.

Posologie initiale (mg/j)	12		18	
Patient	P13	P27	P17	P26
Délai d'atteinte (j)	19	70	20	30
Dose d'atteinte (mg/j)	20	28	13	13

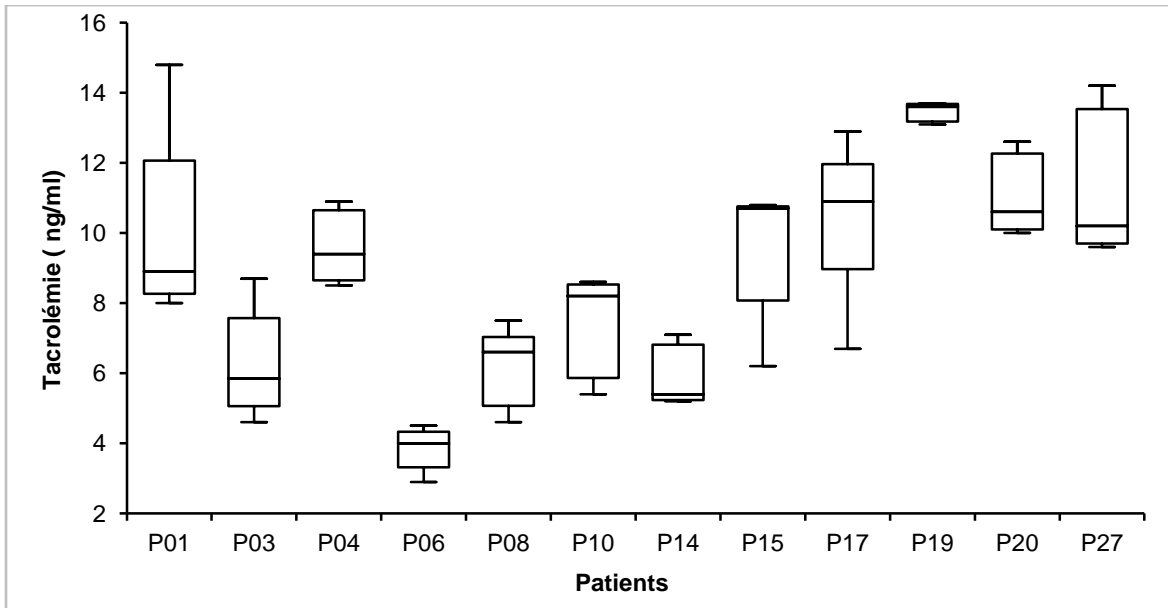


Figure 38 : Variations intra et inter-individuelles (distribution des tacrolémies pour 12 patients sous posologies allant de 2 à 27 mg par jour).

Les figures 38 et 39 montrent les variations intra individuelles de la tacrolémie (Figure 39) chez 12 patients exprimées en termes de CV. (50% des patients présentent des CV supérieures à 20%). Ces résultats témoignent de l'extrême variabilité intra et inter individuelle du tacrolimus.

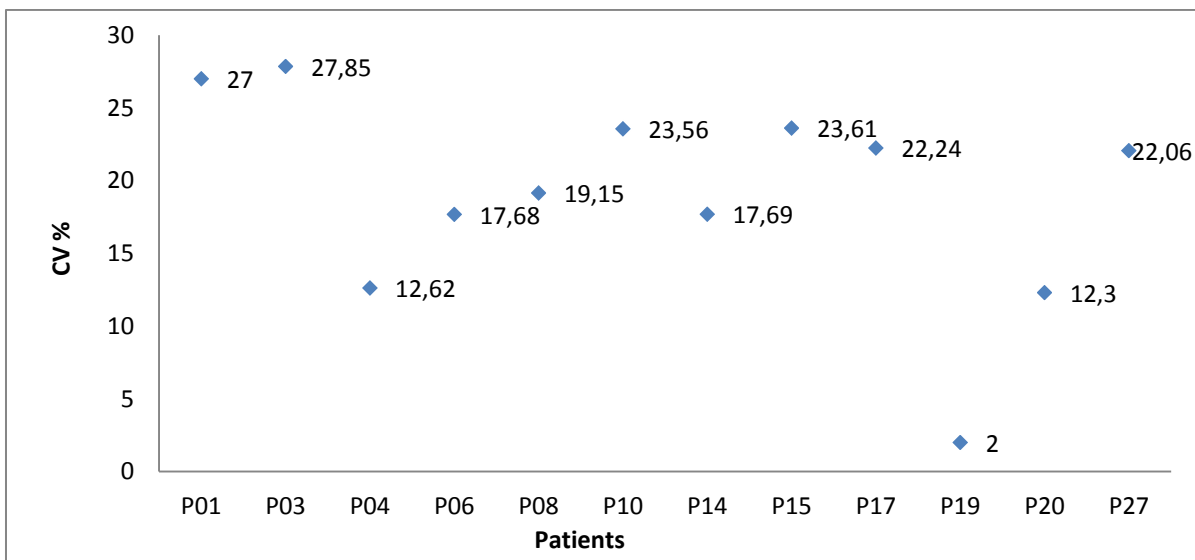


Figure 39 : Variations intra et inter-individuelles (coefficients de variations pour 12 patients sous une dose moyenne de 8,83 mg/jours).

II.3 Tests de corrélation

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

- $r \neq 0$ les deux variables sont corrélées.
- $r > 0$ Corrélation positive.
- $r < 0$ Corrélation négative.

Le coefficient de Pearson est plus informatif sur la nature (+ ou -) de la corrélation que du degré de corrélation.

La relation dose – réponse et dose effet ont été évaluées sur un échantillon $n=66$ en mesurant respectivement les degrés de corrélation qui existent entre la posologie et le taux de tacrolémie résiduelle et entre posologie- DFG.

II.3.1 Corrélation Dose-tacrolémie :

Le coefficient de corrélation de Pearson entre la concentration résiduelle en tacrolimus et la dose administrée est de **0,34** indiquant qu'il existe une corrélation positive (Figure 40).

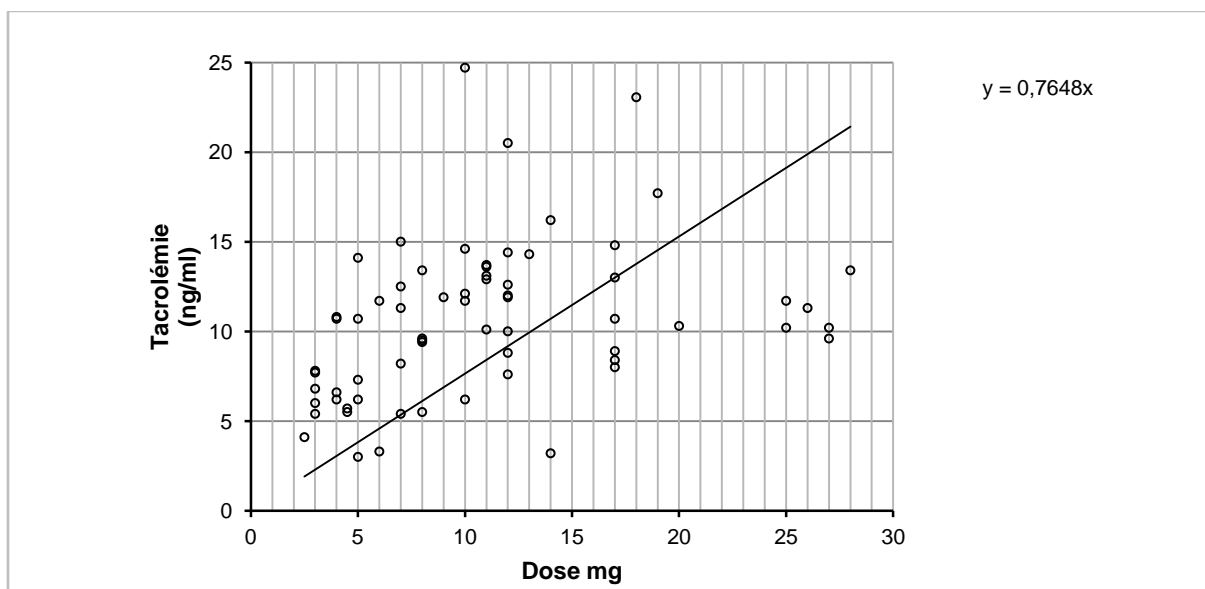


Figure 40 : Corrélation entre la posologie et la tacrolémie.

II.3.2 Corrélation dose-DFG :

Le Coefficient de corrélation entre le DFG et la dose administrée est de **-0,41** Indiquant qu'il existe une corrélation négative (Figure 41).

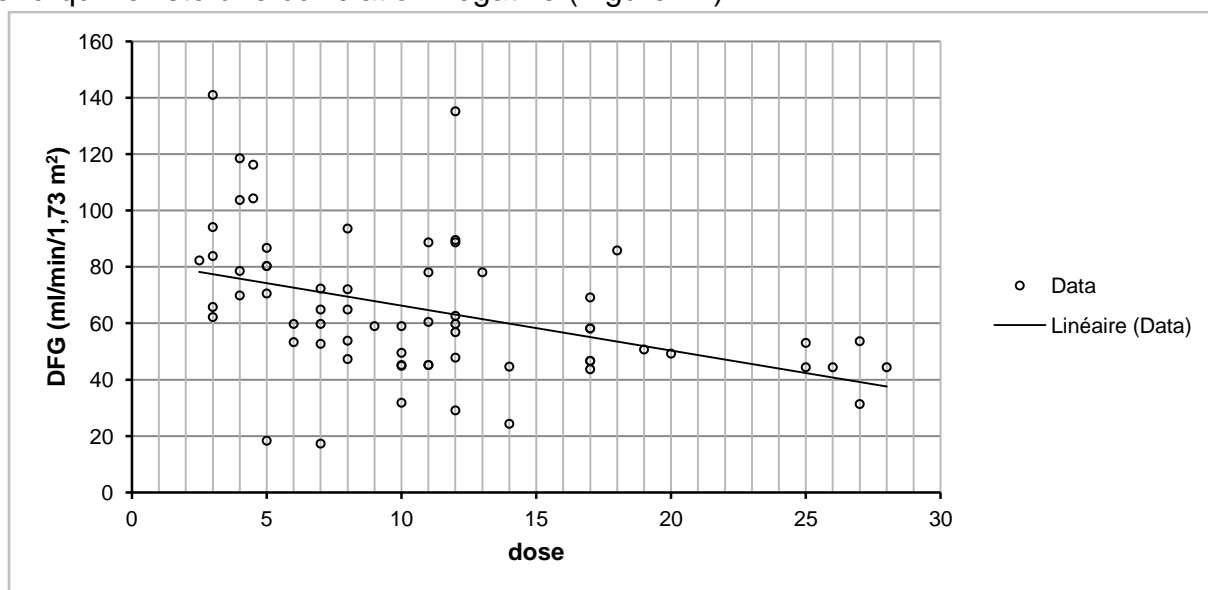


Figure 41 : Corrélation entre la posologie et le DFG.

En effet, le DFG est inversement proportionnel à la dose de tacrolimus administrée. Notons qu'à faible doses (≤ 5 mg/j), le DFG moyen est de 85,66 ml/min/1,73 m². Dépassé la dose de 19 mg/j le DFG n'atteint pas la limite de 60 ml/min/1,73 m².

III. Pathologies développées / traitements :

Il a été constaté le développement de certaines pathologies probablement liées au tacrolimus à savoir : diabète, hypertension artérielle, anémie, dyslipidémie.

Tableau XLV : Traitements des pathologies développées.

Pathologies développées	Nombre de cas	Traitement préconisé
HTA	12	Zadinip Lopril Amlor Sectral Tareg Loxen Néfidipine
Anémie	3	Ferrosanol
Diabète	3	Glucophage Insuline
Dyslipidémie	4	Lescol

IV. Interactions médicamenteuses :

L'ensemble des médicaments prescrits à titre préventif, ou curatif ont été analysés par VIDAL 2012 après la réception de chaque fiche :

- Traitement standard :

Interaction	Niveau de gravité	Nature de risque	Conduite à tenir
Prograf-Bactrim	A prendre en compte	Risque de majoration de l'hyperkaliémie.	Il convient de se rapporter aux interactions propres à chaque médicament hyperkaliémiant.
Prograf-Cellcept	A prendre en compte	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	

N.B : Ces interactions sont essentiellement observées au cours des six premiers mois.

- Traitement prophylactique de l'estomac :

Interaction	Niveau de gravité	Nature de risque	Conduite à tenir
Antag-Prograf	Précaution d'emplois	Augmentation de la concentration sanguine du tacrolimus.	Dosage de la tacrolémie résiduelle, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologique.
Antag-Cellcept	A prendre en compte	Diminution de la concentration de Cellcept d'environ un tiers (Baisse d'efficacité).	
Maalox-Cortancyl	Précaution d'emplois	Diminution de l'absorption de cortancyl.	Prise à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

- Traitement antihypertenseur :

Interaction	Niveau de gravité	Nature de risque	Conduite à tenir
Prograf-Tareg	A prendre en compte	Risque de majoration de l'hyperkaliémie.	Il convient de se rapporter aux interactions propres à chaque médicament hyperkaliémiant.
Prograf-Lopril	A prendre en compte	Risque de majoration de l'hyperkaliémie.	Il convient de se rapporter aux interactions propres à chaque médicament hyperkaliémiant.-
Prograf-Loxen	Précaution d'emplois	Augmentation de la concentration du tacrolimus par inhibition de son métabolisme.	Dosage de la tacrolémie résiduelle, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologique.
Lopril-Tareg	A prendre en compte	Risque de majoration de l'hyperkaliémie.	Il convient de se rapporter aux interactions propres à chaque médicament hyperkaliémiant.
Zanidip-Sectral Amlor-Sectral	A prendre en compte	Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (Addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise ne jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.	

V. Comparaison des méthodes de dosage :

Dans cette partie nous avons considéré chaque prélèvement comme un échantillon, sans tenir compte de sa signification clinique (concentration résiduelle).

Parmi un totale de **270** échantillons prélevés, seulement **125** ont été dosés parallèlement par les deux techniques immunologique (CMIA ici à Tlemcen et EMIT à Oran).

Les deux techniques ont été comparées avec une analyse de régression de **Passing** et **Bablok**. La linéarité de la relation établie entre les deux paramètres est vérifiée par un « **cusum test** ». Les différences entre les méthodes ont été évaluées par le diagramme des différences de **Bland** et **Altman** (macro Analyse-it sur Microsoft® Excel 2007).

Le CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute* ; ancien NCCLS) dans sa directive de comparaison des méthodes en biologie (Protocol EP-9.A) préconise l'utilisation simultanée du **diagramme de dispersion** et du **diagramme des différences**.

V.1 Diagramme de dispersion : Méthode de Passing et Bablok :

Les résultats d'une technique sont reportés en ordonnées et ceux de l'autre technique en abscisses. La relation mathématique entre les techniques est estimée par la droite de régression. La discordance entre les techniques est évaluée par l'écart entre la droite de régression et la bissectrice des axes (la ligne d'identité) (Marquis, 2011).

La méthode de régression linéaire est inappropriée car elle part du principe que l'erreur sur x est nulle, ce qui n'est pas le cas (ANSERMOT, 2004).

V.1.1 Méthode de Passing et Bablok :

Basée sur le principe qu'une erreur est présente sur x et y. La pente de la droite de **Passing** et **Bablok** indique l'estimation de l'erreur systématique proportionnelle, et l'ordonnée à l'origine indique l'erreur systématique constante. Si les deux techniques ne sont pas statistiquement différentes, la pente est proche de un (**1**) et l'ordonnée à l'origine proche de **0**.

Le diagramme de corrélation établi selon **Passing** et **Bablok** (intervalle de confiance IC=95 %) est représenté dans la (Figure 42).

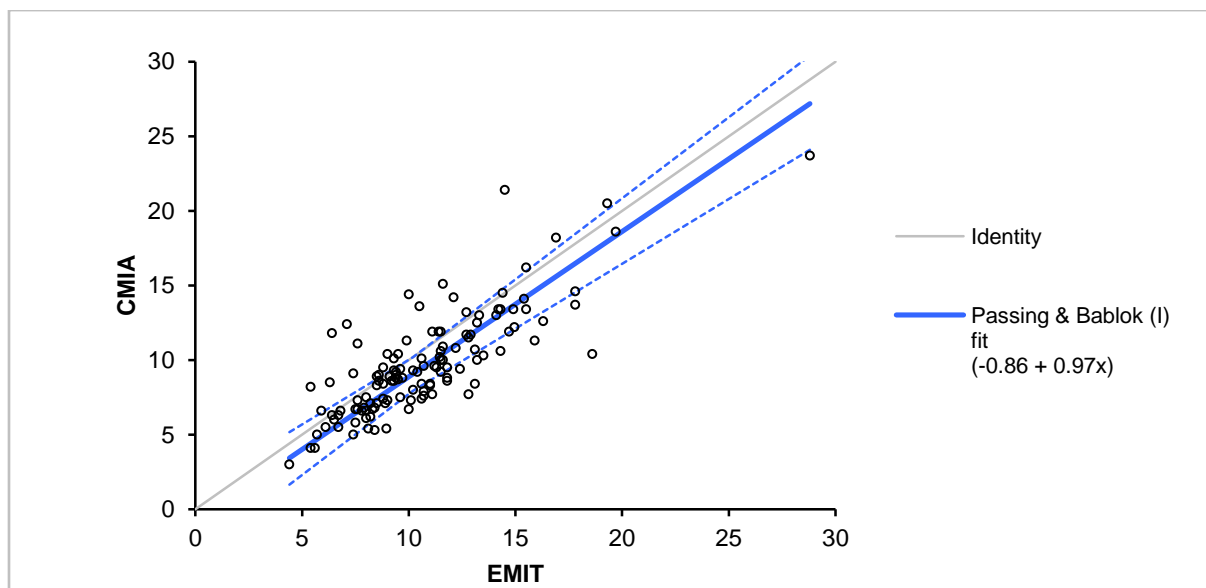


Figure 42 : Comparaison entre CMIA et EMIT, Régression de Passing et Bablok.

L'analyse de **Passing** et **Bablok** (Tableau XLVI et Figure 42) a permis de déterminer que la relation existant entre les deux techniques est linéaire pour l'ensemble des échantillons (**cusum test, $p < 0,1$**), avec une droite de pente de **$a = 0,970$** (IC95% de 0,870 à 1,090) et d'ordonnée à l'origine **$b = -0,860$** (IC 95% de -1,990 à 0,260), un intervalle de confiance englobant le 0 qui signifie qu'il n'y a pas de biais constant.

Tableau XLVI : Résultats de la comparaison des analyseurs selon la méthode de Passing et Bablok pour le tacrolimus.

CMIA vs EMIT	Valeur	95% de confiance	Conclusion
Pente	0,970	0,870 à 1,090	Rejet de l'hypothèse
Ordonné à l'origine	-0,860	-1,900 à 0,260	OK
Linéarité (Cusum)	Pas de différence significative ($p < 0,1$)		Ok

Une pente légèrement inférieure à 1 ($a=0,970$) signifie que les résultats de la technique EMIT sont légèrement surestimés comparés à ceux de la CMIA.

V.2 Diagramme des différences : Méthode de Bland et Altman

La méthode d'évaluation de la concordance de **Bland** et **Altman** (Bland, 1986) consiste à réaliser un graphe comportant en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues par les deux techniques A et B (soit $B-A$) et en abscisse la moyenne des valeurs obtenues par ces deux techniques, soit $(A + B)/2$ (Journois, 2004). La moyenne des différences correspond au **biais moyen** (ligne bleue continue) (Figure 43) entre les deux techniques.

La discordance entre les techniques est évaluée par l'écart entre les points et l'horizontale d'ordonnée nulle (ligne de différence nulle) (Marquis, 2011).

Si on fait l'hypothèse que les différences suivent une loi normale, 95% des différences seront comprises entre cette valeur moyenne - **1.96 écart-type** des différences, et la valeur moyenne + **1.96 écart-type** des différences (ligne bleue discontinue) (MAHRI, et al., 2012).

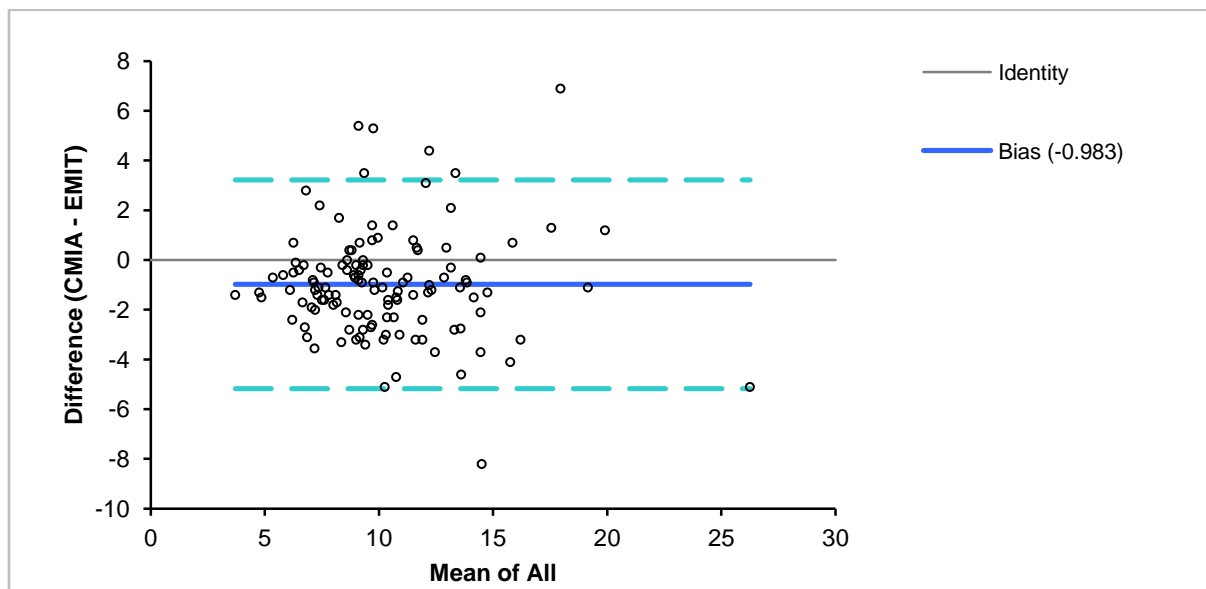


Figure 43 : Comparaison entre CMIA et EMIT, graphique des différences de Bland et Altman. Trait bleu : moyenne, traits discontinus bleus : moyenne \pm 1,96 écarts-types.

Les observations montrent que 94,40 % des points se trouvent dans limites de concordance à 95 %.

Nous observons la présence de sept points aberrants (différence hors de la limite de distribution normale) :

- un point montrant une surestimation EMIT par rapport à CMIA :
 - Echantillon 82 : 10,4 ng/ml (CMIA) , 18,6 ng/ml (EMIT)
- six points montrant une surestimation CMIA par rapport à EMIT :
 - Echantillon 90: 11,1 ng/ml (CMIA), 7,6 ng/ml (EMIT).
 - Echantillon 96: 11,8 ng/ml (CMIA), 6,4 ng/ml (EMIT).
 - Echantillon 102: 12,4 ng/ml (CMIA), 7,1 ng/ml (EMIT).
 - Echantillon 116: 14,4 ng/ml (CMIA), 10 ng/ml (EMIT).
 - Echantillon 119: 15,1 ng/ml (CMIA), 11,6 ng/ml (EMIT).
 - Echantillon 124: 21,4 ng/ml (CMIA), 14,5 ng/ml (EMIT).

La représentation des **différences relatives** en fonction de la concentration moyenne permet de mieux évaluer l'importance des différences (Figure 44).

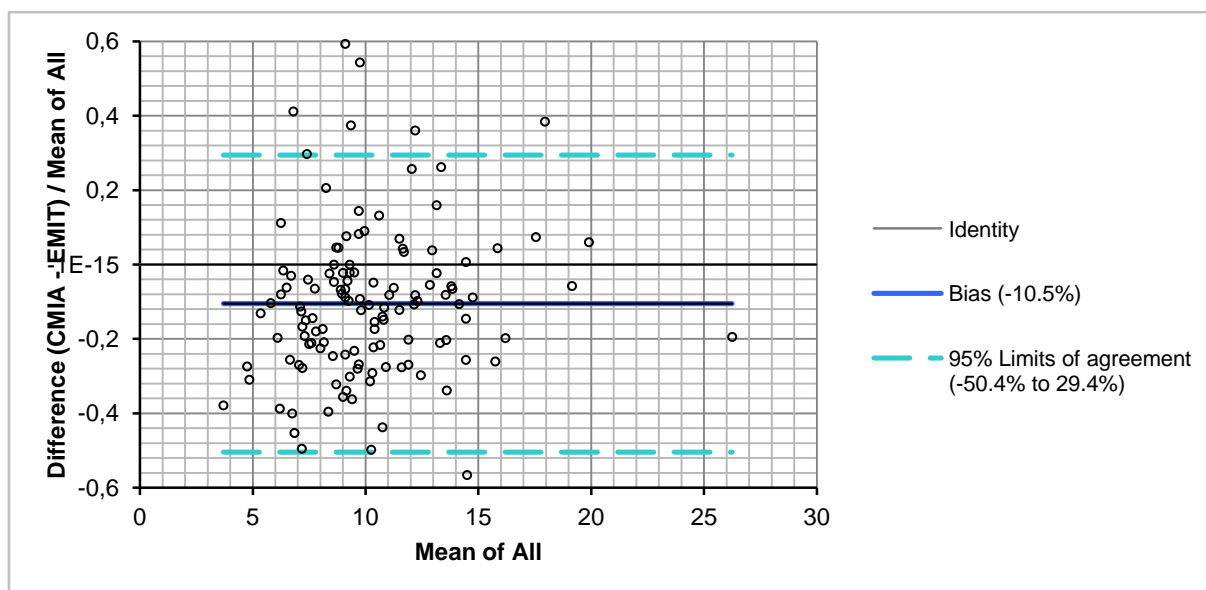


Figure 44 : Comparaison entre CMIA et EMIT; graphique des différences relatives de Bland et Altman.

Les valeurs obtenues avec EMIT sont en moyenne de **10,5 %** plus élevées qu'avec CMIA (ligne bleue continue), cette différence n'est pas significative.

Nous constatons une forte densité de points en dérive négative distribués essentiellement d'une manière uniforme entre 5 et 15 ng/ml qui correspond à la plage vue en pratique clinique.

Il faut noter que l'approche de **Bland** et **Altman** ne permet en aucun cas de conclure à la supériorité d'une technique par rapport à une autre, au sens d'une estimation moins biaisée. Elle nous renseigne sur l'interchangeabilité entre les deux techniques (MAHRI, et al., 2012).

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global. Parmi ces contraintes est le nombre de patients très limité, la non disponibilité des données concernant le poids de ces derniers qui a créé un obstacle en vue du calcul de la clairance. Les dosages de la tacrolémie sont effectués d'une façon hebdomadaire (premier jour de la semaine) ce qui affecte l'appréciation exacte des variabilités intra et inter-individuelles. Les modalités d'atteinte des taux cibles n'ont pas pu être déterminées d'une façon exacte en raison de la limite temporelle.

Notre population présente au moment de la greffe un âge moyen de 29+/- 4,2 ans ce qui traduit une meilleure réussite en terme de survie du greffon par rapport à une population âgée. En effet, il est bien démontré que la survie des reins transplantés à des receveurs de plus de 60 ans est inférieure à celle des patients plus jeunes (OLMER.M, 2007).

70 % des patients ont été transplantés à Tlemcen en raison de l'introduction de la greffe rénale au CHU Tlemcen depuis l'année 2007.

Le nombre de ces transplantations rénales a augmenté progressivement pour atteindre son maximum pendant le premier trimestre 2014 ce qui rend compte de la routinisation de la pratique de la greffe rénale (donneurs, plateau technico-médical).

Seulement 13,33 % des patients présentent un HLA identique à celui des donneurs contre 30 % de donneurs HLA non identique. Cette pratique peut être jugée satisfaisante car une grande majorité des patients (96,66%) n'ont pas présentés de rejet. De plus, il est décrit qu'avec les traitements immunosuppresseurs actuels, il n'existe pas d'effet de la compatibilité HLA sur la survie du greffon (OLMER.M, 2007).

Tous les donneurs ont présentés une sérologie CMV négative (IgM) conformément aux règles de transplantions qui stipulent que le facteur de risque est minoritaire chez les couples D-/R- < R+ < D+/R- (Legendre, 2011).

Le traitement d'induction instauré chez cette population semble être conforme aux recommandations (Transplantation Rénale aux Hôpitaux universitaires de Genève, 2009). Notons qu'il existe certaines discordances qui sont en relation avec les difficultés de disponibilités des cures au niveau du CHU-T.

Le protocole (Genève) suggère l'arrêt de l'administration des corticoïdes en phase d'entretien à partir d'une année post greffe. Cette pratique n'est pas d'usage chez notre population **même chez les patients HLA identiques** (13.33%) certainement par excès de prévention du risque de rejet.

Il a été jugé nécessaire d'évaluer le DFG car plus informatif sur la fonction rénale. L'évaluation de la clairance étant plus difficile en raison du manque de données concernant le poids des patients.

Les données concernant la survenue d'un retard de reprise de fonction du greffon ont également été recueillies et exprimée en termes de variation du DFG. Elles indiquent un retard de reprise de la fonction du rein pendant les premières semaines. Le régime Tacrolimus/MMF s'avère particulièrement bénéfique pour ces patients.

La patiente ayant présenté la valeur critique DFG =33,00 ml/min/1,73m² ne semble pas souffrir d'une anomalie de la fonction rénale ; cette valeur peut être considérée comme sporadique et en relation avec les fluctuations du dosage de la créatinémie. Effectivement, la mesure des lipides plasmatiques, glycémie, protéinurie et la biopsie rénale (lorsqu'elle est indiquée) doit être effectuée comme routine avec les mensurations de surveillance des médicaments (Yargui, et al., 2014).

Cependant ; un DFG de 34,00 ml/min/1,73 m² semble plus inquiétant et fait suite à un épisode de rejet de greffe.

La dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaire majeur présent chez plus de 60% des patients transplantés rénaux. Cependant ; l'incidence de dyslipidémie une année post greffe dans notre étude est égale à 13.33% proche de celle relevée par l'étude (21.4%) réalisée chez une population algérienne (Yargui, et al., 2014). Cette hyperlipidémie peut être en relation avec les agents immunosuppresseurs qui constituent un facteur de risque majeur pour le développement d'anomalie du métabolisme lipidique auquel s'ajoutent les facteurs de risque classiques (sexe masculin, âge, ménopause, obésité, alimentation riche en hydrates de carbone, intolérance au glucose, diabète, hyperinsulinémie, dysfonction rénale, protéinurie, syndrome néphrotique, prédisposition génétique, hyperlipidémie avant transplantation, médicaments anti-hypertenseurs– en particulier les bêta-bloquants et les diurétiques) (Guebre, et al., 2000).

Dans cette étude l'incidence du diabète observée est de 20% chez des patients âgés entre 33 à 43 ans ; celle-ci est comparable à celle rapportée dans la littérature. En effet ; l'apparition d'un diabète de novo après transplantation rénale est un événement fréquent dont l'incidence est de 4 à 25%. Il peut survenir dès la première année post-transplantation, surtout chez les patients âgés, avec un IMC > 30, sous tacrolimus et/ou corticostéroïdes, de race noire, avec une anamnèse familiale de diabète ou VHC positifs (Seigneux, et al., 2008).

Il a été estimé que 40% des patients de cette étude sont hypertendus, d'autres études ont montrées que cette incidence peut aller jusqu'à 80%.

Le développement d'une HTA est en relation avec l'emploi de corticostéroïdes et des IC, une hypertension préexistante, une IRC, la prise pondérale post greffe et une sténose de l'artère du greffon (Seigneux, et al., 2008).

D'autres anomalies biologiques ont été observées parmi lesquels la survenue d'une anémie qui a concerné 10 % des patients. Ce chiffre peut atteindre 30 à 40 % dans la littérature (Seigneux, et al., 2008). Son origine est souvent multifactorielle : médicamenteuse (inhibiteurs m-TOR, tacrolimus, azathioprine, mycophénolate mofétil, IEC et AT2), déficit de sécrétion d'érythropoïétine dès une IRC de stade 3, et déficit ferrique ou vitaminique (Seigneux, et al., 2008).

Les paramètres (Urée, ASAT/ALAT, Plaquettes) ont été déterminés mais non évalués car sans anomalies évidentes.

Le suivi thérapeutique (STP) du tacrolimus se justifie par son statut de médicament à marge thérapeutique étroite et par la forte variabilité inter et intra individuelle de sa pharmacocinétique.

Il n'a été estimé qu'un tiers (33.33%) des patients sont faciles à équilibrer car ils ont atteint les valeurs cibles en moins de 20 jours, alors que 66.67% ont présentés plus de difficultés pour atteindre cet équilibre.

Parallèlement, un seul changement de posologie a été suffisant pour 58,33 % des patients.

De plus, 66,67 % de la population ont nécessité une dose du tacrolimus inférieure à 20 mg par jour pour atteindre les taux cibles.

Cette évaluation quoique subjective peut renseigner sur l'existence d'une variabilité pharmacocinétique du tacrolimus. Pour justifier de ces différences, il a été jugé nécessaire d'évaluer les variations inter et intra individuelles d'une manière approfondie en considérant les coefficients de variation.

D'un point de vue individuel, l'évaluation du paramètre tacrolémie entre les différentes périodes post greffe n'est pas similaire pour tous les patients comme en témoignent les valeurs considérables de CV de l'évolution de la tacrolémie en fonction du délai écoulé depuis la greffe.

Nous retrouvons une importante variabilité inter-individuelle comme illustré par les valeurs des coefficients de variation (50% des patients présentent un CV >20% avec un CV médian de 20,60 %). Ces résultats confirment ceux publiés par ailleurs. La pharmacogénétique jouant un rôle majeur et est à l'origine d'une partie des variabilités interindividuelles physiologiques, pharmacocinétique et

pharmacodynamique (BENKALI, 2008). Notons que ces variations interindividuelles sont indépendantes de la fonction rénale car l'élimination du tacrolimus est biliaire.

En pratique clinique, la variation interindividuelle importante rend plus complexe l'utilisation de ce médicament et contribue à la difficulté de gestion des malades. Cette variation expose à un risque de surdosage ou sous dosage si elle n'est pas correctement prise en compte. D'autre part, cette forte variation interindividuelle justifie le recours au STP permettant d'adapter le schéma posologique à chaque patient.

Le DGF moyen le plus élevé (IR légère) correspond à de faibles doses de tacrolimus. Ceci est expliqué par le fait que les faibles doses sont indiquées pour des patients présentant un délai post greffe supérieur à un an afin d'améliorer la survie du greffon. D'autre part, cette tendance renseigne sur l'efficacité pharmacologique du tacrolimus à faible dose par rapport à d'autres traitements IS tels que décrit dans l'étude (Ekberg, et al., 2007).

A fortes doses de tacrolimus, le DFG moyen ne dépasse pas les 60 ml/min/1,73 (IR modérée). Plusieurs raisons peuvent expliquer cette tendance : la première est en relation avec les difficultés de reprise de la fonction du greffon chez des patients récemment transplantés ; la deuxième est en rapport avec la néphrotoxicité potentielle du tacrolimus à fortes doses. En effet l'administration de fortes doses de tacrolimus est inutile en cas de rejet qui doit être pris en charge en favorisant un bolus de corticoïdes.

D'un point de vue analytique, les résultats d'une étude (BAZIN, et al., 2010) comparant CMIA sur Architecte® à EMIT sur Siemens® sont cohérents avec ceux de notre étude (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Résultats des tests de comparaisons CMIA/EMIT (pente de régression Passnig et Bablock ; Biais du diagramme Bland et Altman, coefficient de corrélation de Pearson).

Etude	Pente a / IC à 95%	Biais	Coefficient de corrélation r
Notre étude	0,97 [0,870 à 1,090]	-0,98	0,81
Bazin, 2010	0,927 [0,90 à 0,96]	-0,47	0,97

Nous avons trouvé une pente de 0.97 pour l'ensemble des concentrations dans la gamme de 0 à 30 ng / ml qui correspond à la plage de mesure du constructeur. Cette valeur diffère légèrement de celle de l'étude de Bazin (0,92). L'hétérogénéité de leur population de patients (reins, le foie et les transplantations cardiaques, les patients récemment transplantés et patients transplantés stables à long terme) peut expliquer ce fait.

Etant donné que les concentrations de nos échantillons ont montré une plus forte densité (92%) dans la plage située entre 5 et 15 ng/ml (vue en pratique clinique) nous avons comparé CMIA en omettant les échantillons ayant des concentrations de tacrolimus moins de 5 ng / ml et plus de 15 ng/mL. La pente de régression est restée inchangée (0.94 Vs 0.97) de même que le biais (-1.01 Vs -0.98).

Ces données montrent qu'il existe une bonne concordance entre les deux méthodes (pente proche de 1) avec une légère surestimation des valeurs de tacrolémie par EMIT (biais négatif). Les résultats sont comparables avec ceux de la littérature qui indiquent que les résultats du dosage de la tacrolémie par CMIA sont plus proches de ceux obtenus par LC MS/MS (Technique de Référence) (BAZIN, et al., 2010).

Cette légère surestimation est due au fait que les dosages immunologiques sont affectés par des réactions croisées avec divers métabolites de tacrolimus qui dépendent du type d'anticorps utilisé (Tableau XLVIII).

Tableau XLVIII : Réactivité croisée (en %) des principaux métabolites pour les méthodes EMIT et CMIA.

Métabolites	13-O-diméthyl-	31-O-diméthyl-	15-O-diméthyl-	12-hydroxy
Réactivité croisée avec CMIA (%)	8	94	45	9
Réactivité croisée avec EMIT (%)	64,5	6,8	4	0,6

La quantité et le type de métabolites rencontrés dans le sang dépendent du type de greffe, de la période écoulée depuis la transplantation et de la fonction hépatique. Les interférences peuvent intervenir également au niveau du signal (plus important en phase homogène).

Par conséquent, le suivi thérapeutique du tacrolimus doit être effectué par une seule méthode constante dans le temps.

Les données de régression sont importantes pour les cliniciens, notamment lors d'un changement dans la technique utilisée pour un patient donné.

Observations :**1^{er} cas : Diabète**

Un patient du sexe masculin âgé de 39 ans, transplanté le 30/07/2011 au CHU Tlemcen présentant un profil thérapeutique normal, a développé un diabète (Mai 2013) deux ans après la greffe sachant qu'il ne présente aucun antécédent familial.

2^{eme} cas : Grossesse

Une femme âgée de 21 ans transplantée le 05/11/2009 à Alger a mené une grossesse 3 ans après la greffe, tout en répondant aux recommandations prévues.

Cette grossesse n'a pas perturbé les bilans biologiques à l'exception d'une anémie à taux minime de 6 g/dl corrigée par l'administration du ferossanol.

Toutes fois, il a été pratiqué une optimisation de la posologie (4,5 mg au premier trimestre, 6 au deuxième et troisième trimestre) à titre préventif.

3^{eme} cas : Rejet

Un patient âgé de 30 ans de sexe masculin transplanté le 02/06/2011 au CHU Tlemcen a présenté le jour de consultation (11/11/2013) un bilan rénale perturbé (une urée sanguine= 0,91 g/l et une créatinémie= 46g/l) associé à une élévation des transaminases (ASAT= 139 u/l, ALAT= 37u/l) donnant suspicion à un signe de rejet.

Face à cette situation, le médecin traitant a augmenté la posologie quotidienne de tacrolimus de 4 mg à 8mg (en 2 prises par jour) accompagnée d'une corticothérapie plus forte jusqu'à la normalisation des bilans biologiques.

Les interactions médicamenteuses détectées pour le tacrolimus étaient de deux types:

-D'ordre pharmacocinétique lors d'une administration concomitante avec un protecteur de l'estomac (Antag), ou avec un anti hypertenseur (Loxen) induisant dans les deux cas une augmentation de la concentration de l'immunosuppresseur, nécessitant des précautions d'emplois.

-D'ordre pharmacodynamique lors d'une co-prescription du tacrolims avec des hypertenseurs (Lopril ou Tareg) ou avec un traitement préventif antibactérien (Bactrim). Ceci induit un risque d'hyperkaliémie accentué. La néphrotoxicité du tacrolimus est majorée par l'addition d'un autre immunosuppresseur (Cellcept). Toutes ces interactions sont à prendre en compte.

CONCLUSION

Les traitements immunosuppresseurs ont permis à la transplantation de devenir un recours thérapeutique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Malheureusement, l'utilisation de ces différents traitements n'a pas encore trouvé de protocole stable en termes de posologie et d'association des différentes drogues. La balance entre le risque de rejet et les effets secondaires de ces traitements reste un réel problème.

Aussi de nombreuses méthodes sont utilisées pour pallier ce problème. Une des méthodes les plus employées est le suivi thérapeutique pharmacocinétique des immunosuppresseurs qui consiste à maintenir l'exposition du médicament dans un intervalle de concentrations prédéfinies (cibles thérapeutiques). L'efficacité de cette approche dépend de la pertinence clinique de la cible de concentration utilisée.

A cet effet un suivi des inhibiteurs de la calcineurine, notamment le tacrolimus qui est très utilisé, au long cours sera particulièrement important pour évaluer l'impact des stratégies de minimisation/arrêt de ces médicaments.

Ce suivi est basé souvent sur le dosage sanguin des concentrations résiduelles du médicament à l'aide de différents types de techniques disponibles, aussi bien immunologiques que chromatographiques.

Les techniques immunologiques restent les plus utilisés pour la détermination en pratique courante des immunosuppresseurs. Toutes ces méthodes sont automatisables, simples, rapides et utilisables en série. Par contre, les réactifs sont onéreux, les conditionnements, la durée de stabilité des réactifs et la fréquence de calibration ne sont pas toujours adaptés au volume d'activité des laboratoires, ce qui génère un sur-coût lié aux calibrations et à la perte en réactif. Enfin, ces méthodes immunologiques ne permettent pas de distinguer la molécule mère de ses nombreux métabolites, comme les font les méthodes chromatographiques qui présentent cependant le désavantage d'être

techniquement plus compliquées à mettre en œuvre et nécessitent un investissement financier important, surtout en ce qui concerne la détection par spectrométrie de masse.

Quelque soit la méthode utilisée, pour un meilleur suivi thérapeutique, les consensus internationaux recommandent l'utilisation d'une seule méthode spécifique tout au long du suivi d'un patient transplanté.

Bibliographie

Amélie, F. 2010. *Réalisation de chimiothérapies cytotoxiques pour le traitement du cancer bronchique chez des patients transplantés et traités par immunosuppresseurs : une étude rétrospective.* Nancy : Pharmacie hospitalière et des collectivités. Université Henri Poincaré, 2010.

Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, et al. 2007. Transplantation rénale : réalisation et complications. 2007, p. 5.

ANSERMOT, N. Janvier 2004. DOSAGE SANGUIN D'IMMUNOSUPPESSEURS : MISE AU POINT D'UNE METHODE D'ANALYSE. Genève : s.n., Janvier 2004, p. 10.

Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. 2010-2011. Traitements immunosuppresseurs. s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010-2011, p. 3.

Astellas Pharma, Europe B.V. 2009. <http://www.ema.europa.eu>. [En ligne] 2009.

BAL, Claire. 2012. Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse: l'attitude actuelle est-elle adaptée ? 2012, pp. 23-43.

Bazin Christophe, Amélie Guinedorb, Caroline Barauc, Claire Gozalod, Philippe Grimberte, Christophe Duvouxf, Valérie Furlanc, Laurent Massiasb, Anne Hulina. 2010. *Evaluation of the Architect® tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients.* 53, 2010, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, pp. 997-1002.

BENKALI, K. 2008. Etudes pharmacocinétique et pharmacogénétique du tacrolimus et mise au point d'une technique de recherche de biomarqueurs urinaires pour le diagnostic précoce du dysfonctionnement du greffon rénal. Limoges : s.n., 29 Octobre 2008, p. 24.

Billaud EM, Garaffo R, Royer-Morrrot MJ. 2004. *Suivi thérapeutique du tacrolimus.* Paris : Elsevier, 2004.

Bland DG, Altman JM. 1986. *Statistical methods of assessing agreement between two methods of clinical measurement.* 1, s.l. : Lancet, 1986, pp. 307-10.

BOUDEHANE, O. 1995. *Anesthésie réanimation pour transplantation rénale à partir de donneur vivant apparenté.* 1, Constantine : JAM, 1995, Vol. Volume V.

Brouard, B. 2007. Les immunosuppresseurs. <http://www.pharmaetudes.com>. [En ligne] 2007. <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/38-Immunosuppresseurs.pdf>.

Cindy, Canivet. 2009. Apport du suivi pharmacodynamique des immunosuppresseurs en transplantation d'organes. *Physiopathologie.* Université de Toulouse III - Paul Sabatier, 2009.

Claudia, Z. 2010. Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatalogie. Genève : Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, 2010.

Corteel, P. 2013. Caractéristiques immuno-analytiques du dosage. 2013, p. 144.

DiaSorin, INC. 1999. *Summary of Safety and Effectiveness*. Maryland : American Standard Companies, 1999.

Dosage des médicaments: du prélèvement au résultat. Prospective, Revue Générale et Analyse. 1999. 14, s.l. : Elsevier, 1999, *Immunoanal Biol Spéc*, pp. 32-36.

Ekberg Henrik, M.D., Ph.D., Helio Tedesco-Silva, M.D., Alper Demirbas, M.D., Štefan Vítko, M.D., Björn Nashan, M.D., Ph.D., Alp Gürkan, M.D., F.A.C.S., Raimund Margreiter, M.D., Christian Hugo, M.D., Josep M. Grinyó, M.D., Ulrich Frei, M.D., Yves Vanrentergh. 2007. *Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation*. 357, s.l. : Massachusetts Medical Society, 2007, *N Engl J Med*, pp. 2562-75.

Eliane M, Billaud EM, Garaffo R, Royer-Morrrot MJ. 2004. Suivi thérapeutique du tacrolimus. [auteur du livre] Pierre Marquet. *Suivi thérapeutique pharmacologique*. Paris : Elsevier, 2004, p. 297.

FDA. 2014. Classe II Specific control Guidance document: Cyclosporin and tacrolimus assays; Guidance for industry and FDA. www.fda.gov. [En ligne] 2014.
<http://www.fda.gov/sdrh/ode/guidance/1380.html>.

Grosbois, P et Girard, S. 2009. Les antiépileptiques. *Association épilepsie-France*. [En ligne] 2009.
<http://www.epilepsiefrance.fr>.

Guebre, C . Pouteil-Noble . 2000. *Effet des immunosuppresseurs sur les lipides*. 7, Lyon Sud : s.n., 2000, Service de néphrologie-transplantation, Vol. 21, pp. 369-372.

Guillaume, D. 2008. *Comparaison de méthodes de dosage des médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus) sur sang total : chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem versus immunodosage*. s.l. : Pharmacie hospitalière. Université de Nantes., 2008.

H.A.S. 2007. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. *SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES*. novembre 2007, pp. 3-4-5.

Haut Conseil de la Santé Publique. 16 Février 2012. *Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques*. 16 Février 2012.

Hugues, Marie-Laure. 1996. Tacrolimus (FK 506). 1996, p. 8.

Hulin, A. 2008. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation. *Séance thématique : traitement immunosuppresseurs en transplantation : rôles du pharmacien*. 2008.

Journois, D. 2004. *Concordance de deux variables: l'approche graphique: Méthode de Bland et Altman*. 21, s.l. : Mémentos biostatistiques. *Rev Mal Respir*, 2004, pp. 127-30.

KÜSS, René. 1996. Histoire de la transplantation rénale. 1996, pp. 679-680-681.

L.Charter. 2005. *510 (K) SUMMARY*. Fremont : Microgenics Corporation, 2005.

L.Dickson, Diana. 2007. *510 (K) SUMMARY*. Malvern : FUJIREBIO Diagnostic, INC, 2007.

Lebranchu, Yvon, et al. C@MPUS 2010. Cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs. <http://www.assim.refer.org>. [En ligne] C@MPUS 2010. [Citation : 25 11 2013.] <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.15.-immunosuppresseurs.pdf>.

Legendre, Christophe. 2011. *Cytomégalo virus et transplantation rénale*. Paris : Université Paris Descartes & Hôpital Necker, Paris, 2011.

MAHRI, S et NEBBALI, M.N. 2012. *Immunoanalyse et toxicologie, dosage de la vancomycine, immunoturbidimétrie HPLC-DAD*. Alger : s.n., 2012.

Marquis, P. 2011. La comparaison des méthodes analytique en biologie clinique. Metz-France : Service de biochimie Centre hospitalier, 2011.

Medjahdi, M. 2007. *Première greffe rénale à Tlemcen*. s.l. : La tribune, Décembre 2007.

Meier, R. 2011. *Transplantation rénale*. Genève : s.n., Septembre 2011.

OLMER, M. 2007. *Vivre avec une maladie (La Dialyse, La Transplantation Rénale)*. s.l. : LIEN (Liaison Information en Néphrologie), 2007. p. 68.
Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2013. 2013, Biomnis, p. 1.

Prograf®, MONOGRAPHIE DE PRODUIT: 26 Septembre 2013. s.l. : Astellas Pharma Canada, Inc, 26 Septembre 2013.

SAADI R. 2012. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des anticalcineuriques chez les ransplantés rénaux. Oran : s.n., Décembre 2012.

Saint-MARCOUX, Franck. 2004. *Pharmacocinétique et Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Ciclosporine en Transplantation d'organes solides*. Limoges : Ecole Doctorale Sciences-Technologie-Santé ED 258, 2004.

Salah, H. 2011. Les défis de l'insuffisance rénale chronique en Algérie Idées-débats. s.l. : El Watan, 2011.

Shenfield, G. 2000. Therapeutic drug monitoring. *Pharmacol.* 2000, pp. 53-63.

SIEMENS, W. 2011. Siemens Healthcare Diagnostic. Camberly : s.n., 2011.

Sophie de Seigneux, Karine Hadaya. 2008. *Prise en charge médicale des patients greffés rénaux au-delà de la première année post-transplantation*. 4, Genève : Rev Med Suisse, Mars 2008, pp. 596-601.

Suisse, Rev Med. 2008. Suivi thérapeutique des médicaments (I) les principes. 2008, pp. 44-48.

Thériaque. 2013. www.theriaque.org. [En ligne] Avril 2013.

Thervet E, Legendre C. 1998. les traitements immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes solides. *La lettre du pharmacologue*. 1998, pp. 198-203.

Thésurus-ANSM. 2013. <http://ansm.sante.fr>. [En ligne] Avril 2013.

Transplantation Rénale aux Hôpitaux universitaires de Genève. **Genève, Hôpitaux universitaires de.** 2009. Genève : s.n., 2009.

VIDAL. 2012. *VIDAL Expert* . 2012.

Wallemacq Pierre et al. 2009. *Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference Conference Ther rug Monit.* 2009. pp. 139-152.

YAHIAOUI N. 2011. Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois. Grenoble : s.n., 2011, p. 40.

Yargui Lyece, Houria Chettouh, Hamama Boukni, Nassima Mokhtari, Arezki Berhoune. 2014. *Metabolic Status of 1088 Patients after Renal Transplantation: Assessment of Twelve Years Monitoring in Algiers Mustapha Hospital.* s.l. : Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2014, pp. 177-184.

ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche de suivi thérapeutique

Centre Hospitalo-universitaire Tidjani Damardji –Tlemcen
Service de médecine nucléaire

*Fiche de suivi thérapeutique
Dosage du Tacrolimus*

Etablissement de soin

Service demandeur :
Médecin traitant :
Adresse :
Tel :

Renseignements générales

- Nom : - Age :
- Prénom : - Poids :

Cadre d'utilisation

Transplantation : Type : - Date :
Autres pathologies :

Traitement(s) associés(s)		
Médicament	Dose	Rythme

Bilan biologique

-Bilan Rénale : -Bilan Hépatique : - FNS :
Urée sanguin : TGO/TGP : - Glycémie :
Créatine sérique : TG/ Cholestérol : - Autres :
Uricémie : Bilirubinémie :

Renseignements posologiques

- Date de début de traitement : - Dose :
- Date de modification de posologie : - Rythme :
- Dernière prise : à

Motif de la demande du dosage

Manque d'efficacité Risque de toxicité Contrôle

Echantillonnage

- Date et heure de prélèvement :
- Résultat :

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

ANNEXE 2 : Fiche de dosage du Tacrolimus

Bulletin d'analyse

Nom : Prénom : Date de Transplantation : Date de début de traitement :

Date de prélèvement	Posologie	Résultat	A signaler

ANNEXE 3 : Fiche Recapulative des bilans biologiques

Nom : Prénom : Date de transplantation :

BILAN RENAL	Urée sanguin	Créatinine sanguine	BILAN HEPATIQUE	TGO/TGP	TG /Chol	AUTRES BILANS	glycémie	FNS		T.A
								Hb	Plaquettes	

ANNEXE 4 : Numéros de dossier des patients

Patient	Numéro de dossier
P01	09/0059
P02	11/2769
P03	11/1628
P04	13/17093
P05	07/5348
P06	10/7754
P07	08/8487
P08	08/10035
P09	13/16624
P10	12/3458
P11	08/2345
P12	09/5841
P13	13/15743
P14	10/6124
P15	10/2801
P16	14/1406
P17	11/9502
P18	08/8513
P19	13/16075
P20	10/10086
P21	14/1784
P22	07/631
P23	10/3114
P24	04/01141
P25	07/6512
P26	12/5060
P27	09/5652
P28	11/8621
P29	14/3845
P30	10/5971

Résumé

Le monitoring thérapeutique des immunosuppresseurs est un outil essentiel dans la prise en charge des patients après transplantation rénale. En réponse à ces besoins différents types de méthodes immunologiques sont disponibles pour le dosage de ces médicaments. L'objectif de notre étude est de participer à l'optimisation de la prise en charge de ces patients et de rassurer le clinicien néphrologue sur l'interchangeabilité des méthodes immunologiques.

Il s'agit d'une étude transversale menée sur un échantillon aléatoire de 30 patients transplantés rénaux (nouveaux et anciens cas), traités par le tacrolimus et suivis au niveau du service de néphrologie CHU - TLEMEN et ce durant la période du 1 Octobre 2013 au 15 Avril 2014.

Ce suivi s'est basé initialement sur le dosage du taux résiduel du tacrolimus (270 prélèvements) par une technique immunologique (CMIA au service de médecine nucléaire), secondairement sur l'évaluation des profils biologiques, les résultats montrent une corrélation positive entre les doses administrées et les tacrolémies ($r=0,34$) ; notons que durant les trois premiers mois la moyenne de C_0 était de $11,44 \pm 8,9$ ng/ml. Concernant les échantillons sanguins (125) qui ont été parallèlement analysés par 2 techniques immunologiques, EMIT (au CHU Oran) et CMIA. La comparaison des résultats a montré une bonne concordance entre les deux méthodes selon les tests, de Passing et Bablock (CMIA=0,97EMIT-0,86) et de Bland et Altman (Biais moyen=-10,5%).

Cependant pour un meilleur monitoring thérapeutique les consensus internationaux recommandent l'utilisation d'une seule méthode spécifique tout au long du suivi d'un patient transplanté.

Mots clés : Transplantation Rénale, Tacrolimus, Suivi Thérapeutique, Comparaison, CMIA, EMIT.

ملخص

تعد المراقبة العلاجية للمثبطات المناعية أداة أساسية في التكفل بالمرضى بعد زرع الكلى . واستجابة لهذه الاحتياجات, أنواع مختلفة من الطرق المناعية متوفرة لتحديد هذه الأدوية. الهدف من دراستنا هو المساهمة في التكفل الأمثل بهؤلاء المرضى و طمأنة الطبيب على تبادلية الطرق. هي دراسة مستعرضة على عينة عشوائية مكونة من 30 مريض زرع الكلى (الحالات الجديدة والقديمة) معالجة بتاكروليموس و مراقبة على مستوى وحدة أمراض الكلى- المستشفى الجامعي- تلمسان و خلال الفترة الممتدة من 1 أكتوبر 2013 إلى 15 أبريل 2014. يستند هذا الرصد أولاً على تحديد المستويات المتبقية من التاكروليموس (270 عينة) من خلال التقنية المناعية (CMIA على مستوى وحدة الطب النووي) ، ثانياً على تقييم الملف البيولوجي ، وأظهرت النتائج وجود علاقة إيجابية بين الجرعة و نسبة التاكروليموس في الدم ($r=0,3$) ؛ نلاحظ أنه خلال الأشهر الثلاثة الأولى كان متوسط المستوى المتبقي (C_0) 11.44 ± 8.9 نانوغرام / مل. فيما يخص عينات الدم (125 عينة) التي حلت بالتوازي مع تقنية مناعية أخرى (EMIT في وهران). أظهرت المقارنة بين النتائج اتفاق جيد بين الطريقتين اعتماداً على الإختبارين ، اختبار Bablock و (CMIA=0, 97EMIT-0, 86) Passing و اختبار Bland و Altman (Biais moyen=-10,5%) . للحصول على أفضل مراقبة علاجية الإجماعات الدولية تتصح باستخدام طريقة واحدة ومحددة في جميع أطوار متابعة المريض المزروع. الكلمات الرئيسية : زرع الكلى، تاكروليماس، المراقبة العلاجية ، المقارنة، EMIT, CMIA.

Abstract

Therapeutic monitoring of immunosuppressant is an essential tool in the management of patients after renal transplantation. In response to these needs different types of immunological methods are available for the determination of these drugs. The objective of our study is to contribute to the optimization of the management of these patients and reassure the clinician nephrologist about the interchangability of immunological methods.

It is a cross-sectional study on a random sample of 30 renal transplant patients (new and old cases) treated with tacrolimus and followed at the department of Nephrology CHU - Tlemcen and during the period from October 1, 2013 to April 15, 2014.

This monitoring is initially based on the determination of residual levels of tacrolimus (270 samples) by an immunological technique (CMIA in nuclear medicine) , and secondarily on the evaluation of biological profiles , the results show a positive correlation between doses administered and residual level of tacrolimus ($r = 0.34$) ; note that during the first three months the average C_0 was 11.44 ± 8.9 ng / ml. Regarding the blood samples (125) were analyzed in parallel by two immunological techniques , EMIT (CHU Oran) and CMIA . The comparison of the results showed good agreement between the two methods according to the tests, Passing and Bablock (CMIA = 0.97 EMIT -0, 86) and Bland and Altman (mean bias=-10.5%).

However, for a better therapeutic monitoring international consensus recommend the use of a single specific method throughout the follow-up of a transplant patient

Keywords: Renal Transplantation, Tacrolimus, Therapeutic Drug Monitoring, Comparison, CMIA, EMIT.