

INTRODUCTION

Le tacrolimus, la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs dans la transplantation d'organes solides. Son utilisation a révolutionné l'avenir de la transplantation rénale et a été associée à une meilleure survie des greffons. Toutefois, sa surveillance reste compliquée et la sous-exposition augmente le risque de rejet, tandis que la surexposition augmente le risque de survenue des effets indésirables, principalement la néphrotoxicité. L'outil le plus utilisé pour pallier à ce problème est le suivi thérapeutique pharmacologique étroit consiste à maintenir dans un intervalle de concentrations prédéfinies selon les cibles thérapeutiques recommandées.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été menée sur 11 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale à partir d'un donneur vivant.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation ; cette fiche fournit les renseignements suivants :

L'identité ; La néphropathie initiale ; La méthode et la durée de la dialyse ; Les données pré-greffe : Donneur, compatibilité du groupe HLA, risque immunologique ; Les données post-greffe : traitements immunosuppresseurs d'induction et de maintien ainsi que les autres traitements administrés, la posologie du tacrolimus, le rythme d'administration, date du début du traitement, date de la dernière modification de posologie, les taux résiduels sanguins du tacrolimus.

RESULTATS ET DISCUSSION

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

La moyenne d'âge de notre série est de 34,6 au moment de l'intervention avec des extrêmes allant de 19 à 61 ans.

La population de notre étude est donc une population jeune ; ce qui veut dire une meilleure survie de greffon par rapport aux sujets âgés de plus de 60 ans. Le sexe ratio de notre série était de 1,19 avec une légère prédominance féminine soit 54.5%.

Les résultats montraient la moyenne T0 de notre série était 9.44 ng/ml et plus de 42% des concentrations étaient dans l'intervalle thérapeutique.

De plus 73% des patients ont présenté des concentrations sanguines résiduelles moyennes du tacrolimus (T0) dans les normes c'est-à-dire entre 8-10 nanogramme par millilitre .

Par ailleurs , Un patient avait un taux résiduel moyen de 13,25 ng/ml dont l'un de ces prélèvements a révélé une concentration résiduelle dépassant le seuil de toxicité et a conduit à une baisse de la posologie.

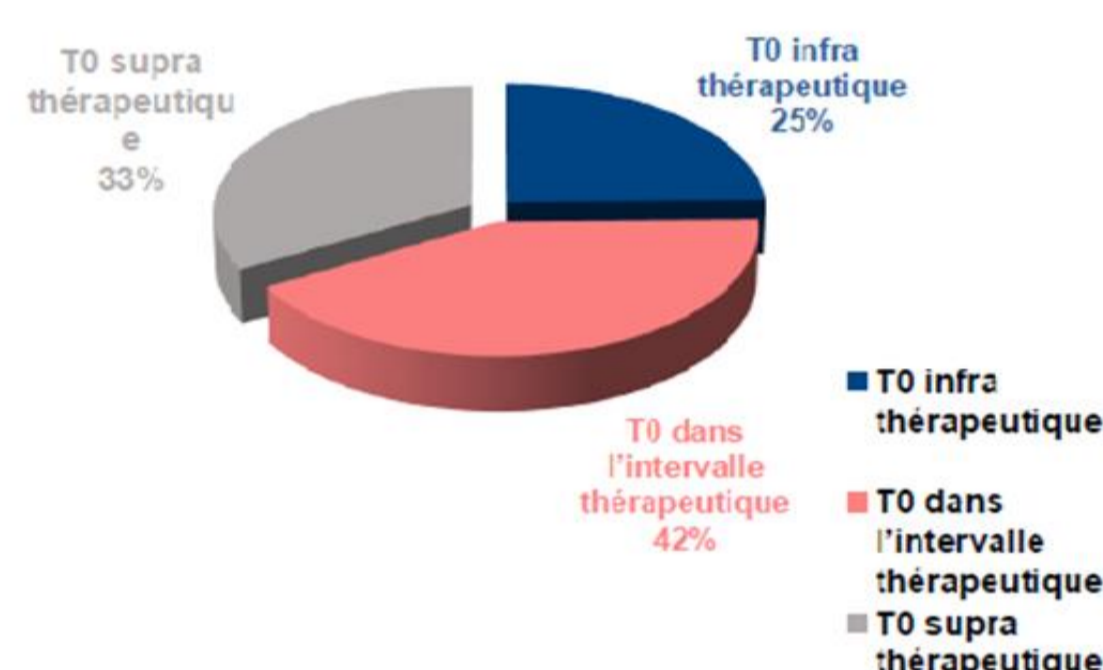
Il a été constaté que pour 11 patients les taux cibles sont atteints dans un délai de 8,36 jours.

Pour ce qui est de maintien d'équilibre, il a été observé que deux changements de posologie ont été suffisants pour 55 % des patients pour rester dans les cibles thérapeutiques durant ce premier mois.

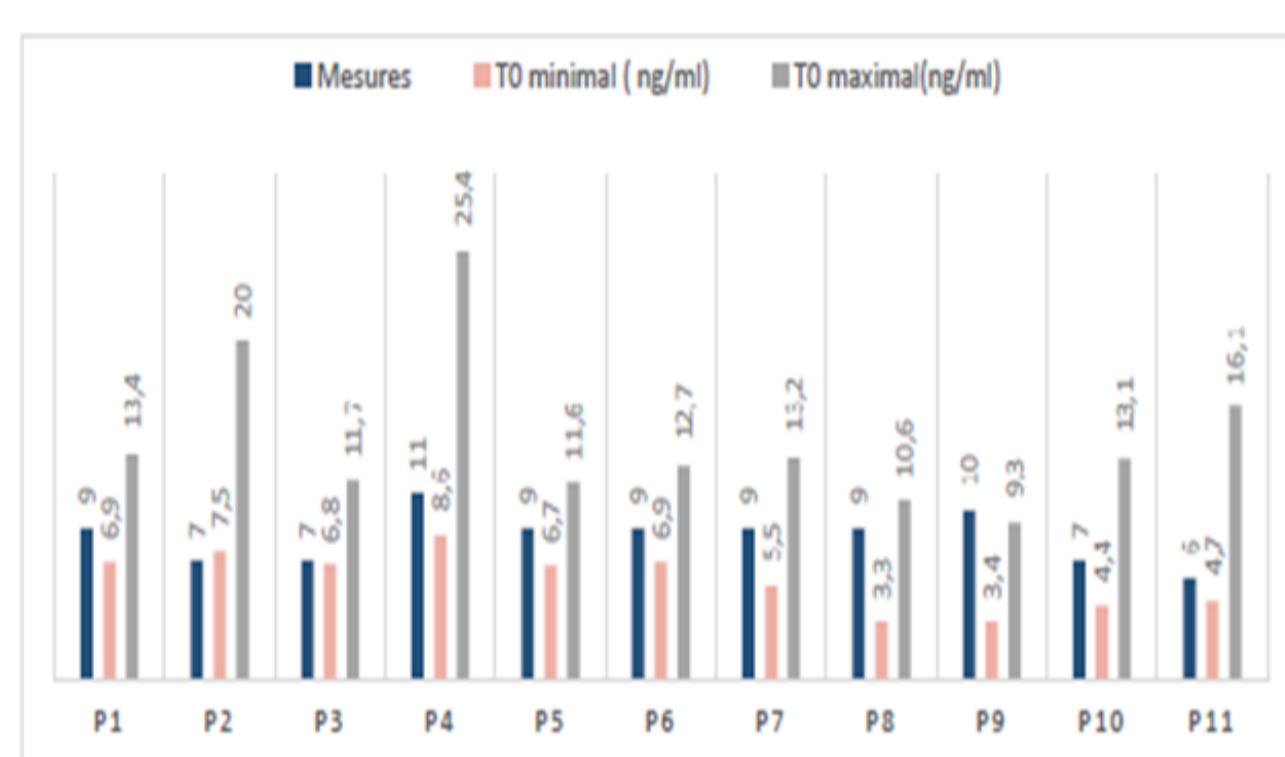
L'étude des variations inter-individuelles consiste à évaluer les fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre des patients se trouvant dans le même délai post-greffe et sous la même posologie.

L'observation des valeurs de la tacrolémie chez des patients ayant été transplantés dans la même période recevant une dose de 6 mg/j et 8 mg/j respectivement révèle cette variabilité.

Par exemple le patient 7 sous une posologie de 6mg/J a présenté un T0 à 9 ng/ml alors que le patient 8 sous cette même posologie a présenté un T0 à 3,3 ng/ml.



Répartition de tous les dosages réalisés selon la fourchette thérapeutique



Mesures, T0 minimal et maximal pour chaque patient

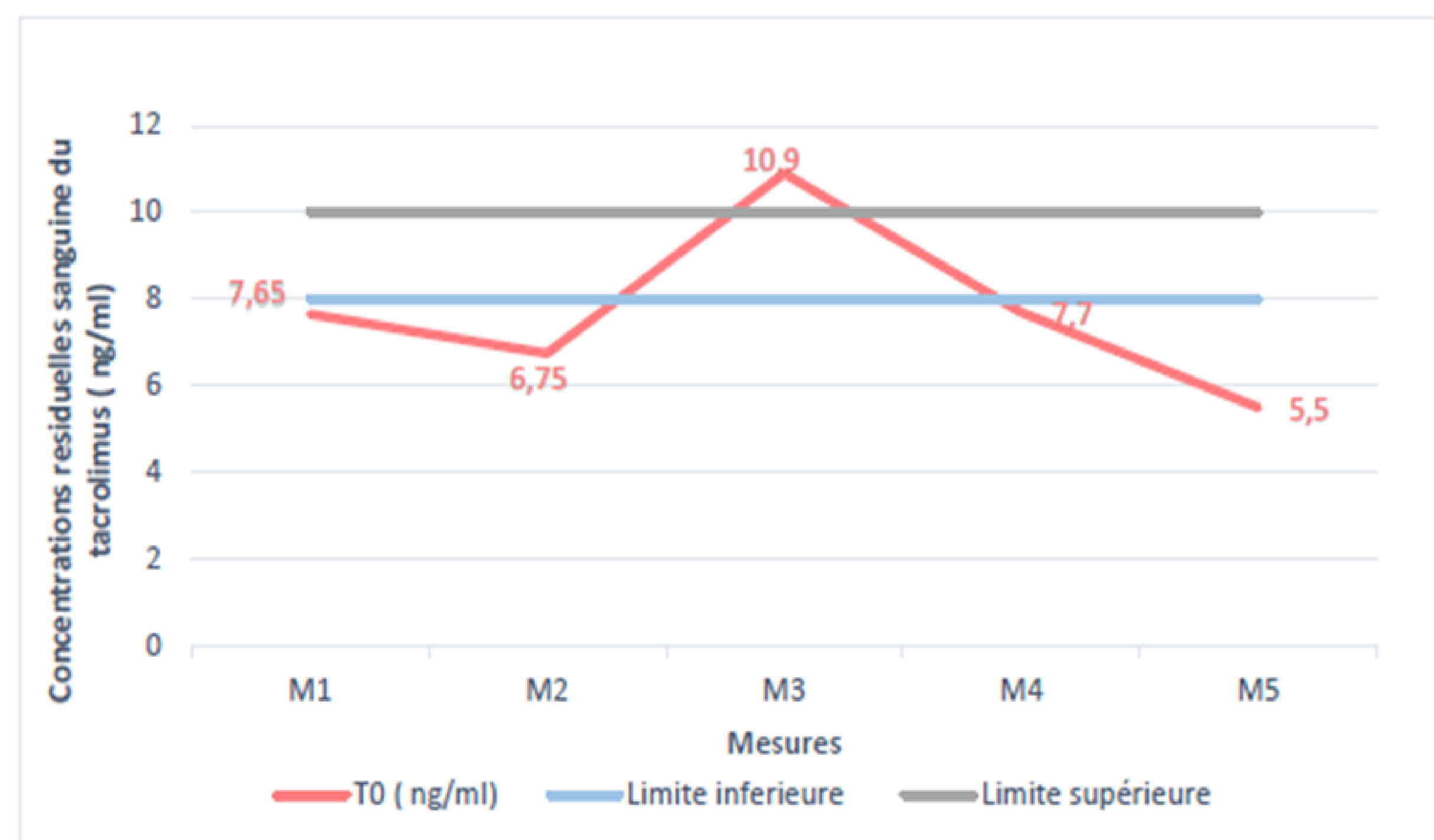
Les variations inter-individuelles sont importantes, ce qui est compatible avec l'idée que le profil génétique soit un des déterminants de la réponse aux traitements, c'est-à-dire de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

L'influence du polymorphisme du gène du CYP P450 3A5 sur la pharmacocinétique du tacrolimus a été mise en évidence dans de nombreuses études.

il a été mise en évidence que la dose de tacrolimus nécessaire à l'atteinte des taux cibles est beaucoup plus élevée chez les patients porteurs de l'allèle *1 de ce gène, par rapport aux patients qui ne l'expriment pas.

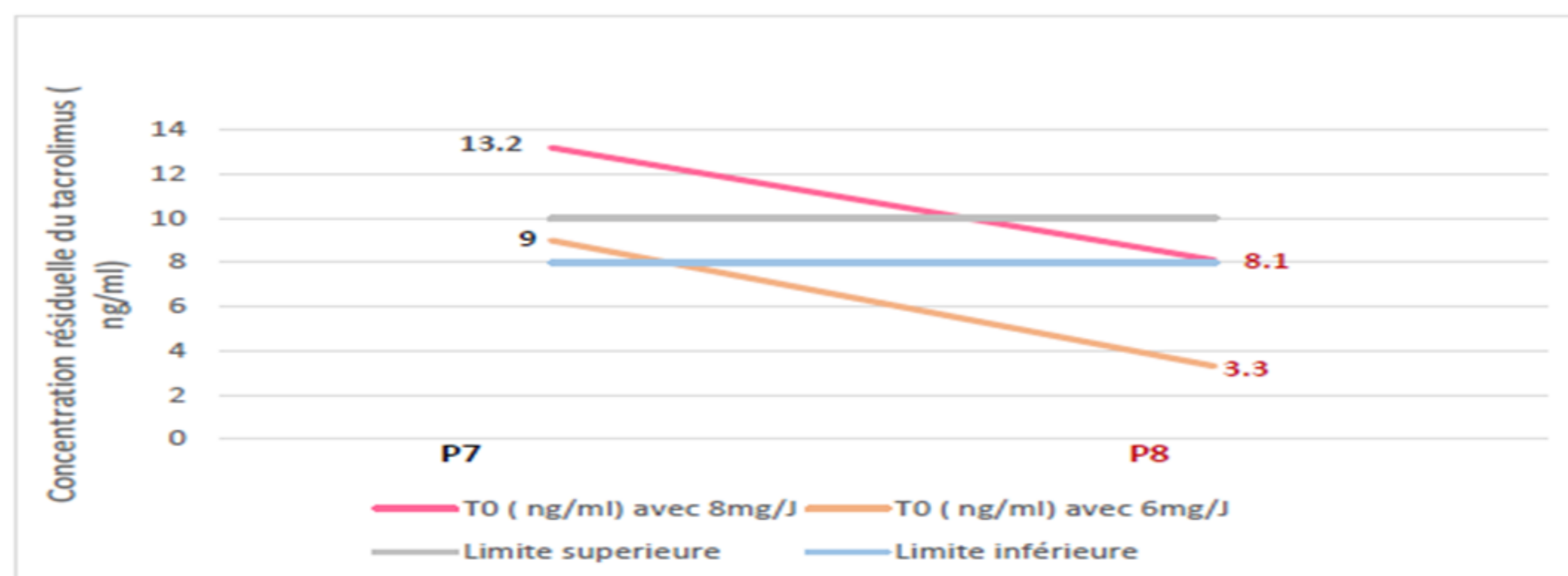
En pratique, la variation interindividuelle importante rend plus complexe l'utilisation de ce médicament et contribue à la difficulté de gestion des malades. Cette variation expose à un risque de surdosage ou sous dosage si elle n'est pas correctement prise en compte.

L'étude de la variabilité intra individuelle a aussi confirmé l'existence de fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez le même patient et sous la même posologie journalière ; pour mieux apprécier cette variabilité, il fallait évaluer les fluctuations des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus chez un même patient sous une posologie constante. Le graphe montre la grande fluctuation du T0 allant de 5.5 ng/ml à 10.9 ng/ml chez un patient sous la même posologie de 4mg/J



Concentrations résiduelles sanguines du tacrolimus chez un Patient sous une posologie de 4mg/J

Ce qui nous confirme les données de la littérature. On peut songer à plusieurs causes affectant la pharmacocinétique du tacrolimus, par conséquent les concentrations résiduelles sanguines chez le même patient : l'état physiopathologique (diarrhée et constipation) l'alimentation (prise de jus de pamplemousse), la co-administration du tacrolimus avec un repas riche en graisse ou cette variabilité peut être due aux conditions de prélèvement.



Concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus entre deux patients se trouvant dans une même période (délai post-greffe) et sous la même posologie (6mg/J et 8 mg/J)

CONCLUSION

le principal enjeu après l'administration des immunosuppresseurs en transplantation rénale est de maintenir un équilibre juste entre l'efficacité et la toxicité du traitement.

L'utilisation de la concentration résiduelle seule pour l'individualisation d'un traitement par Tacrolimus reste insuffisante tenant compte de la grande variabilité intra et inter-individuel de ce dernier, d'où la nécessité de se baser sur d'autres approches telles que l'approche pharmacogénétique et pharmacodynamique pour l'optimisation d'un traitement par cet inhibiteur de la calcineurine.

REFERENCES

- MORROT MJ. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. Biologie clinique 2003 ;(90-45-0240).
- Nwobodo N. , Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. JRSM Open. 8 juill2014;5(8):205427041453112.
- Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. Artif Organs.2019;00:1–13. <https://doi.org/10.1111/aor.13551>
- M. Benbella*, S. Elalaoui , K.M. Hadja , I. Fares , N. Ouzeddoun ,R. Bayahia , L. Benamer Suivi thérapeutique du tacrolimus : étude pharmacocinétique et pharmacogénétique Service de néphrologie, CHU IBN SINA, département de génétique médicale, institut Nationale d'hygiène, Rabat, Maroc
- Eliane M, Billaud EM, Garaffo R, Royer-Morrot MJ. 2004. Suivi thérapeutique du tacrolimus. Pierre Marquet. Suivi thérapeutique pharmacologique. Paris : Elsevier, 2004, p. 297