

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Arthur LE CHATELIER

Né le 27 Août 1995 à Compiègne (60)

Étude des pratiques locales d'immunosuppression par Tacrolimus en transplantation hépatique

Présentée et soutenue publiquement le **mercredi 2 octobre 2024** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale,
Médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Antoine GUILLON, Médecine Intensive-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Martin CAILLOCE, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale, Médecine d'urgence, PHC,
CHU Tours

Directrice de thèse : Docteure Isaure BRETEAU, Anesthésiologie et Réanimation
chirurgicale, Médecine d'urgence, PHC, CHU- Tours

RESUME

La transplantation hépatique (TH) est une intervention chirurgicale permettant de remplacer le foie pathologique du receveur par un foie sain. Comme pour toute transplantation, un traitement immunosuppresseur doit être instauré en post-opératoire pour éviter le rejet de l'organe transplanté. Ce traitement comprend plusieurs molécules y compris souvent le tacrolimus, un anti calcineurine impliqué dans l'inactivation lymphocytaire. En 2022, 106 patients ont été opérés d'une transplantation hépatique au CHU de Tours où les objectifs de tacrolémie en post-opératoire immédiat sont de 6 à 8ng/ml. Il n'existe cependant pas de protocole d'établissement concernant la détermination des posologies du tacrolimus qui sont laissées à la discrétion du réanimateur et les changements de doses ne sont pas codifiés non plus. L'objectif de ce travail était d'étudier les pratiques de notre service concernant l'introduction et l'équilibrage du traitement par tacrolimus en post-opératoire de transplantation hépatique et leur succès à atteindre les objectifs pharmacologiques fixés. Puis de chercher à identifier des facteurs de risque de sous-dosage en tacrolimus et de déterminer l'impact d'un sous ou d'un surdosage sur l'organisme.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective recensant les tacrolémies des patients ayant reçu une première transplantation hépatique orthotopique en 2022 au CHU de Tours, soit 91 patients. Le critère d'évaluation d'atteinte des objectifs était l'obtention à J5 d'une résiduelle de tacrolimus entre 6 et 8 ng/ml, puis le même objectif à J10. Les posologies de départ de tacrolimus étaient recensées ainsi que les nombres de changement de posologie nécessaires pour arriver à l'équilibre et le temps nécessaire pour atteindre la première posologie dans la cible. Les facteurs de risque de sur et sous-dosage éventuels, tels que le Fluconazole, la stase gastrique et l'insuffisance rénale post opératoire, étaient recueillis depuis le dossier du patient.

A J5, 23 patients (26,14%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml, 42 patients (47,73%) étaient sous dosés tandis que 23 (26,14%) étaient surdosés. A J10, 37 patients (44,58%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. 18 étaient sous dosés et 28 (33,73%) présentaient une tacrolémie surdosée. Le temps moyen pour avoir une tacrolémie dans les objectifs était de 8 jours post TH et 6 jours post-introduction du traitement par tacrolimus. Le Fluconazole semblait être un facteur protecteur de sous dosage de par son activité inhibitrice enzymatique. Concernant l'impact organique d'une tacrolémie en dehors des cibles, nous n'avons pas retrouvé de lien entre l'insuffisance rénale et un surdosage en tacrolimus avec les doses utilisées dans notre situation, il existait en revanche une corrélation entre la tacrolémie et le dosage des ALAT dans notre cohorte.

En conclusion, cette étude a confirmé une grande variabilité inter et intra-individuelle, déjà décrite dans la littérature, du tacrolimus en post-transplantation hépatique. Les objectifs étroits de concentration font qu'une minorité de patients atteignent les objectifs voulus à J5 et à J10 malgré un monitoring rapproché. Au final, peu des facteurs de variation que nous avons étudié ne présentent un impact fort sur ces objectifs en dehors du Fluconazole. Il existe donc un intérêt à discuter de la réalisation d'autres études pharmacologiques plus poussées, comme de la pharmacocinétique de population, pour essayer de proposer un protocole d'adaptation du tacrolimus qui permettrait d'atteindre au mieux les objectifs fixés.

Mots clés : Tacrolimus, Transplantation hépatique, Pharmacocinétique

ABSTRACT

Liver transplantation is a surgical procedure to replace the recipient's pathological liver with a healthy one. As with all transplants, immunosuppressive therapy must be instituted post-operatively to prevent rejection of the transplanted organ. This treatment comprises several molecules, often including tacrolimus, an anti-calcineurin involved in lymphocyte inactivation. In 2022, 106 patients underwent liver transplantation at Tours University Hospital, where tacrolimus targets are 6 to 8ng/ml in the immediate post-operative period. However, there is no institutional protocol for determining tacrolimus dosages, which are left to the discretion of the resuscitator, nor are dose changes codified. The aim of this study was to investigate our department's practices regarding the introduction and balancing of tacrolimus therapy in post-operative liver transplantation, and their success in achieving the pharmacological targets set. Secondly, to identify risk factors for tacrolimus underdosing, and to determine the impact of under- or overdosing on the organism.

This is a retrospective observational study of tacrolimus levels in 91 patients who received their first orthotopic liver transplant in 2022 at Tours University Hospital. The endpoint was a tacrolimus residual between 6 and 8 ng/mL at D5, followed by the same target at D10. Starting doses of tacrolimus were recorded, as well as the number of dose changes required to reach equilibrium and the time needed to reach the first target dose. Risk factors for over- and under-dosing, such as Fluconazole, gastric stasis and post-operative renal failure, were collected from the patient's chart.

At D5, 23 patients (26.14%) had a tacroemia between 6 and 8 ng/ml, 42 patients (47.73%) were underdosed, while 23 (26.14%) were overdosed. At D10, 37 patients (44.58%) had tacroemia levels between 6 and 8 ng/ml. 18 were underdosed and 28 (33.73%) were overdosed. The mean time to target tacroemia was 8 days post-TH and 6 days post-tacrolimus initiation. Fluconazole appeared to be a protective factor for underdosing, due to its enzyme inhibitory activity. As regards the organic impact of off-target tacrolimus levels, we found no link between renal failure and tacrolimus overdosage with the doses used in our situation, but there was a correlation between tacrolimus levels and ALT levels in our cohort.

In conclusion, this study confirmed the wide inter- and intra-individual variability of tacrolimus in post-hepatic transplantation, already described in the literature. The narrow concentration targets mean that a minority of patients achieve the desired targets at D5 and D10, despite close monitoring. In the end, few of the variation factors we studied had a strong impact on these targets, apart from Fluconazole. It would therefore be worthwhile discussing further pharmacological studies, such as population pharmacokinetics, in an attempt to propose a tacrolimus adaptation protocol that would best achieve the targets set.

Key words : Tacrolimus, Liver transplantation, Pharmacokinetics

LISTE DES ABREVIATIONS :

TH : Transplantation Hépatique

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

IL-2 : Interleukine 2

MMF : Mycophénolate Mofétil

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CYP3A : Cytochrome P3A

IMC : Indice de Masse Corporelle

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

NASH: Non Alcoholic Steatosis Hepatitis

MELD score: Model for End Stage Liver Disease score

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

HDI : Hémodialyse intermittente

OR: Odd Ratio

ASAT: Aspartates Aminotransférases

ALAT: Alanine Aminotransférases

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie  tudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l' cole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINES – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVERARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLUO Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Éric Levesque, merci de me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci pour votre disponibilité et pour vos précieux conseils tant pour ce travail que pour ma pratique quotidienne.

A Monsieur le Professeur Antoine Guillon, merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre accueil et votre bienveillance en réanimation médicale.

A Madame le docteur Isaure Breteau, merci de m'avoir fait confiance pour ce travail et de me faire l'honneur d'être ma directrice de thèse, qui plus est pendant cette année si spéciale pour toi. Travailler avec toi était un privilège et un enrichissement quotidien.

A Monsieur le docteur Martin Cailloce, merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger cette thèse. Merci d'être présent dans ce jury et de m'avoir accompagné pendant l'internat comme co-interne et comme chef. Dans les deux cas j'ai énormément appris grâce à toi. J'espère que l'on continuera ce chemin ensemble encore longtemps.

A Louis et Lucien, sans qui tout ça n'aurait sûrement jamais eu lieu. Toutes ces années sans vous n'auraient pas été les mêmes. Merci pour tous ces moments qu'on a passés ensemble.

Les fragiles, ma deuxième famille, Inès, Julia, Philippe, Hélène, Manon, Xavier, Louis, Lucien, Bam, César, on sera allés au bout du monde ensemble, y compris dans la région centre. Vous êtes tous des grands malades mais c'est comme ça que je vous aime. Je n'imagine pas une seconde ma vie sans vous.

Robert, depuis toutes ces années on ne s'est jamais quittés et je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Je peux me vanter d'être ami avec le mec le plus cool de la planète. Que ce soit comme pote, comme compagnon de geekage ou même comme collègue (agent Ducornet on n'oublie pas), y'a pas à dire tu déchires. Merci d'être toi, merci d'être là et merci d'être mon ami.

A Théo... merci de m'avoir appris qu'on n'est jamais trop jeune pour vivre en EHPAD.

A ma promo : Anne, Sarah, Théo, Margot, Philou, Mathieu, François, Clément, Alice, Jon, Léa, Anaïs la meilleure promo qu'on puisse rêver d'avoir. Vous êtes tous des personnes incroyables. J'ai de la chance de vous avoir rencontré. On nous appelle peut-être la promo des sympas mais on est surtout la dream team grâce à chacune et à chacun d'entre vous. J'espère qu'on continuera à être ensemble encore longtemps.

A Claire : merci pour cette belle amitié qui évolue sans cesse. Merci pour ta bienveillance et pour tous ces moments amazing. Impossible de résumer en quelques mots à quel point notre amitié est précieuse pour moi. J'ai hâte de nos prochaines dingeries !

A Nico et Melo, mes tourangeaux préférés, merci pour votre amitié sans faille. Je suis heureux de vous compter parmi mes amis et tâcherai d'être à la hauteur en tant que témoin. Je suis honoré de la confiance que vous placez en moi pour votre mariage et j'ai déjà hâte d'y être !

A mon père : merci pour ton soutien indéfectible pendant toutes ces années. Merci de m'avoir fait confiance même dans les moments de doute. Merci pour tes précieux conseils et pour m'avoir permis d'en être là aujourd'hui.

A Aude, Arnaud et Patrick : merci de m'avoir supporté toutes ces années. Désolé de vous avoir rendu jaloux au point de devoir vous exiler aux quatre coins du monde... Mais malgré la distance c'est comme si vous n'étiez jamais partis. J'attends toujours les moments où on est réunis avec impatience et je profite de chaque minute avec vous tous. Merci d'être là pour moi.

A Eva, Thibault, Gisèle, Elodie, Tim, Margaux et Alice, les meilleurs neveux et nièces du monde. Je suis le plus heureux des oncles grâce à vous.

A toi, partie trop tôt en combattant de toutes tes forces. Ce travail est pour toi. Tu m'as tout donné dans le peu de temps que nous avons eu ensemble. Je ne serai pas là aujourd'hui sans toi. Je pense sans cesse à ce que j'aurai dû te dire tous les jours : Merci.

Table des matières

RESUME.....	2
ABSTRACT.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
REMERCIEMENTS	11
INTRODUCTION.....	15
1) Généralités sur l’immunosuppression après transplantation hépatique	15
2) Anti calcineurine en transplantation	16
3) Le tacrolimus au CHRU de Tours après TH	17
Matériel et Méthode.....	19
1) Sujets.....	19
2) Protocole d’immunosuppression au CHRU de Tours	20
3) Méthode de prélèvement et de mesure de la tacrolémie.....	20
4) Recueil de données	21
5) Critère de jugement principal	22
6) Critères de jugements secondaires.....	22
7) Analyse statistique	23
RESULTATS.....	23
1) Population étudiée.....	23
2) Résultats avec le critère de jugement principal	24
2) Facteurs influant la tacrolémie résiduelle.....	28
4) Impact des écarts avec les cibles thérapeutiques voulues.....	32
DISCUSSION	32
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39
ANNEXES.....	41

INTRODUCTION

1) Généralités sur l'immunosuppression après transplantation hépatique

En 2022, en France, l'agence de biomédecine recense 1294 transplantations hépatiques¹ (TH). Elles sont réalisées le plus souvent en cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou d'atteinte hépatique avancées comme la cirrhose, qui est due à une fibrose mutilante du parenchyme hépatique entraînant la perte des fonctions de l'organe. La majorité des pathologies hépatiques chroniques aboutissent à une destruction progressive du parenchyme jusqu'à un stade où des complications telles que l'hypertension portale ou l'insuffisance hépatocellulaire peuvent apparaître. Les causes les plus fréquentes de cirrhose en France sont la consommation éthylique chronique et le syndrome dysmétabolique (NASH). Dans certains cas, la TH peut avoir lieu suite à une agression aigüe sur un parenchyme hépatique sain au préalable (Hépatite fulminante). Elle est pratiquée depuis les années 1970.

Après une transplantation d'organe, un traitement immunosuppresseur est nécessaire pour éviter le rejet du greffon². Sans traitement adapté, les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes (CPA), du donneur et du receveur vont présenter les antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur. Après circulation dans les organes lymphoïdes secondaires, une cascade d'activation de lymphocytes et de cellules immunitaires va à leur tour entraîner une réaction inflammatoire intense dans le greffon, menant ainsi à une dysfonction d'organe. On distingue deux types de rejets.

D'abord le rejet humoral, caractérisé par la production d'anticorps anti-donneurs. Il entraîne une réaction inflammatoire diffuse dans le greffon et aboutit le plus souvent à une re-transplantation. Dans les transplantations hépatiques ce type de rejet est rare³. Ensuite le rejet cellulaire, qu'on sépare en aigu et en chronique. Il est médié par les lymphocytes T du receveur.⁴ Le rejet aigu se manifeste par une altération brutale des fonctions du greffon. Cliniquement, on peut observer une fièvre, une douleur abdominale, un ictère et une perturbation du bilan hépatique avec élévations des

transaminase et/ou de la bilirubine ainsi qu'une cholestase. Son incidence varie entre 15 et 25 % des TH et son évolution est le plus souvent favorable via une majoration des traitements immunosuppresseurs. Le rejet chronique survient généralement plusieurs mois voire années après la TH. Il se caractérise le plus souvent par une cholestase d'installation progressive et peut aboutir à une dysfonction d'organe. Il survient dans 3 à 17% des TH⁵. Son évolution est souvent plus défavorable que le rejet aigu et peut aboutir à une re-transplantation.

Le rejet de greffon est un diagnostic histologique basé sur le score de Banff⁶ et nécessite donc une biopsie hépatique. Ce score prend notamment en compte l'infiltration épithéliale des artérioles, veinules et des canalicules biliaires par des cellules mononuclées⁷.

Pour prévenir le rejet aigu ou chronique, les posologies du traitement immunosuppresseur seront adaptées dans le temps. En post opératoire de la transplantation, l'association de plusieurs classes médicamenteuses est nécessaire pour le traitement d'induction⁸ :

- Un inhibiteur de l'activation lymphocytaire : Anti calcineurine (tacrolimus, ciclosporine...)
- Un inhibiteur de la prolifération lymphocytaire : Anti prolifératif (mycophénolate mofétil, everolimus...)
- Les corticoïdes

2) Anti calcineurine en transplantation

Historiquement, le premier anti calcineurine utilisé était la ciclosporine. Mais depuis les années 1990⁹, le tacrolimus (Figure 2-Annexe 2) dispose de l'AMM et est progressivement préféré à la ciclosporine devant sa meilleure efficacité.¹⁰ En effet depuis l'arrivée du tacrolimus, le nombre de rejet aigu et chronique de greffon ont diminué avec des effets secondaires et des incidences similaires.

Le tacrolimus agit en inhibant l'activation des lymphocytes T (Figure 1- Annexe 2), qui sont les principaux acteurs en cause du rejet de greffon. Il se lie dans l'organisme à

une protéine appelée FK506 binding protein. Ce complexe inhibe ensuite la calcineurine, enzyme essentielle de l'activation des lymphocytes T. Il empêche ainsi la transcription de cytokines pro inflammatoires comme l'interleukine 2 (IL-2), nécessaires à la prolifération des lymphocytes.

Bien que le tacrolimus soit plus efficace que la ciclosporine, il n'est pas dénué d'effets indésirables pour autant¹¹, il possède donc une marge thérapeutique étroite. Parmi les effets secondaires plus fréquents on note l'insuffisance rénale¹², l'hypertension artérielle ou encore le diabète de novo.

En parallèle de sa marge thérapeutique étroite, de nombreuses études ont montré une importante variabilité interindividuelle et intra individuelle de la pharmacocinétique du tacrolimus¹³, suggérant qu'une même posologie identique pour tous les patients pouvait conduire à des grandes variations de tacrolémie. A la phase d'induction, le dosage rapproché de la concentration résiduelle du tacrolimus est donc nécessaire pour adapter la posologie selon les objectifs de concentration souhaités. Les recommandations américaines publiées en 1996 indiquent de débuter à une posologie de 0,15mg/kg en deux prises orales par jour¹⁴, si le tacrolimus est utilisé pour une TH. Mais elles ne reposent que sur des analyses d'échantillons de population très similaires et de petites tailles¹⁵. De plus ces recommandations ont été développées à une époque où les techniques de dosage du tacrolimus n'étaient alors pas aussi performantes qu'aujourd'hui et où les protocoles d'immunosuppression n'étaient pas identiques. Bien que la TH fût incluse dans les recommandations, ces dernières étudiaient aussi les autres organes, avec chacun des objectifs de tacrolémie différents. Il est donc difficile de généraliser ces recommandations pour tous les patients transplantés hépatiques actuellement.

3) Le tacrolimus au CHRU de Tours après TH

Plus d'une centaine de transplantations hépatiques sont effectuées au CHRU de Tours chaque année. Le tacrolimus est généralement débuté en réanimation entre 24 et 72h post opératoire en moyenne. En l'absence de protocole d'établissement établi pour l'introduction de celui-ci, la posologie de départ est laissée à la discrétion du réanimateur responsable du patient selon les caractéristiques cliniques et les

éventuelles défaillances du patient (âge, poids, dysfonction rénale post-opératoire, présence de traitement inducteur). La concentration résiduelle est ensuite mesurée après trois prises, puis des ajustements posologiques sont réalisés si nécessaires.

L'objectif actuel de tacrolémie retenu au sein de l'équipe est de 6 à 8 ng/ml. De par l'index thérapeutique étroit et la grande variabilité pharmacocinétique du tacrolimus selon les individus, l'objectif de tacrolémie peut être atteint tardivement et nécessiter plusieurs changements de posologies, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables. Bien que la pharmacocinétique du médicament soit maintenant bien connue il n'y a pas à notre connaissance d'algorithme permettant d'adapter la posologie de départ du tacrolimus en fonction du patient et de ses comorbidités. De plus chaque étape de la pharmacocinétique peut être perturbée en post opératoire de transplantation hépatique :

- L'absorption : L'iléus intestinal réactionnel à une longue chirurgie abdominale occasionnera une stase gastrique et/ou une absence/ralentissement de transit. Cette stase gastrique pourrait gêner l'absorption du tacrolimus qui est normalement absorbé dans l'intestin grêle.
- La distribution : Le tacrolimus circule dans le sang en étant fortement lié à l'albumine et à l'hémoglobine. Or, après une TH, l'hémoglobine peut être basse en lien avec des saignements per opératoires importants et les patients les plus graves sont souvent dénutris, leur albuminémie est donc basse. En conséquence, la fraction libre du médicament serait augmentée avec un risque potentiel de toxicité accrue.
- Le métabolisme : Il est assuré presque essentiellement par les cytochromes enzymatiques (CYP P3A) et chaque patient possède un phénotype enzymatique différent avec un taux de cytochrome variable. Beaucoup de médicaments interfèrent d'ailleurs avec ces enzymes. C'est le cas notamment des antifongiques azolés (Fluconazole) qui sont des inhibiteurs enzymatiques connus et peuvent donc augmenter la concentration sanguine du médicament.
- L'élimination : le tacrolimus est éliminé à 95% sous forme métabolisée par la voie biliaire¹⁶ et environ 3% de la molécule est éliminée par voie urinaire. La cholestase hépatique et l'insuffisance rénale sont des facteurs qui peuvent

retarder l'élimination des médicaments et par conséquent augmenter leur concentration sanguine résiduelle¹⁷.

Notre expérience locale retrouve la forte variabilité des concentrations résiduelles chez nos patients en post-transplantation et nous avons souhaité en étudier les origines potentielles ainsi que les effets. L'objectif principal de ce travail était donc d'étudier nos pratiques et leur efficacité concernant l'introduction et l'équilibrage du traitement par tacrolimus en post-opératoire de la transplantation hépatique. Puis nous avons cherché à identifier des facteurs de risque de sous-dosage et à déterminer l'impact clinique et biologique des écarts à notre cible thérapeutique.

Matériel et Méthode

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle concernant les patients recevant une transplantation hépatique au CHRU de Tours en 2022 et ayant reçu du tacrolimus comme anti rejet en post opératoire.

1) Sujets

1.1) Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- Transplantation hépatique entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2022
- Recevant du tacrolimus en post opératoire

1.2) Critères de non inclusion

- Patient recevant un autre anti-calcineurine que le tacrolimus
- Double transplantation foie-rein

1.3) Critères d'exclusion

Patients déjà transplantés d'organe et recevant déjà du tacrolimus en pré opératoire.

2) Protocole d'immunosuppression au CHRU de Tours

Lors d'une transplantation hépatique, les médicaments anti rejet sont administrés selon le schéma suivant :

- en pré-opératoire : 1 g per os de mycophénolate mofétil.
- en per opératoire : un bolus de 5 mg/kg de méthylprednisolone.
- en post opératoire, les corticoïdes seront poursuivis avec une décroissance progressive jusqu'à 20 mg par jour de prednisone puis arrêté définitivement plusieurs mois plus tard (sauf dans le cas des hépatites auto immunes).

Le tacrolimus sera débuté à J1 ou selon la fonction rénale du patient qui, si elle est altérée, fera différer l'administration du médicament. Il est administré sous sa forme orale à libération immédiate en deux prises par jour. La posologie de départ est déterminée par le réanimateur. En cas d'insuffisance rénale aigue KDIGO 3, le tacrolimus sera plutôt introduit à J5. Dans ce cas, deux injections de Basiliximab seront réalisées à J1 et J5 avant de débiter le tacrolimus pour protéger la fonction rénale.

3) Méthode de prélèvement et de mesure de la tacrolémie

La tacrolémie résiduelle est mesurée à partir de prélèvements sur sang total réalisés le matin avant la prise alimentaire et avant la prochaine prise de tacrolimus. Il existe deux méthodes de dosage de la tacrolémie au CHRU de Tours. La première méthode est la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Elle ne présente pas de biais de mesure et n'est pas faussée par des interférences comme les autres médicaments administrés ou l'alimentation. La deuxième méthode est réalisée sur un automate et consiste en une immuno-analyse. Un anticorps se fixe sur

les molécules de tacrolimus et permet sa mesure. Mais il existe un risque de croisement avec d'autres métabolites et la tacrolémie est très souvent surestimée. Bien que cette technique soit rapide, ce n'est donc pas celle utilisée en routine dans l'établissement

Pour que les concentrations puissent être interprétables et non biaisées il est nécessaire d'attendre au moins 3 prises après un changement de posologie pour mesurer la tacrolémie. Dans le cas contraire, l'état d'équilibre n'est pas atteint et les concentrations résiduelles du médicament dans le sang peuvent encore varier même sans modification de la posologie. Cependant, pour notre étude, tous les prélèvements réalisés chez nos patients ont été interprétés, même si réalisés hors de l'état d'équilibre, afin de tenir compte des conditions réelles de prise en charge et de modification des posologies.

4) Recueil de données

Les informations recueillies auprès du dossier médical de chaque patient étaient les suivantes :

- Le profil des patients : l'âge, poids, taille, IMC, motif de transplantation hépatique, présence d'une cirrhose associée et son étiologie, score de Child-Pugh¹⁸, score de MELD¹⁹, fonction rénale pré-transplantation.
- Concernant le traitement par tacrolimus : la date d'introduction du traitement et sa posologie initiale. Le nombre total de changement de posologie, toutes les concentrations résiduelles mesurées jusqu'à J10 ou jusqu'à atteindre la cible (si non atteinte à J10), la date de la première tacrolémie dans la cible ainsi que la concentration résiduelle suivant la première atteinte de la cible pour confirmer la stabilité de la résiduelle. Concernant les facteurs pouvant impacter la variabilité du tacrolimus dans l'organisme : l'existence d'une stase gastrique en relevant le volume récupéré dans la sonde nasogastrique, date de reprise du transit, présence d'une épuration extra-rénale, la présence d'un traitement

associé connu pour interférer avec les enzymes cytochromiques comme les antifongiques ou les inhibiteurs calciques.

- Concernant les conséquences des variations de tacrolémie : les bilans biologiques complets (ionogramme, créatininémie, bilan hépatique, numération formule sanguine) de J1 à J7 de la transplantation hépatique étaient recueillis.

5) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude était le pourcentage de patient présentant une tacrolémie dans la cible thérapeutique à J5 et à J10 de l'introduction du traitement.

6) Critères de jugements secondaires

Nous avons cherché à identifier des facteurs de risques de sous dosage en tacrolimus pour lesquels une adaptation du schéma posologique pourrait être proposée dès l'introduction du traitement. De plus, nous avons cherché à savoir si la posologie initiale faisait partie de ces facteurs de risque et si des posologies plus élevées à l'introduction permettraient d'atteindre plus rapidement les cibles thérapeutiques.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact d'un sous dosage ou d'un sur dosage en tacrolimus sur l'organisme par rapport aux cibles fixées dans notre service. Nous avons notamment cherché à savoir si les variations de tacrolémie à la baisse étaient associées à un risque accru de rejet du greffon. Les patients inclus n'ayant pas eu de biopsies hépatiques pendant la période étudiée, nous avons analysés les bilans hépatiques de chacun et particulièrement la survenue de cytolysé hépatique pour dépister un rejet cellulaire aigu. A l'inverse, nous avons cherché à savoir si une

tacrolémie haute était associée à un risque accru d'insuffisance rénale dans les valeurs de concentration présentées par nos patients.

7) Analyse statistique

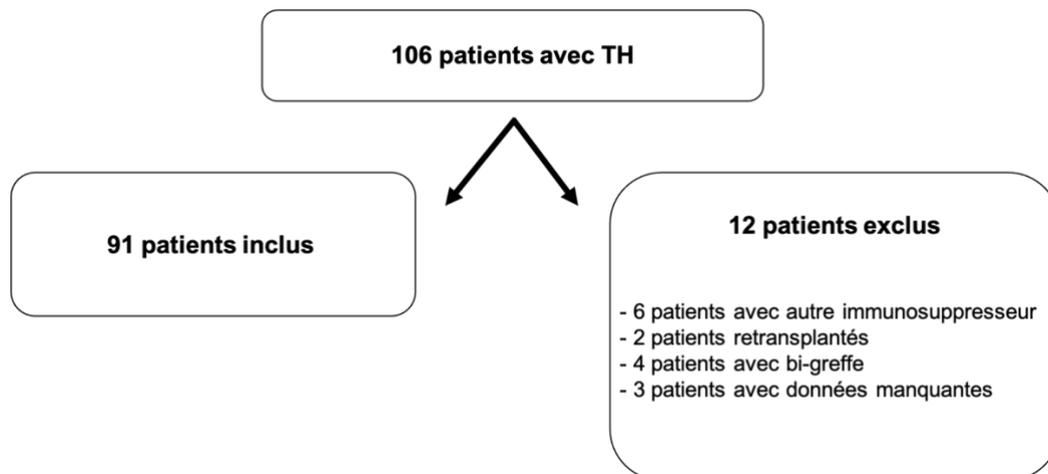
Le critère de jugement principal est exprimé en pourcentage de patients ayant une tacrolémie satisfaisante à J 5 et à J 10. Concernant l'étude des différents facteurs pouvant interférer avec la tacrolémie, la recherche de facteurs de risque a été réalisée par régression logistique en réalisant une première analyse univariée puis une seconde analyse multivariée en ne conservant que les facteurs pour lesquels la valeur p en analyse univariée était inférieure ou égale à 0,20. L'étude de l'impact de la résiduelle de tacrolimus sur les fonctions rénale et hépatique a été faite par analyse de variance (ANOVA). Les données manquantes étaient imputées par chaîne d'équations.

RESULTATS

1) Population étudiée

Cent six patients (106) ont été transplantés entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2022. Six patients ont été exclus car ils recevaient une alternative au tacrolimus. Deux patients ont également été exclus pour avoir été re transplantés. Et quatre d'entre eux sont également exclus pour avoir bénéficié d'une bi greffe (foie-rein) et avaient donc des objectifs de tacrolémie différents en raison du greffon rénal. Trois patients ont été exclus de l'analyse devant un trop grand nombre de données manquantes concernant leur traitement.

Figure 1 : Diagramme de flux



La population étudiée était constituée de patients majeurs (âge médian = 60 ans), principalement des hommes (74,7%) avec un IMC médian à 27,1. Les causes de transplantation hépatique étaient majoritairement des cirrhoses d'origine éthylique (38,5%) et métabolique (28,6%). Dix-sept patients (18,7%) ont reçu du fluconazole en post opératoire et vingt-sept (29,6%) ont reçu de la lercanidipine. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

2) Résultats avec le critère de jugement principal

La posologie initiale choisie par le réanimateur était majoritairement 1 mg deux fois par jour pour cinquante-neuf patients (64,8%) ce qui correspondait à une dose médiane rapportée au poids de 0,014mg/kg par prise. Les posologies allaient de 0,5 mg x 2 par jour à 4 mg x 2 par jour. Le délai médian d'instauration du tacrolimus était de deux jours (IQR [1-3]). Les posologies initiales sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

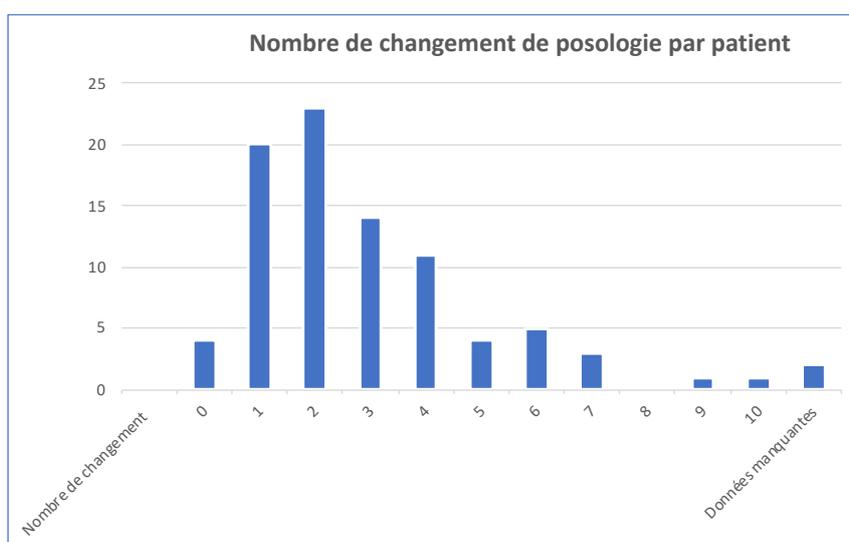
Population	n=91
Âge	60 {14,0}*
Taille	1,7 {0,1}*
Poids	79,6 {20,2}*
IMC Median {IQR}	27,1 {6,6}*
Genre	
Feminin	23 (25,3%)
Masculin	68 (74,7%)
Pathologie hépatique	
ACLF	3 (3,3%)
Cholangite sclerosante primitive	5 (5,5%)
Dysmétabolique (NASH)	26 (28,6%)
Ethylisme chronique (OH)	35 (38,5%)
Mixte (NASH + OH)	3 (3,3%)
Virale	12 (13,2%)
Autres	7 (7,7%)
Score de MELD	
Median {IQR}	16,5 {14,8}
Causes de transplantation	
ACLF	6 (6,6%)
Carcinome hépatocellulaire	37 (40,7%)
Cirrhose	36 (39,6%)
Autres	12 (13,2%)
Score de Child Pugh	
A	23 (27,4%)
B	18 (21,4%)
C	43 (51,2%)
Données manquantes	7 (7,7%)
Fonction rénale	
Creatinine pré-TH	79 {38,5}*
IRA post-opératoire	27 (29,7%)
HDI pré-opératoire	9 (9,9%)
HDI post-opératoire	10 (10,6%)
Fluconazole	
Non	74 (81,3%)
Oui	17 (18,7%)
Lercanidipine	
Non	64 (70,3%)
Oui	27 (29,7%)
* variables continues non normales exprimées en médiane (interquartile) variables catégorielles exprimées en nombre de patients et en pourcentage (%) ACLF : Acute on Chronic Liver Failure - MELD : Model for End stage Liver Disease IRA : Insuffisance rénale aiguë - HDI : Hémodialyse Intermittente	

Tableau 2 : Posologie initiale

Posologie initiale	n = 91
0,5 mg x 2/jr	1 (1,1%)
1 mg x 2/jr	59 (64,8%)
1,5 mg x 2/jr	8 (8,8%)
2 mg x 2/jr	19 (20,9%)
3 mg x 2/jr	2 (2,2%)
4 mg x 2/jr	2 (2,2%)

Après introduction du tacrolimus, quarante et un patients (45%) nécessitaient plus de deux changements de posologie pour obtenir une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. Vingt-trois patients (25,8%) ont eu deux modifications et vingt patients (22,5%) n'en ont eu qu'une seule. Le nombre de changement allait de 0 à 10 avant d'avoir la tacrolémie voulue. Il est à noter que la tacrolémie n'est pas restée dans les objectifs voulus lors du dosage suivant pour au moins quatre-vingt pourcents des patients. Les changements de posologies sont illustrés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Nombre de changement de posologie par patient



A J5 de l'introduction du tacrolimus, vingt-trois patients (26,1%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. Quarante-deux patients (47,7%) étaient sous dosés tandis que vingt-trois (26,1%) étaient sur dosés. (Tableau 4)

Tableau 4 : Tacrolémie à J5

Tacrolémie à J5	
Dans la cible	23 (26,1%)
Sous-dosage	42 (47,3%)
Surdosage	23 (26,1%)
Données manquantes	3 (3,3%)

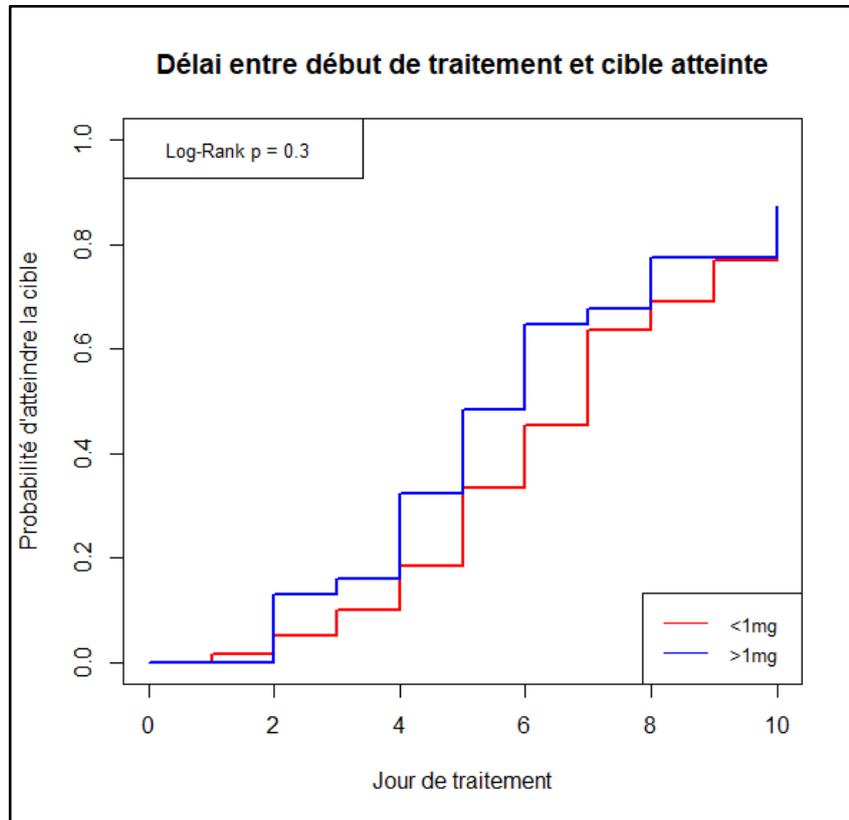
Tableau 5 : Tacrolémie à J10

Tacrolémie à J10	
Dans la cible	37 (44,6%)
Sous-dosage	18 (21,7%)
Surdosage	28 (33,7%)
Données manquantes	8 (8,8%)

A J10, trente-sept patients (44,6%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. Dix-huit étaient sous dosés et vingt-huit (33,7%) avaient une tacrolémie surdosée. (Tableau 5)

Le délai moyen d'obtention d'une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml était de huit jours post transplantation et de six jours post introduction du tacrolimus. La probabilité d'obtenir une tacrolémie satisfaisante rapidement était donc faible même lorsque la posologie de départ était supérieure à 1mg x 2.

Figure 2 : Délai entre début du traitement et cible atteinte



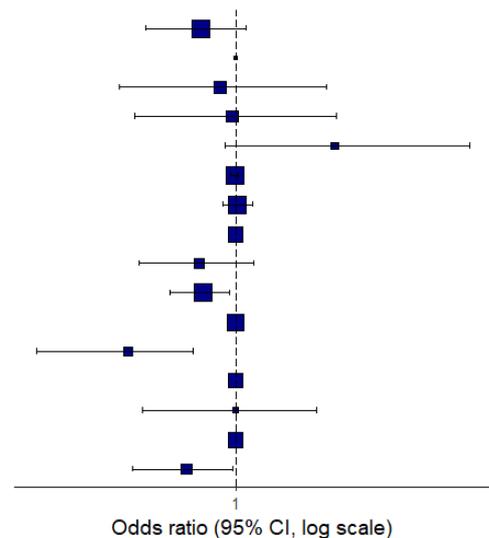
2) Facteurs influant la tacrolémie résiduelle

Parmi les facteurs étudiés, l'analyse univariée concernant le sous-dosage à J5 retrouvait comme facteurs ayant un p-value inférieure au seuil fixé la posologie d'introduction, l'indication de la transplantation hépatique, le poids, l'IMC, la présence d'une insuffisance rénale aiguë post-opératoire, les doses d'amines vasopressives maximales à la fin de la transplantation, la présence d'une reprise de transit au moment de l'introduction du tacrolimus et l'administration concomitante de Fluconazole et de Lercanidipine.

En analyse multivariée, la posologie initiale n'apparaissait pas comme un facteur de risque de sous dosage, y compris lorsqu'elle était inférieure à 1mgx2/j. Le poids et l'IMC n'étaient pas non plus associés à un risque de sous dosage. On ne retrouvait pas non plus de corrélation entre l'insuffisance rénale et la tacrolémie. De même, la stase gastrique et la reprise du transit ne semblaient pas représenter de risque de sous dosage. En revanche on retrouvait une influence du Fluconazole à J5 (OR= 0,03 (0.00-0.25, p=0,005), de la lercanidipine (OR = 0,20 (0,03-0,91, p=0,05) et de la posologie de noradrénaline en post opératoire (OR= 0,34 (0.12-0.81, p=0,025)), qui étaient tous associés à une augmentation des valeurs résiduelles de tacrolimus.

Tableau 6 : Influence sur le sous dosage à J5 :

Influence sur le sous-dosage à J5: OR (95% CI, p-value)		
Posologie	[0.5,4.0]	0.32 (0.05-1.41, p=0.177)
Indication	Acute liver failure	-
	CHC	0.59 (0.02-20.14, p=0.756)
	End stage liver disease	0.89 (0.04-27.76, p=0.945)
	Other	25.93 (0.72-2153.51, p=0.102)
Poids	[41.0,120.0]	0.98 (0.86-1.11, p=0.785)
IMC	[17.2,38.1]	1.06 (0.66-1.76, p=0.816)
IRA	N	-
	O	0.30 (0.04-1.81, p=0.204)
Noradrénaline	[0.2,4.2]	0.34 (0.12-0.81, p=0.025)
	N	-
Fluconazole	O	0.03 (0.00-0.25, p=0.005)
	N	-
Transit	N	-
	O	0.99 (0.05-14.33, p=0.994)
Lercanidipine	N	-
	O	0.20 (0.03-0.91, p=0.050)

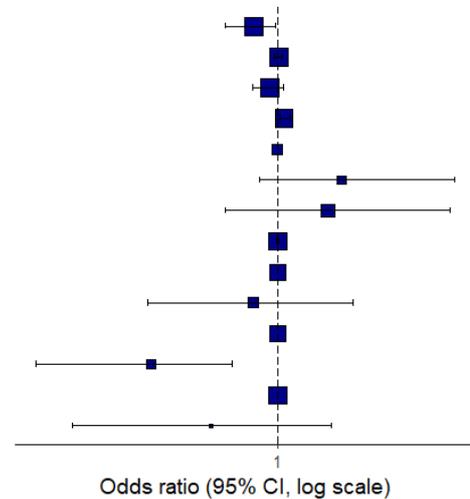


A J10, on retrouvait là encore un rôle protecteur du fluconazole contre le sous dosage : OR = 0,03 (0-0.28, p= 0,009). Les patients dialysés en post opératoires n'étaient pas plus sujets au sous dosage en tacrolimus que les autres patients, de même que les patients en insuffisance rénale aigue. Le poids ne semble pas non plus majorer le risque de sous dosage : OR = 1,02 (0,92-1.15, p=0,656). On ne retrouve pas de résultat significatif concernant le délai d'introduction du tacrolimus : OR = 0.51 (0.23-0.94, p= 0,051).

Tableau 7 : Influence sur le sous dosage à J10 :

Influence sur le sous-dosage à J10: OR (95% CI, p-value)

Délai	[1.0,6.0]	0.51 (0.23-0.94, p=0.051)
Poids	[44.0,120.0]	1.02 (0.92-1.15, p=0.656)
IMC	[17.2,38.1]	0.80 (0.50-1.16, p=0.288)
MELD	[6.0,50.0]	1.20 (1.06-1.41, p=0.010)
CHILD	A	-
	B	6.02 (0.61-141.59, p=0.161)
	C	4.09 (0.23-123.53, p=0.346)
Créatininémie	[22.0,236.0]	1.01 (0.99-1.03, p=0.406)
IRA	N	-
	O	0.51 (0.03-8.23, p=0.634)
Fluconazole	N	-
	O	0.03 (0.00-0.28, p=0.009)
Dialyse	N	-
	O	0.15 (0.00-4.55, p=0.289)



La tacrolémie était significativement plus élevée lorsque les patients recevaient du fluconazole. (Figure 3) On ne retrouvait pas de résultat aussi net pour la lercanidipine en analyse de variance avec un effet présent à J5 qui n'était pas retrouvé à J10. Si à J5 on semblait distinguer un écart significatif de tacrolémie par rapport aux patients ne recevant pas d'inhibiteur calcique, cet écart se resserre et les courbes s'inversaient même à J8. (Figure 4)

Figure 3 : Moyenne des tacrolémies selon l'exposition au fluconazole.

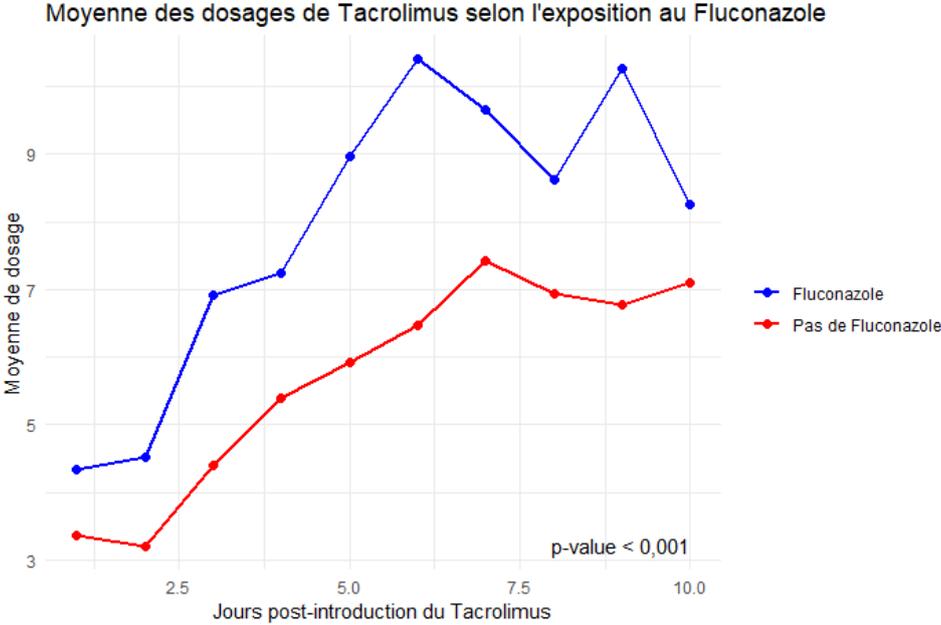
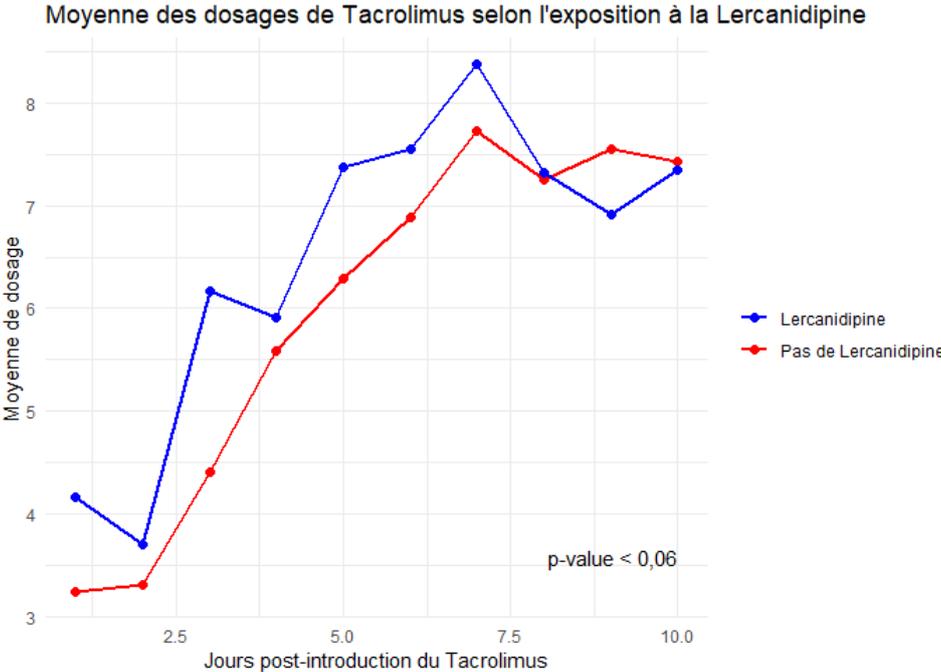


Figure 4 : Moyenne des tacrolémies selon l'exposition à la lercanidipine



4) Impact des écarts avec les cibles thérapeutiques voulues.

Pour finir, nous avons étudié l'impact d'un sur dosage et du sous dosage en tacrolimus sur l'organisme. L'insuffisance rénale est un des effets secondaires les plus connus du tacrolimus. Notre analyse de variance ne semble pas retrouver un risque majoré d'insuffisance rénale chez les patients avec des tacrolémies plus élevées.

Concernant la crainte du rejet en cas de sous-dosage, nous avons cherché à mettre en évidence une corrélation entre la tacrolémie et la cytolyse hépatique. Nous avons retrouvé une corrélation inverse entre la tacrolémie et les ALAT de façon significative ($p=0,02$) mais pas pour les ASAT ($p=0,94$).

DISCUSSION

Notre étude a donc retrouvé qu'à J5 post introduction du tacrolimus, 26 % des patients de notre cohorte avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml contre 44 % à J10. Le tacrolimus était majoritairement débuté à 1mg deux fois par jour, ce qui est inférieur à la posologie issue des recommandations (0,15mg/kg/j). Cependant ces dernières reposent sur des études réalisées sur des populations qui ne recevaient pas de mycophénolate mofétil (MMF) associé au reste du traitement immunosuppresseur. Depuis les pratiques ont largement évolué et chaque centre de transplantation dispose de ses protocoles locaux basés sur leur propre expérience et sur des publications plus récentes qui préconisent plutôt une posologie de départ entre 0,03 et 0,075 mg/kg/j²⁰, ce que nous retrouvons dans notre cohorte avec une médiane de posologie à l'introduction de 0,03mg/kg/j. De même, les recommandations de bonne pratique concernant l'usage du tacrolimus en TH indiquent un objectif de tacrolémie entre 10 et 20 ng/ml²¹. Cet objectif a depuis largement été revu à la baisse avec un taux de rejet toujours faible². Notre objectif de tacrolémie entre 6 et 8ng/ml est local et diffère d'autres centres de transplantation hépatique en France. Il est également intéressant de noter que dans d'autres pays ces cibles sont même encore plus basses. C'est le

cas en Italie par exemple, où une conférence de consensus²² a été publiée en 2020 pour tous les patients transplantés hépatiques du pays. Dans ces recommandations le tacrolimus doit être débuté entre trois et cinq jours post transplantation à une posologie entre 0,03 et 0,075 mg/kg/j, soit la même posologie que nous utilisons en pratique. Mais la tacrolémie visée est entre 3 et 5 ng/ml ce qui est donc très inférieur à nos objectifs au CHU de Tours.

Le délai médian pour une tacrolémie dans les objectifs fixés était de huit jours post transplantation. Le plus souvent les patients sortent de réanimation pour le service de chirurgie avec une tacrolémie non équilibrée. Les changements de posologie étaient donc nombreux avant d'atteindre la cible voulue, allant jusqu'à 10 changements pour deux patients de notre cohorte. Une fois la tacrolémie satisfaisante atteinte, il était rare que la suivante le soit également. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que les dosages de tacrolémies étaient parfois trop rapprochés et n'étaient pas espacés d'au moins 48h, rendant ainsi difficile l'obtention d'une tacrolémie stable, mais aussi par les modifications physiologiques importantes sur les jours suivants la transplantation hépatique (récupération de fonction rénale, hépatique, transit, volume de distribution...).

Notre étude montre également que la posologie de départ ne semble pas être un facteur de risque de sous dosage à J5 même si elle est inférieure à 2mg x2/j. Ce résultat peut paraître surprenant et montre la pharmacocinétique complexe du médicament. Les importantes modifications physiologiques de l'organisme en post opératoire de TH pourraient expliquer ce résultat. Dans notre étude le délai d'introduction du tacrolimus ne semblait pas non plus influencer sur la tacrolémie. A J10, les tacrolémies n'étaient pas plus basses selon que le début de traitement était J1 ou J3 en post opératoire. L'introduction du tacrolimus dépendait principalement de la fonction rénale des patients. Ceux pour qui le médicament était débuté à J3 avaient donc une élévation de la créatinine en post opératoire. La perturbation de la fonction rénale pourrait donc expliquer que les tacrolémies soient plus élevées chez ces patients de par un retard d'élimination de la molécule. Cependant cette hypothèse demeure peu probable car on sait que l'élimination du tacrolimus est très majoritairement biliaire^{xv}. On peut également penser que le tacrolimus était débuté à

une posologie plus élevée que 1mg x 2 par le réanimateur en charge du patient lorsqu'il devait être débuté après trois jours post TH, de peur qu'un début de rejet apparaisse dans les suites de ce retard d'introduction. Enfin, un iléus fonctionnel plus marqué chez ces patients pourrait également majorer la tacrolémie.

Nous pensions que la stase gastrique et l'iléus reflexe constituaient un facteur de risque de sous dosage en compliquant l'absorption du tacrolimus. C'était également une hypothèse avancée par l'étude de Venkataramanan et al.²³ qui retrouvait une grande variabilité interindividuelle de l'absorption du tacrolimus. La biodisponibilité pouvait ainsi varier de 5 à 90 %. Les résultats de notre étude ne semblent cependant pas concorder avec cette hypothèse. En effet nous ne retrouvons pas d'association significative entre une tacrolémie basse et une stase gastrique ou un iléus fonctionnel. C'est peut-être l'effet inverse qui se produit et la stase gastrique favoriserait au contraire l'absorption de la molécule en augmentant le temps de son contact avec la muqueuse intestinale. En effet les mêmes auteurs décrivaient une absorption physiologique rapide du tacrolimus avec une concentration atteignant son pic plasmatique en 30 min à 1h. Un temps de contact allongé avec la muqueuse digestive pourrait améliorer la biodisponibilité du médicament, d'autant que son absorption semble être maximale dans le duodénum comme le montrait une étude expérimentale en 1996.²⁴ Cette hypothèse est néanmoins nuancée par le fait que le tacrolimus est en permanence en partie réabsorbé dans le tube digestif par la glycoprotéine P²⁵. Son passage dans la circulation sanguine est donc limité pour ne pas surcharger le cytochrome P3A intra hépatique. Mais le cytochrome est également présent dans le tube digestif dans une proportion encore une fois variable selon les individus²⁶ et une partie du tacrolimus est donc métabolisé directement dans la lumière intestinale. Cette partie du tacrolimus métabolisé dans le tube digestif arriverait donc inactive, ou presque²⁷, dans la circulation sanguine car les métabolites du tacrolimus sont majoritairement inactifs. Les cytochromes intestinaux interagissent par ailleurs également avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. L'impact de la stase gastrique et de l'iléus reflexe sur l'absorption du tacrolimus est donc difficilement évaluable de par les mécanismes enzymatiques complexes en jeu. Notre analyse comporte toutefois des biais, à commencer par un nombre important de données manquantes concernant la date de reprise du transit ou la quantification de

la stase gastrique diminuant ainsi la puissance de notre étude et masquant potentiellement l'effet recherché. Nos définitions des variables à l'étude n'étaient de plus pas consensuelles. Nous avons considéré la stase gastrique par le volume récupéré dans la sonde naso gastrique en post opératoire et la reprise du transit était définie par la reprise des selles et non des gaz.

Les seuls éléments apparaissant dans notre étude comme influençant significativement les résiduelles de tacrolimus à J5 et à J10 sont la présence de fluconazole ou les fortes doses de noradrénaline en fin d'intervention. La lercanidipine ne retrouvait qu'un effet à J5, contrairement au Fluconazole, alors qu'elle est également inhibitrice enzymatique. Mais contrairement aux antifongiques, elle est administrée selon un schéma beaucoup plus irrégulier et sans critères de prescriptions stricts, souvent à la demande en fonction de l'hémodynamique du patient. Son administration peut être largement discontinuée et ce résultat n'est donc pas surprenant.

Les antifongiques sont prescrits en prophylaxie en post-transplantation en cas d'hépatite fulminante, de transfusion per opératoire supérieure à six culots globulaires, un temps d'ischémie froide long, d'une plaie digestive per opératoire, d'épuration extra rénale ou en cas d'anastomose bilio-digestive. La littérature montre que la pharmacocinétique du tacrolimus dépend grandement de son métabolisme par le cytochrome 3A et notre étude va dans ce sens étant donné l'influence du fluconazole sur la tacrolémie. Plusieurs études rapportent le rôle de l'ethnie et de l'intensité de l'expression du cytochrome dans la variabilité intra individuelle de la pharmacocinétique du tacrolimus.²⁸ Depuis, plusieurs auteurs ont cherché à identifier le phénotype enzymatique des patients pour ainsi prédire la dose nécessaire de tacrolimus.²⁹ Plusieurs allèles des gènes du cytochrome 3A sont maintenant bien identifiés et on sait notamment que l'allèle CYP3A5*1 augmente considérablement la clairance et le métabolisme du tacrolimus. Il nécessite donc une majoration de la posologie. A l'inverse l'allèle CYP3A5*3 entraîne une baisse d'activité du cytochrome et doit faire baisser les doses de tacrolimus. Le phénotypage du cytochrome est maintenant bien établi dans les équipes de transplantation rénale³⁰ où les tacrolémies

nécessaires sont plus importantes qu'en TH et où les effets indésirables du tacrolimus sont fréquents. En pratique, la réalisation d'un phénotypage enzymatique est difficilement réalisable en transplantation hépatique car le patient n'a pas le même phénotype en pré et en post opératoire par définition. En théorie il faudrait donc réaliser une biopsie du greffon au moment de la chirurgie pour déterminer le génotype du donneur et ainsi adapter la posologie de tacrolimus en post opératoire. Ces analyses requièrent du temps et cette pratique est donc difficilement réalisable en transplantation hépatique.

Parmi les quatre-vingt-onze patients inclus, vingt-sept d'entre eux avaient une insuffisance rénale aiguë en post opératoire. Dix d'entre eux étaient dialysés par intermittence. Nous avons défini l'insuffisance rénale aiguë par une élévation de la créatinine par rapport à celle de base selon la classification KDIGO. La néphrotoxicité du tacrolimus est déjà largement décrite dans la littérature³¹. Les différentes études montrent que l'insuffisance rénale peut être à la fois aiguë en post opératoire immédiat mais également entraîner une maladie rénale chronique sur le long terme³². En 2009, une étude montrait que 20% des transplantés hépatiques développaient une insuffisance rénale chronique à cinq ans.³³ Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la créatininémie post-opératoire et la tacrolémie. Ce résultat pourrait être dû en partie au fait que les études sur la néphrotoxicité sont anciennes et ont été réalisées pour la plupart sur des populations recevant du tacrolimus à dose beaucoup plus importantes qu'aujourd'hui. Après une TH, le rein est fragilisé par les événements péri opératoires comme la toxicité des autres médicaments, l'instabilité hémodynamique ou les clampages vasculaires. En 2011, Boudjema et al montraient en effet qu'en diminuant la dose de tacrolimus et en l'associant au mycophénolate mofétil, la dysfonction rénale est significativement moins fréquente et le risque de rejet aigu est également plus faible. Cela suggérerait une relation dose dépendante entre le tacrolimus et l'insuffisance rénale aiguë. Une autre hypothèse serait que le mycophénolate mofétil joue un rôle protecteur sur le rein³⁴. Depuis les années 2010, les pratiques locales se sont largement écartées des recommandations de fabrication du tacrolimus concernant les posologies et les objectifs de concentration sanguine. Les objectifs de tacrolémie ont ainsi été revus à la baisse. L'insuffisance rénale peut aussi être multifactorielle avec de nombreux facteurs confondants comme la rétention

hydro sodée causée par les corticoïdes ou l'instabilité hémodynamique per opératoire. Même si nous n'avons pas mis en évidence de lien entre une tacrolémie haute et l'insuffisance rénale aiguë ici, il est possible qu'un effet seuil existe et que notre cohorte n'atteignait pas ce seuil avec les doses utilisées. De plus, notre étude ne dispose pas de suivi à long terme pour évaluer si les patients développent une maladie rénale chronique par la suite.

Aucun rejet aigu de greffon n'a eu lieu dans notre cohorte pendant la période étudiée, même avec une importante proportion de sous dosage. Les données de la littérature tendent en effet à montrer que la TH est l'une des transplantations les mieux tolérées et est moins sujette aux rejets que d'autres organes¹. Choudhary et al. comparaient dans une étude parue en 2017 les taux de rejets chroniques selon les organes transplantés. La TH montrait un taux de rejet chronique entre 3 et 17% comme dit plus tôt ici. C'est moins que les transplantations rénales pour lesquelles étaient rapportés 20 à 40 % de rejet, et encore moins que pour les transplantations cardiaques pour lesquelles on décrivait entre 25 et 60 % de rejet chronique.

Nous retrouvons dans notre étude une corrélation inverse entre la tacrolémie et les ALAT sans toutefois pouvoir confirmer l'impact clinique de cette association. Nous ne pouvons pas conclure sur le risque de rejet en cas de tacrolémie < 6 ng/ml ici car notre étude n'était pas conçue pour dépister un authentique rejet et s'appuie uniquement sur la base d'une cytolyse hépatique comme signe précurseur. En effet, le rejet de greffon est une définition histologique⁷ et nécessite donc une biopsie hépatique pour son diagnostic. De plus, la cytolyse hépatique n'est pas spécifique du rejet de greffon et peut être causée par de nombreux facteurs comme la toxicité d'autres médicaments ou des paramètres hémodynamiques.

CONCLUSION

Au CHU de Tours, en 2022, moins de la moitié des patients transplantés hépatiques ont une tacrolémie dans les objectifs souhaités à J10 de l'introduction du traitement. Plusieurs changements de posologies sont nécessaires (parfois plus de cinq) pour obtenir une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. Pour autant, aucun patient n'a présenté de réel rejet aigu de greffon et nous ne retrouvons pas de dommage notable sur l'organisme en cas de surdosage par rapport aux objectifs de tacrolémie du service. Le tacrolimus dispose d'une pharmacocinétique complexe et il est difficile de prédire quelle sera la tacrolémie entraînée par une posologie donnée. D'autres études de pharmacocinétique plus poussées sont nécessaires pour pouvoir affiner notre prescription initiale de tacrolimus et proposer un algorithme personnalisé pour chaque patient. Mais il semble licite de discuter d'élargir notre cible de tacrolémie pour éviter de multiplier les changements de posologie et simplifier les pratiques dans le service. En se basant sur les recommandations d'autres pays tels que l'Italie et la bonne tolérance rénale dans notre cohorte, un objectif élargi de tacrolémie entre 5 et 9 ng/ml en post opératoire de TH pourrait être adapté sans présenter de surrisque pour le patient. Dans notre étude peu de facteur de variation ont montré avoir un impact sur les objectifs de tacrolémie en dehors du fluconazole. Cela montre l'intérêt d'approfondir les études de pharmacocinétique et pharmacogénétique pour mieux appréhender ce médicament et proposer un algorithme personnalisé. Enfin, d'autres perspectives d'avenir existent, notamment la possibilité de se passer des anticalcineurines^{xxi} au profit d'autres molécules anti prolifératives après une transplantation hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2022 ».
- ² Choudhary et al., « Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation ».
- ³ Della-Guardia et al., « Antibody-Mediated Rejection ».
- ⁴ Afzali, Lechler, et Hernandez-Fuentes, « Allorecognition and the Alloresponse ».
- ⁵ Choudhary et al., « Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation ».
- ⁶ Demetris et al., « Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection ».
- ⁷ Demetris et al. « Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection : An International Consensus Document».
- ⁸ Wiesner et Fung, « Present State of Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Recipients ».
- ⁹ Peters et al., « Tacrolimus. A Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Potential in Hepatic and Renal Transplantation ».
- ¹⁰ Busuttill et Holt, « Tacrolimus (FK506) is superior to cyclosporine in liver transplantation ».
- ¹¹ « Randomised Trial Comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporin in Prevention of Liver Allograft Rejection ».
- ¹² Jain et al., « Incidence Of End-Stage Renal Failure Amongst Long-Term Survival Of Primary Liver Transplant Recipients Under Tacrolimus ».
- ¹³ Thongprayoon et al., « Impacts of High Intra- and Inter-Individual Variability in Tacrolimus Pharmacokinetics and Fast Tacrolimus Metabolism on Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients ».
- ¹⁴ Busuttill et al., « GENERAL GUIDELINES FOR THE USE OF TACROLIMUS IN ADULT LIVER TRANSPLANT PATIENTS ».
- ¹⁵ Trull, « Therapeutic Monitoring of Tacrolimus ».
- ¹⁶ Möller et al., « The Disposition of ¹⁴C-Labeled Tacrolimus after Intravenous and Oral Administration in Healthy Human Subjects ».
- ¹⁷ Christians et al., « Specific and Sensitive Measurement of FK506 and Its Metabolites in Blood and Urine of Liver-Graft Recipients ».
- ¹⁸ Child et Turcotte, « Surgery and Portal Hypertension ».
- ¹⁹ Kamath et al., « A Model to Predict Survival in Patients with End-Stage Liver Disease ».
- ²⁰ Boudjema et al., « Reduced-Dose Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil vs. Standard-Dose Tacrolimus in Liver Transplantation ».
- ²¹ Busuttill et al., « GENERAL GUIDELINES FOR THE USE OF TACROLIMUS IN ADULT LIVER TRANSPLANT PATIENTS ».
- ²² Cillo et al., « Immunosuppressive Regimens for Adult Liver Transplant Recipients in Real-Life Practice ».

-
- ²³ Venkataramanan et al., « Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus ».
- ²⁴ Lampen et al., « Metabolism of the Macrolide Immunosuppressant, Tacrolimus, by the Pig Gut Mucosa in the Ussing Chamber ».
- ²⁵ Wacher et al., « Role of P-Glycoprotein and Cytochrome P450 3A in Limiting Oral Absorption of Peptides and Peptidomimetics ».
- ²⁶ Paine et al., « Characterization of Interintestinal and Intraintestinal Variations in Human CYP3A-Dependent Metabolism ».
- ²⁷ Iwasaki et al., « Further Metabolism of FK506 (Tacrolimus). Identification and Biological Activities of the Metabolites Oxidized at Multiple Sites of FK506 ».
- ²⁸ Macphee et al., « Tacrolimus Pharmacogenetics ».
- ²⁹ MacPhee et al., « The Influence of Pharmacogenetics on the Time to Achieve Target Tacrolimus Concentrations after Kidney Transplantation ».
- ³⁰ Wang et al., « Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients ».
- ³¹ Platz et al., « Nephrotoxicity Following Orthotopic Liver Transplantation. A Comparison between Cyclosporine and FK506 ».
- ³² Xiong et al., « The Impact of Long-Term Exposure to Tacrolimus on Chronic Kidney Disease after Lung Transplantation ».
- ³³ Sharma et al., « Renal Outcomes after Liver Transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease Era ».
- ³⁴ Morath et al., « Antifibrotic Actions of Mycophenolic Acid ».

ANNEXES 1 : SCORES

Tableau 1 : Score de Child Pugh :

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique, 2^{ième} édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.
© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

Figure 1 : Score de MELD:

$$\text{MELD} = 3,8 \times \log_e (\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{créatinine en mg/dl}) + 6,4$$

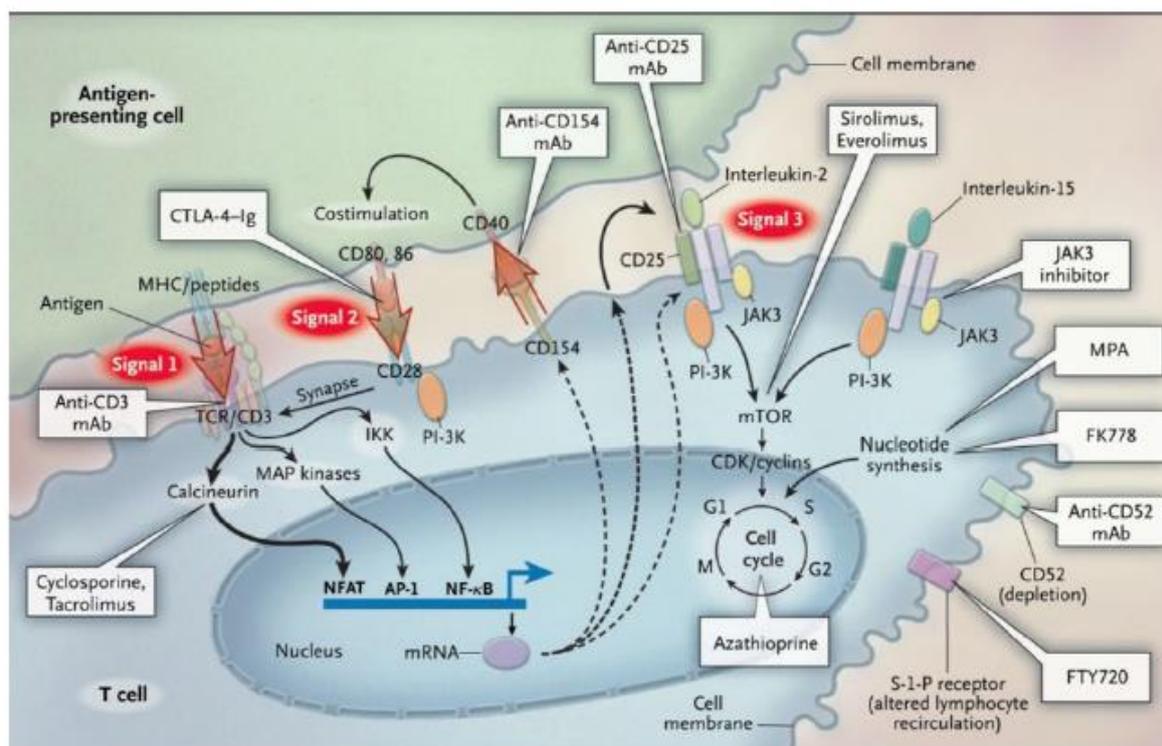
Tableau 2 : Classification de l'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 μmol/l ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant ≥ 12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥ 354μmol/L ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3ml/kg/h pendant ≥ 24h ou anurie pendant ≥ 12h

ANNEXES 2 : Tableaux et figures

Figure 1 : Mode d'action du tacrolimus

■ Figure. Individual Immunosuppressive Drugs and Sites of Action in the 3-Signal Model'



Anti-CD154 antibody has been withdrawn from clinical trials but remains of interest. FTY720 engagement of S-1-P receptors triggers and internalizes the receptors and alters lymphocyte recirculation, causing lymphopenia. Antagonists of chemokine receptors (not shown) are also being developed in preclinical models.

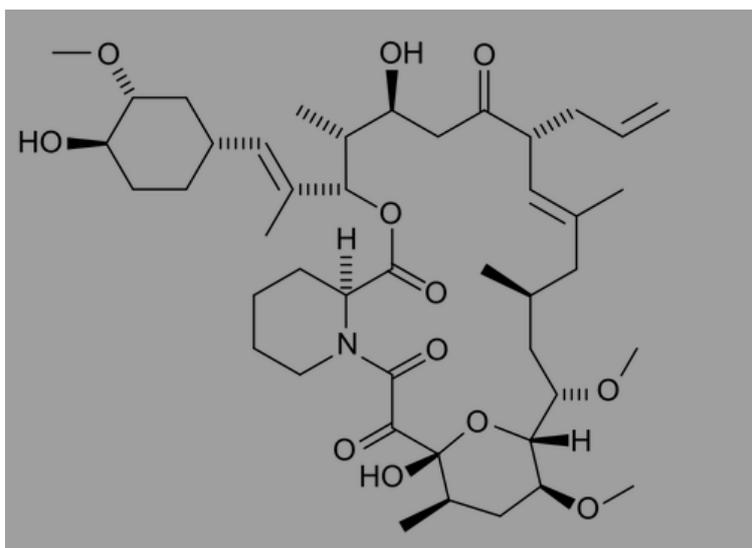
AP-1 indicates activating protein 1; CD, cluster of differentiation; CDK, cyclin-dependent kinase; CTLA-4-Ig, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 immunoglobulin; G1, gap 1; G2, gap 2; IKK, inhibitor of nuclear factor κ B kinase; JAK3, Janus kinase 3; M, mitosis; mAb, monoclonal antibody; MAP, mitogen-activated protein; MPA, mycophenolic acid; mRNA, messenger ribonucleic acid; mTOR, molecular target of rapamycin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PI-3K, phosphoinositide-3-kinase; S, synthesis; S-1-P, sphingosine-1-phosphate; TCR, T-cell receptor.

From Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Tableau 1: Analyse multivariée

ANALYSE MULTIVARIEE				
Variables testées		unit	OR (univariable)	OR (multivariable)
Première posologie	[0.5,4.0]	Mean (sd)	0.43 (0.16-1.04, p=0.078)	0,32 (0,05-1,41, p = 0,177)
Indication TH	Acute liver failure	Mean (sd)	-	-
	CHC	Mean (sd)	4.00 (0.68-31.94, p=0.138)	0,59 (0,02-20,14, p=0,756)
	End stage liver diseases	Mean (sd)	2.43 (0.41-19.44, p=0.344)	0,89 (0,04-27,76, p=0,945)
	Other	Mean (sd)	2.40 (0.32-23.23, p=0.407)	25,93 (0,72-2153,51, p= 0,102)
Poids	[41.0,120.0]	Mean (sd)	0.99 (0.96-1.01, p=0.275)	0,98 (0,86-1,11, p=0,785)
IMC	[17.2,38.1]	Mean (sd)	0.96 (0.87-1.05, p=0.351)	1,06 (0,66-1,76, p=0,816)
IRA post op	N	Mean (sd)	-	-
	O	Mean (sd)	0.55 (0.21-1.46, p=0.233)	0,30 (0,04-1,81, p=0,204)
Noradrénaline max __µg.kg.min.	[0.2,4.2]	Mean (sd)	0.45 (0.24-0.77, p=0.007)	0,34 (0,12-0,81, p=0,025)
Fluconazole	N	Mean (sd)		
	O	Mean (sd)	0.11 (0.02-0.38, p=0.001)	0,03 (0,00-0,25, p=0,005)
reprise du transit	N	Mean (sd)		
	O	Mean (sd)	0.25 (0.03-1.28, p=0.117)	0,99 (0,05-14,33, p=0,994)
Lercanidipine	N	Mean (sd)	-	-
	O	Mean (sd)	0.38 (0.14-1.00, p=0.053)	0,20 (0,03-0,91, p=0,050)

Figure 2: Le tacrolimus



Vu, le Directeur de Thèse
Docteur Isaure BRETEAU



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

RESUME

La transplantation hépatique est une intervention chirurgicale permettant de remplacer le foie pathologique du receveur par un foie sain. Comme pour toute transplantation, un traitement immunosuppresseur doit être instauré en post-opératoire pour éviter le rejet de l'organe transplanté. Ce traitement comprend plusieurs molécules y compris souvent le tacrolimus, un anti calcineurine impliqué dans l'inactivation lymphocytaire. En 2022, 106 patients ont été opérés d'une transplantation hépatique au CHU de Tours où les objectifs de tacrolémie en post-opératoire immédiat sont de 6 à 8ng/ml. Il n'existe cependant pas de protocole d'établissement concernant la détermination des posologies du tacrolimus qui sont laissées à la discrétion du réanimateur et les changements de doses ne sont pas codifiés non plus. L'objectif de ce travail était d'étudier les pratiques de notre service concernant l'introduction et l'équilibrage du traitement par tacrolimus en post-opératoire de transplantation hépatique et leur succès à atteindre les objectifs pharmacologiques fixés. Puis de chercher à identifier des facteurs de risque de sous-dosage en tacrolimus et de déterminer l'impact d'un sous ou d'un surdosage sur l'organisme.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective recensant les tacrolémies des patients ayant reçu une première transplantation hépatique orthotopique en 2022 au CHU de Tours, soit 91 patients. Le critère d'évaluation d'atteinte des objectifs était l'obtention à J5 d'une résiduelle de tacrolimus entre 6 et 8 ng/mL, puis le même objectif à J10. Les posologies de départ de tacrolimus étaient recensées ainsi que les nombres de changement de posologie nécessaires pour arriver à l'équilibre et le temps nécessaire pour atteindre la première posologie dans la cible. Les facteurs de risque de sur et sous-dosage éventuels, tels que le Fluconazole, la stase gastrique et l'insuffisance rénale post opératoire, étaient recueillis depuis le dossier du patient.

A J5, 23 patients (26,14%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml, 42 patients (47,73%) étaient sous dosés tandis que 23 (26,14%) étaient surdosés. A J10, 37 patients (44,58%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. 18 étaient sous dosés et 28 (33,73%) présentaient une tacrolémie surdosée. Le temps moyen pour avoir une tacrolémie dans les objectifs était de 8 jours post TH et 6 jours post-introduction du traitement par tacrolimus. Le Fluconazole semblait être un facteur protecteur de sous dosage de par son activité inhibitrice enzymatique. Concernant l'impact organique d'une tacrolémie en dehors des cibles, nous n'avons pas retrouvé de lien entre l'insuffisance rénale et un surdosage en tacrolimus avec les doses utilisées dans notre situation, il existait en revanche une corrélation entre la tacrolémie et le dosage des ALAT dans notre cohorte.

En conclusion, cette étude a confirmé une grande variabilité inter et intra-individuelle, déjà décrite dans la littérature, du tacrolimus en post-transplantation hépatique. Les objectifs étroits de concentration font qu'une minorité de patients atteignent les objectifs voulus à J5 et à J10 malgré un monitoring rapproché. Au final, peu des facteurs de variation que nous avons étudié ne présentent un impact fort sur ces objectifs en dehors du Fluconazole. Il existe donc un intérêt à discuter de la réalisation d'autres études pharmacologiques plus poussées, comme de la pharmacocinétique de population, pour essayer de proposer un protocole d'adaptation du tacrolimus qui permettrait d'atteindre au mieux les objectifs fixés.

Arthur LE CHATELIER

47 pages-10 tableaux-7 figures

Résumé : La transplantation hépatique est la technique de référence des hépatopathies sévères. En post opératoire, le traitement immunosuppresseur comprend plusieurs molécules y compris souvent le tacrolimus. En 2022, 106 patients ont été opérés d'une transplantation hépatique au CHU de Tours où les objectifs de tacrolémie en post-opératoire immédiat sont de 6 à 8ng/ml. L'objectif de ce travail était d'étudier les pratiques de notre service concernant l'introduction et l'équilibrage du traitement par tacrolimus en post-opératoire de transplantation hépatique. Puis de chercher à identifier des facteurs de risque de sous-dosage en tacrolimus et de déterminer l'impact d'un sous ou d'un surdosage sur l'organisme. Cette étude rétrospective observationnelle a inclus 91 patients entre janvier et décembre 2022. Le critère d'évaluation était l'obtention d'une tacrolémie dans les objectifs thérapeutiques à J5 et à J10 post introduction du traitement. Les facteurs de risque de sur et de sous-dosage éventuels, tels que le Fluconazole, la stase gastrique et l'insuffisance rénale post opératoire, étaient recueillis depuis le dossier du patient. A J5, 23 patients (26,14%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. A J10, 37 patients (44,58%) avaient une tacrolémie entre 6 et 8 ng/ml. Le Fluconazole semblait être un facteur protecteur de sous dosage de par son activité inhibitrice enzymatique.

En conclusion, cette étude a confirmé une grande variabilité inter et intra-individuelle, déjà décrite dans la littérature, du tacrolimus en post-transplantation hépatique. Une minorité de patients atteignent les objectifs voulus à J5 et à J10 malgré un monitoring rapproché. Il existe donc un intérêt à discuter de la réalisation d'autres études pharmacologiques plus poussées, comme de la pharmacocinétique de population, pour essayer de proposer un protocole d'adaptation du tacrolimus qui permettrait d'atteindre au mieux les objectifs fixés.

Mots clés : Tacrolimus- Transplantation hépatique- Pharmacocinétique

Jury :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE
Directrice de thèse : Docteure Isaure BRETEAU
Membres du Jury : Professeur Antoine GUILLON
Docteur Martin CAILLOCE

Date de soutenance : Mercredi 2 octobre 2024