

Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est-elle adaptée ?

Claire Bal

▶ **To cite this version:**

Claire Bal. Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est-elle adaptée ?. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733470

HAL Id: hal-01733470

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733470

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est- elle adaptée ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Claire BAL

née le 26 novembre 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	Mme BENOIT Emmanuelle, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme THILLY Nathalie, Maître de Conférences - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Dr LADRIERE Marc, Praticien hospitalier, Service de néphrologie- CHU de Nancy
	Mme DEMORE Béatrice, Maître de Conférence - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est- elle adaptée ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Claire BAL

née le 26 novembre 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	Mme BENOIT Emmanuelle, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme THILLY Nathalie, Maître de Conférences - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Dr LADRIERE Marc, Praticien hospitalier, Service de néphrologie- CHU de Nancy
	Mme DEMORE Béatrice, Maître de Conférence - Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER

Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ¤	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN ¤	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*

Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV ⌑	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT ⌑	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Discipline du Conseil National des Universités* :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Notre Président du jury,

Madame BENOIT Emmanuelle,
Maître de conférences en communication et santé.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons beaucoup apprécié la qualité de vos enseignements en communication et santé.

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance.

A Notre Directeur de thèse,

Madame THILLY Nathalie,
Maître de conférences en santé publique et praticien hospitalier.

Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée, votre disponibilité et votre gentillesse.

Je vous suis très reconnaissante d'être mon directeur de thèse.

A Notre juge,

Monsieur LADRIERE Marc,
Docteur en Néphrologie.

Je vous remercie sincèrement de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse.

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et votre aide si précieuse.

A Notre juge,

Madame DEMORE Béatrice,
Maître de conférences en pharmacie clinique et praticien hospitalier.

Vous nous faites le plaisir de participer au jury de cette thèse.
Nous vous en remercions très sincèrement.

A Monsieur SOUDANT Marc, Statisticien – Data Manager du servie d'épidémiologie et Evaluation Cliniques au CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois.

Pour votre accueil, le temps que vous nous avez accordé et pour votre contribution précieuse à ce travail.

A mon père, à ma mère que j'admire tant,

Pour toute l'affection, le soutien que vous m'avez apportés durant ces années d'études.
Je vous remercie très sincèrement car c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui.

A mes frères,

Pour leurs soutiens, leurs conseils, leurs aides sur lesquels j'ai toujours pu compter.

A Yannick,

Pour tout son amour, sa patience, sa gentillesse, son soutien moral, son sourire et sa bonne humeur.

A Amandine,

Pour tous ces bons moments à la faculté, pour tous ces fous rires, pour ta gentillesse, ton soutien en toutes circonstances.

A toute ma famille, à Laurent et à tous mes amis,

Je vous remercie tout particulièrement.

Table des matières

INTRODUCTION 19

A/EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE 20

1/Définition de l'Insuffisance Rénale Chronique 20

2/Modalités de traitement de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale 21

A/Dialyse péritonéale 21

B/Hémodialyse 22

C/Transplantation rénale 22

3/Epidémiologie en France du traitement de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (données du registre REIN) 22

4/Transplantation Rénale 23

A/Différents types de donneurs 23

B/Activités en France 24

C/Activité à Nancy 28

B/LE TRAITEMENT IMMUNO-SUPPRESSEUR 30

1/Indication 30

A/Différents types de rejet 30

2/Les immunosuppresseurs 33

A/Traitement d'induction ou de rejet 33

1/Sérum anti-lymphocytaire SAL 34

2/Inhibiteurs des récepteurs de l'IL-2 34

B/Traitement préventif du rejet (traitement d'entretien) 35

1/Les anticalcineurines 35

a/La ciclosporine 35

1/Effets indésirables 36
2/Pharmacocinétique 36
3/Interactions médicamenteuses 37
4/Conversion Sandimmun®-Néoral® 37
b/Le tacrolimus PROGRAF® ou ADVAGRAF® 39
2/Les inhibiteurs de la mTOR 40
a/Le sirolimus RAPAMUNE® 40
b/L'évérolimus CERTICAN® 40
3/Les antiprolifératifs ou antimétabolites ou antipurines 41
a/L'azathioprine IMUREL® 41
b/Le mycophénolate mofétil CELLCEPT® 41
c/Acide mycophénolique MYFORTIC® 42
4/Les corticoïdes (SOLUMEDROL®, CORTANCYL®, MEDROL®) 43
3/Schémas de traitement 45
C/L'OBESITE EN TRANSPLANTATION RENALE 47
1/ Définition de l'obésité 47
2/Epidémiologie de l'obésité en population générale 48
3/Epidémiologie de l'obésité en transplantation à Nancy 50
4/Conséquences de l'obésité sur la transplantation rénale 52
A/Chirurgicale 52
B/Cardio-vasculaire 52
C/Métabolique 52
D/Perte du greffon et impact néphrologique 53
E/Mortalité 53
F/Particularités pharmacocinétiques 54
1/Données générales 54

2/Particularités de la ciclosporine 55
5 /Justifications de l'étude 58
D/ METHODE 59
1/Présentation 59
A/Patients et méthodes 59
1/Recueil des données 59
B/Analyse des résultats 59
E/ RESULTATS 61
1/Description de l'échantillon 61
2/Résultats à trois mois post-transplantation 63
3/Résultats à six mois post-tranplantation 66
F/DISCUSSION 69
CONCLUSION 71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 72
TABLE DES FIGURES 76
TABLE DES TABLEAUX 77
RESUME 79

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement le plus efficace de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Cette dernière permet un gain de survie et une meilleure qualité de vie des patients par rapport à la dialyse. Les résultats obtenus, en termes d'incidence de rejets et de survie des greffons se sont régulièrement améliorés du fait de l'évolution, sur ces dernières années, de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs.

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 est associée à une incidence élevée d'hypertension, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de décès prématurés. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique qui concerne plus de 500 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence en hausse touchant 15% de la population dans la plupart des pays industrialisés, comme en témoigne le plan obésité actuellement mis en œuvre par le ministère de la santé [1]. La population des transplantés rénaux ne fait pas exception à la règle et la fréquence de l'obésité y est également grandissante [2] [3]. En transplantation rénale, l'obésité pose des problèmes chirurgicaux, métaboliques et induit des modifications de la pharmacocinétique des médicaments souvent complexes. La ciclosporine est utilisée préférentiellement par rapport au tacrolimus en raison du risque de développement d'un diabète secondaire associé~~e~~ à l'obésité. Il n'existe que peu voire pas de données de pharmacocinétique de la ciclosporine chez le patient obèse dans sa forme microémulsion (Néoral®) dans la littérature. C'est pourquoi nous allons étudier les données dont nous disposons sur un échantillon de patients transplantés dans le service de néphrologie du CHU de Nancy.

Nous rappellerons dans un premier temps les généralités sur l'insuffisance rénale chronique terminale, ses traitements et les immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. Nous présenterons ensuite les données disponibles concernant l'obésité en transplantation rénale et exposerons les résultats d'une étude sur l'évolution de la posologie de ciclosporine au cours des six premiers mois de greffe, en fonction du statut pondéral des patients.

A/EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

1/Définition de l'Insuffisance Rénale Chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG). Un DFG < 60 ml/min/1,73 m² pendant plus de trois mois est la définition d'une insuffisance rénale chronique qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques) [4] [5]. L'IRC est secondaire à une maladie rénale qui peut être de nature très diverse. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), marquée par un DFG inférieur à 15 ml/min, et/ou la nécessité d'une suppléance : épuration extra-rénale (EER) par hémodialyse ou dialyse péritonéale ou par transplantation rénale.

Pour évaluer la filtration glomérulaire, on mesure ou estime la clairance de la créatinine.
L'estimation peut être réalisée selon plusieurs formules : Cockcroft et Gault, MDRD et désormais CKD Epi.

La formule de Cockcroft et Gault (CEC) [6]:
Clairance (ml/min) = ((140 - âge) x poids (kg) x A)/créatininémie (µmol/l)
Clairance (ml/min) = ((140 - âge) x poids (kg) x F)/7,2 x créatininémie (mg/l)

L'âge est exprimé en années et le poids en kilos.
A = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme, pour tenir compte des différences constitutionnelles de masse musculaire.
F = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme.

La formule du MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) [51]:
DFG = 186 x créatininémie $^{-1.154}$x âge $^{-0.203}$ (× 0.742 pour les femmes) (×1.21 pour les noirs).

La formule CKD Epi (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) [52]:
DFG = 141× min (Scr/β, 1) $^{\alpha}$ × max (Scr/β, 1)$^{-1.209}$ × 0.993^{âge}× 1.018 (si femme) × 1.159 (si race noire)

Scr = créatininémie
β = 0.7 si femme
β = 0.9 si homme
α = -0.329 si femme
α = -0.411 si homme
min = le minimum de créatininémie ou 1
max = le maximum de cratininémie ou 1

Valeurs de référence de la clairance de la créatinine :

- 80-120 ml/min

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m^2)
1	**Maladie rénale chronique* avec DFG > 60**	**> 60**
2	**Insuffisance rénale modérée**	**30-59**
3	**Insuffisance rénale sévère**	**15-29**
4	**Insuffisance rénale terminale**	**< 15 ou †traitement de suppléance**

*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

†Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté.

Tableau 1 : Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale [6]

2/Modalités de traitement de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale

A/Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale (DP) consiste à introduire (*infuser*) du liquide de dialyse (*dialysat*) dans la cavité péritonéale par l'intermédiaire d'un catheter trans-péritonéal (tenckhoff) ; les échanges hydro-électrolytiques et l'épuration des déchets azotés s'effectuent à travers la membrane péritonéale pendant la phase de stase, puis de vidanger (*drainer*) le dialysat avant de recommencer le cycle [7]. Les cycles (infusion — stase — drainage) se succèdent de façon généralement continue, mais il existe de nombreuses possibilités offertes par les progrès technologiques dans les domaines de la connectologie et de l'automatisation.

Il existe deux principales modalités de réalisation de la dialyse péritonéale :

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire ou DPCA (échanges diurnes manuels)
- La dialyse péritonéale automatisée ou DPA (échanges nocturnes automatisés).

B/Hémodialyse

Elle s'effectue par prélèvement de sang par ponction veineuse au niveau d'une fistule artério-veineuse constituée chirurgicalement ou d'un cathéter veineux central. Le sang est conduit jusqu'au dialyseur constitué par une membrane semi-perméable au travers desquelles se font les échanges entre le sang et le dialysat. A la sortie du filtre, le sang épuré est reconduit dans l'organisme. Là aussi, différentes modalités de réalisation sont envisageables. C'est un traitement discontinu et périodique. La fréquence et la durée des séances font l'objet d'une prescription médicale adaptée au besoin de chaque patient. Le schéma le plus courant consiste en la réalisation de trois séances hebdomadaires de quatre heures chacune.

C/Transplantation rénale

La transplantation rénale est l'une des avancées thérapeutiques les plus spectaculaires de la médecine moderne. La transplantation rénale est une intervention chirurgicale lors de laquelle un rein provenant d'un donneur sain est greffé à un receveur dont les reins ont cessé de fonctionner. En général, les reins qui ne fonctionnent plus sont laissés en place et le rein greffé est placé dans la fosse iliaque.

3/Epidémiologie en France du traitement de l'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (données du registre REIN)

Au 31/12/2009, 35 685 malades résidant dans les 22 régions de France métropolitaine étaient en dialyse [8]. Au 31/12/2009, on estimait à 29 181 le nombre de malades résidant dans 20 régions de France (Aquitaine et le Pays de la Loire exclus) et porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. De plus, en Lorraine, au 31/12/2011, il y avait plus de patients vivants avec un greffon rénal (1 248) que de patients sous hémodialyse (1 212). Sept autres régions sont dans le même cas de figure.

4/Transplantation Rénale

A/Différents types de donneurs

Les greffons peuvent provenir de 2 types de donneurs différents :

- Les donneurs décédés (ou donneurs cadavériques) :
    - Soit de mort encéphalique : correspond à un rein prélevé chez un patient dont la fonction ventilatoire dépend d'un respirateur. La typologie de ces donneurs a beaucoup évolué ces dernières années, avec une augmentation de la moyenne d'âge de 10 ans environ, et une modification progressive des causes de décès avec une diminution des accidents de la voie publique au profit des accidents vasculaires cérébraux.

    - Soit après arrêt cardiaque : correspond à un rein prélevé chez un patient qui a fait un arrêt cardiaque. Ce patient doit être pris en charge très rapidement après l'arrêt par une ventilation, des médicaments, puis par une machine effectuant le massage cardiaque. En fonction de la réponse du patient, on prononce le décès par arrêt cardiaque puis on réalise le bilan des organes à prélever et on s'entretient avec la famille du défunt tout en respectant son deuil. On ne dispose que de 18 heures entre l' « effondrement » du patient et la fin de la greffe (contre 36 heures entre le clampage aortique et l'implantation du greffon lors d'une mort encéphalique). L'organisation des prélèvements sur donneurs décédés suite à un arrêt cardiaque est particulièrement lourde et le temps est compté. Le premier prélèvement rénal de ce type ayant abouti avec succès à une greffe a eu lieu en 2006.

- Les donneurs vivants : Le greffon issu d'un donneur vivant est prélevé chez un sujet en excellente santé dont les examens préopératoires ont montré qu'il ne courrait aucun risque à court et long terme des suites d'une néphrectomie. Au terme de l'évaluation médicale, seulement un volontaire sur trois peut donner un rein [9]. Les donneurs vivants sont généralement des membres de la famille de la personne attendant la greffe (enfant, parent, frère ou sœur) mais les révisions régulières de la loi de bioéthique, ont permis d'élargir le cercle des donneurs, notamment aux conjoints, puis plus récemment aux amis.

- En 2008, en France, seulement 7.5% des greffes rénales sont réalisées à partir de donneurs vivants (GRVD), le reste est réalisé à partir de personnes décédées. En comparaison en 2007, les greffes rénales avec donneurs vivants (GRVD) représentaient 36,4 % de toutes les greffes rénales réalisées aux Etats-Unis. L'activité de GRVD au sein d'Eurotransplant (Belgique, Pays-Bas, Allemagne, Autriche et Slovénie) augmente régulièrement depuis 1997 et représente 21,8 % de toutes les greffes rénales en 2007, mais elle est très hétérogène : une seule greffe rénale avec

donneur vivant en 2007 en Slovénie, 43 % des greffes aux Pays-Bas, 19 % en Allemagne, 16 % en Autriche et 8 % en Belgique. En Suisse, les greffes à partir de donneurs vivants représentaient 38 % des greffes rénales en 2007. Leur nombre évolue peu depuis 2003 alors que le nombre de greffes cadavériques a tendance à diminuer. Dans Scandia Transplant, les greffes à partir de donneurs vivants représentaient en 2006 28,8 % des greffes rénales avec des taux variant de 40 % en Suède et 38 % en Norvège à 28 % au Danemark et 1,4 % en Finlande [10].

Depuis le 7 juillet 2011, la loi bioéthique a subi une révision qui apporte des avancées importantes : les dons croisés d'organes sont autorisés et inscrits dans le code de santé publique par la nouvelle loi de bioéthique. L'objectif est de développer les greffes d'organes à partir de donneurs vivants en permettant à une personne ayant exprimé son intention de don au bénéfice d'un receveur en attente, de se voir proposer le recours à un don croisé d'organes en cas d'incompatibilité médicale avec le receveur initial. Par ailleurs, le cercle des donneurs vivant est élargi à toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. De plus, cette révision de la loi permet désormais aux bénéficiaires de l'assurance maladie d'indiquer sur leur carte vitale 2 et sur leur dossier médical personnel la mention « a été informé de la loi sur le don d'organes ». Cette disposition importante offre une occasion supplémentaire à chaque personne de réfléchir sur cette question de santé publique, de prendre position et d'en parler en famille et à ses proches [10].

B/Activités en France

En France, au 31 décembre 2010, 31095 personnes vivent avec un greffon rénal fonctionnel soit une prévalence de plus de 480 par million d'habitants [11]. Chaque année en France, un peu moins de 3 000 transplantations rénales sont réalisées. En 2010, 2 892 greffes rénales ont été réalisées en France, soit 44,7 par million d'habitant soit une augmentation de 2,3% (66 greffes) par rapport à l'année précédente. La greffe rénale est le type de greffe le plus réalisé en France et le nombre de greffes rénales augmente chaque année depuis 2003, excepté en 2009.

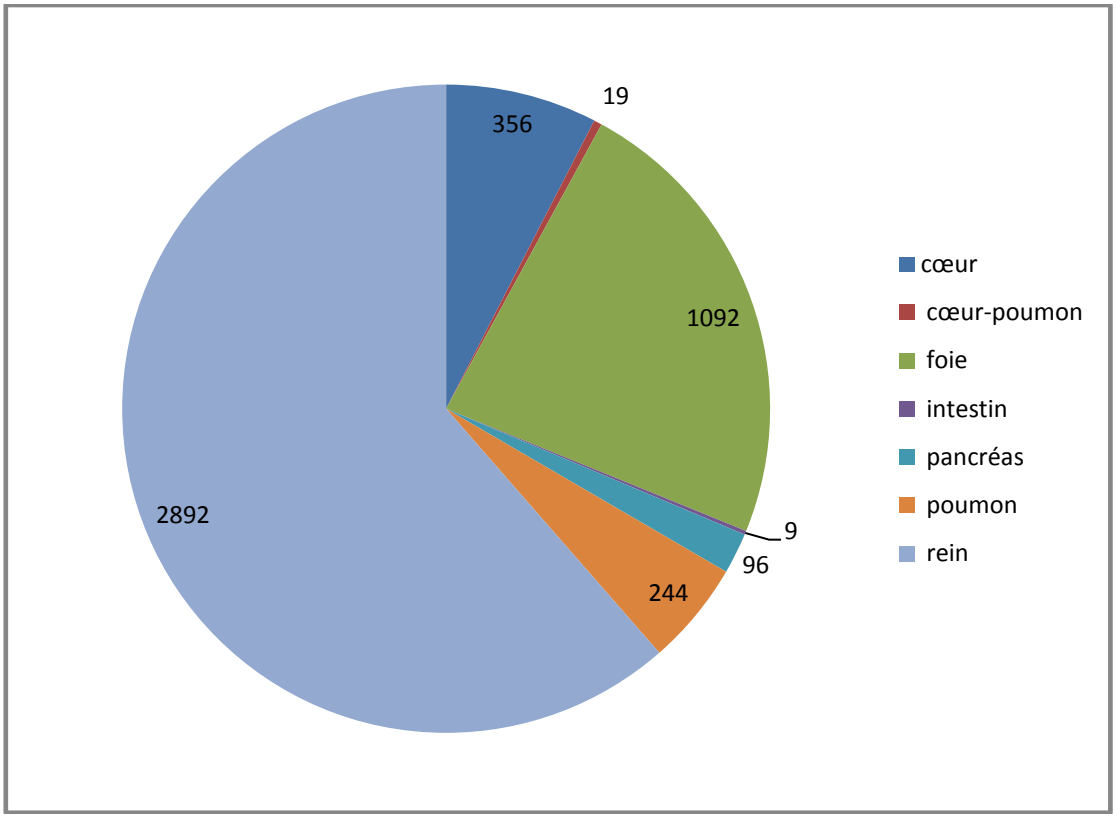


Figure 1 : Répartition des greffes en France en 2010 [12]

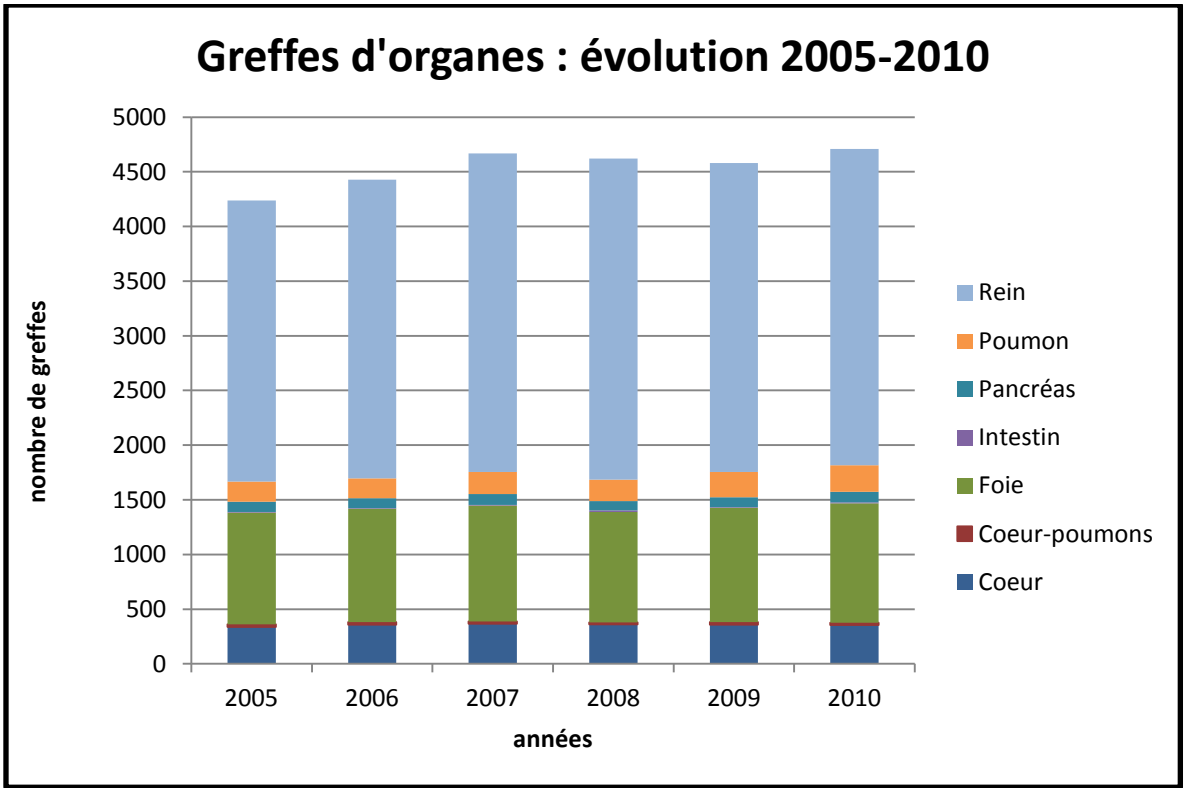


Figure 2 : Greffes d'organes : évolution 2005-2010 [12]

En 2010, 4 043 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe rénale, soit une progression des inscriptions qui se poursuit avec plus 4,6% par rapport à 2009. Ceci correspond à un taux d'inscription de 62,4 nouveaux candidats par million d'habitants. Le nombre de nouveaux malades inscrits pour une retransplantation est en discrète augmentation 658 malades en 2010 contre 604 malades en 2009, 620 en 2008 et 626 en 2007. Ils représentent 16,3% des nouvelles inscriptions. L'âge moyen des nouveaux malades inscrits continue d'augmenter en 2010. Il est de 50,2 ans contre 49,3 ans en 2009 et 48,8 ans en 2008. Le nombre de malades en attente d'une greffe rénale continue également d'augmenter avec une progression de 10,3% en 2010 (8 397malades sont en attente d'une greffe au 1er janvier 2011 tandis que 7 616 étaient en attente au 1er janvier 2010). En 2010, le nombre de greffes progresse de 2,3% alors que l'année 2009 avait été marquée par une diminution des greffes de 3,8% avec 2 826 malades greffés en 2009 contre 2 937 en 2008. Le nombre de patients sortis de la liste d'attente hors décès a augmenté de 17,2% avec 151 patients en 2009 et 177 en 2010 tandis que le nombre de décès sur liste d'attente est stable 217 en 2008, 201 en 2009 et 193 en 2010 [11]. La médiane d'attente est de 20,8 mois, pour les malades inscrits entre 2007 et 2010.

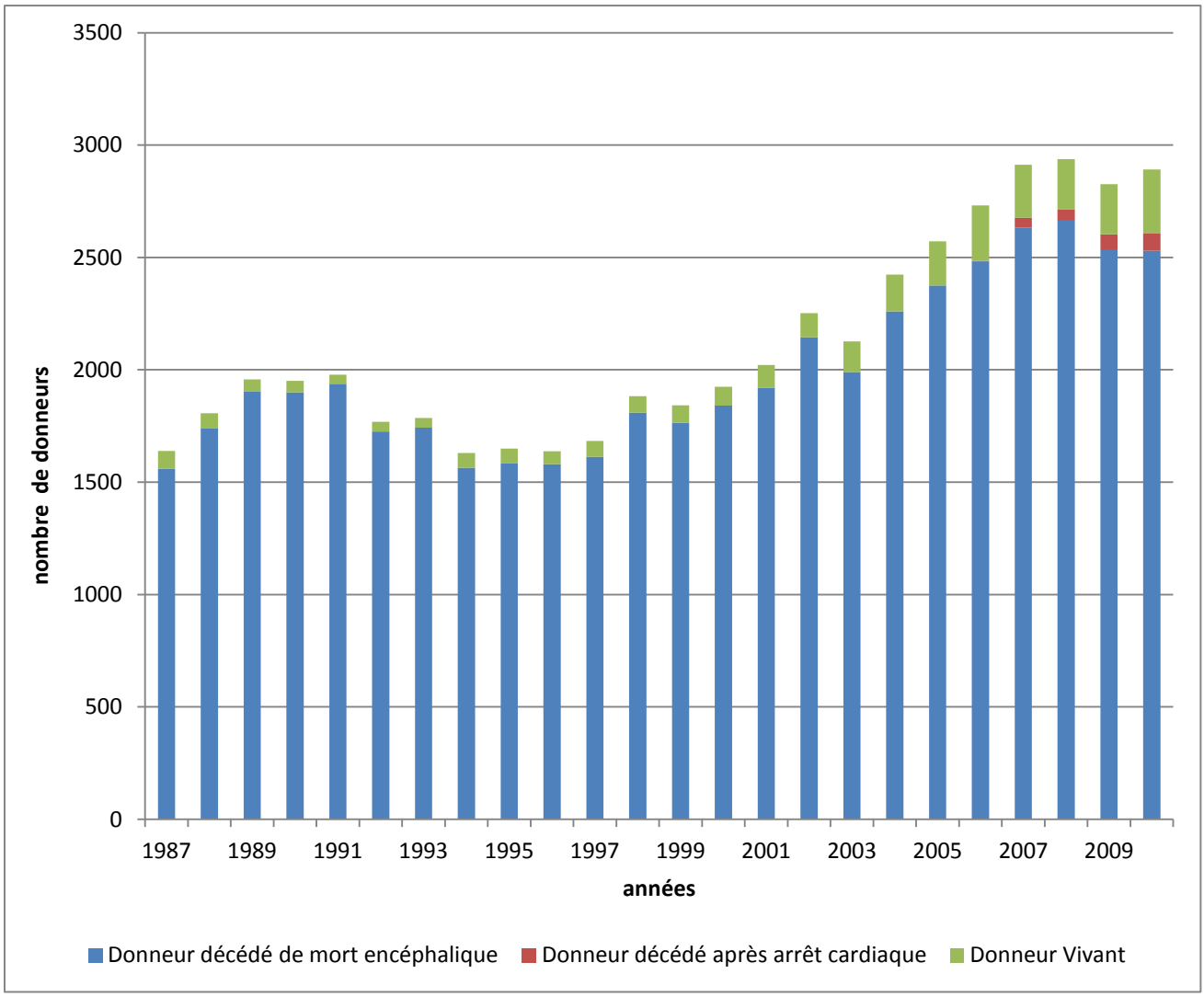


Figure 3 : Evolution de l'activité de greffe rénale depuis 1988 selon le type de donneur [13]

C/Activité à Nancy

A Nancy, entre 85 et 105 transplantations rénales sont réalisées chaque année et la file active compte plus de 1000 patients suivis en permanence.

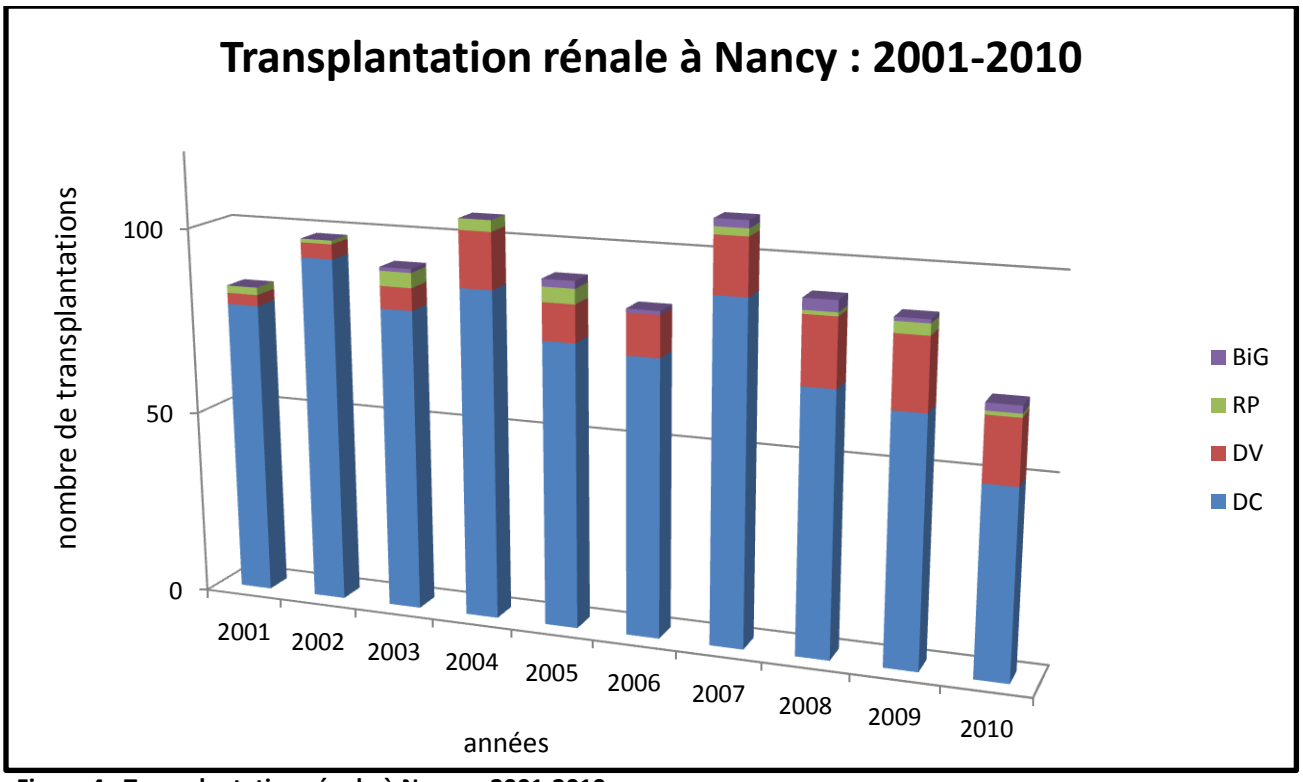


Figure 4 : Transplantation rénale à Nancy : 2001-2010

BiG: bi greffe
RP: Rein Poumon
DV: Donneur Vivant
DC: Donneur Décédé

L'activité de GRVD est importante à Nancy. Cela s'explique, entre autres, par une bonne information de la part des professionnels de santé et par la technique de prélèvement du donneur par coeliochirurgie assistée d'un robot longtemps unique en Europe [14].

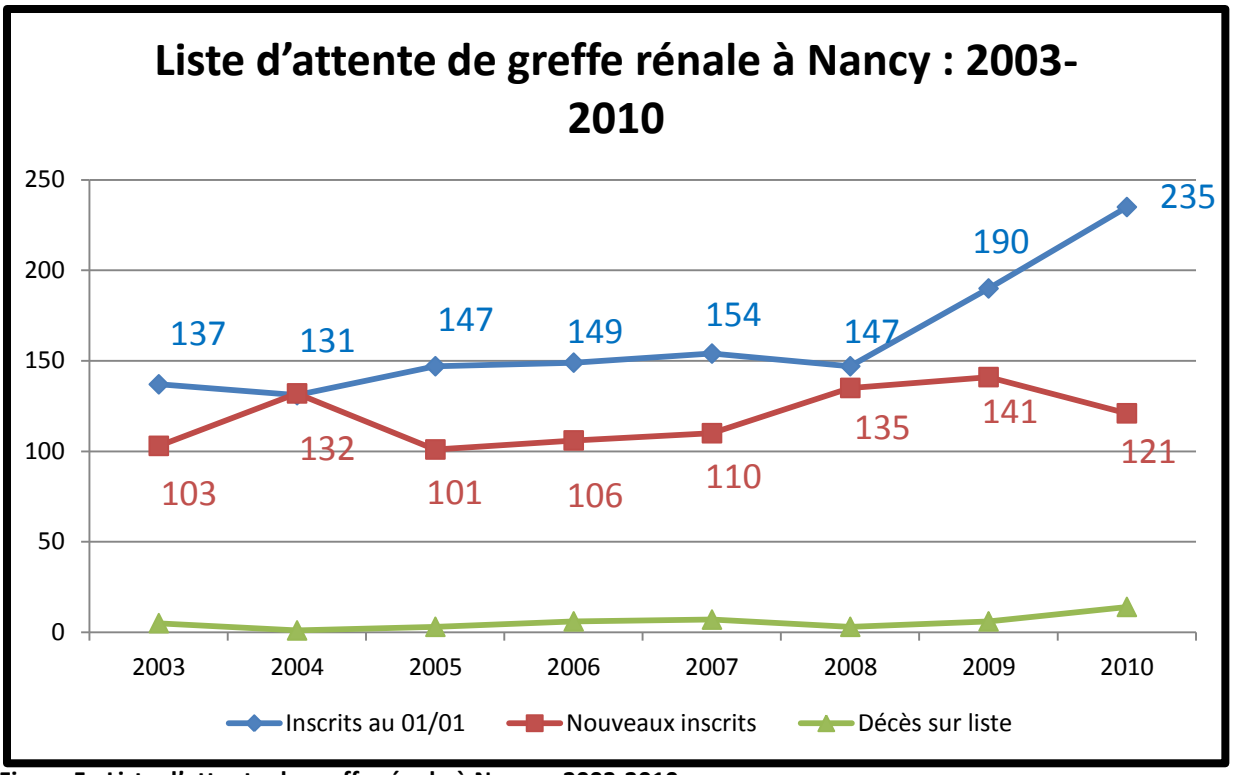


Figure 5 : Liste d'attente de greffe rénale à Nancy : 2003-2010

On observe depuis 2008 une augmentation du nombre total d'inscrits en attente de greffe rénale qui atteint au 01/01/2012 310 patients.

B/LE TRAITEMENT IMMUNO-SUPPRESSEUR

1/Indication

Le traitement immunosuppresseur est indispensable pour réduire la fréquence des rejets et permet d'améliorer la survie des greffons et des patients. Le risque de rejet est maximal au cours du 1er trimestre puis diminue ensuite, mais persiste constamment. En conséquence, les traitements utilisés provoquent une immunosuppression intense au départ. Par la suite, quand le risque de rejet est moindre, ces traitements sont utilisés à doses plus faibles pour diminuer les effets secondaires.

A/Différents types de rejet

- Rejet hyperaigu

Celui-ci intervient immédiatement après la mise en place du greffon. En quelques heures, le greffon est détruit par thrombose des capillaires puis des artères et la nécrose hémorragique. Il est du à la présence d'anticorps anti HLA préformés dirigés contre le greffon se fixant sur l'endothélium du greffon pour entraîner la fixation et l'activation du complément. Le rejet hyperaigu n'est plus observé compte tenu de l'analyse systématique des sérums tous les 3 mois pour tous les patients de la liste d'attente, et la réalisation d'un cross match, qui consiste à rechercher, juste avant la greffe, la présence dans les différents sérums du receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du greffon.

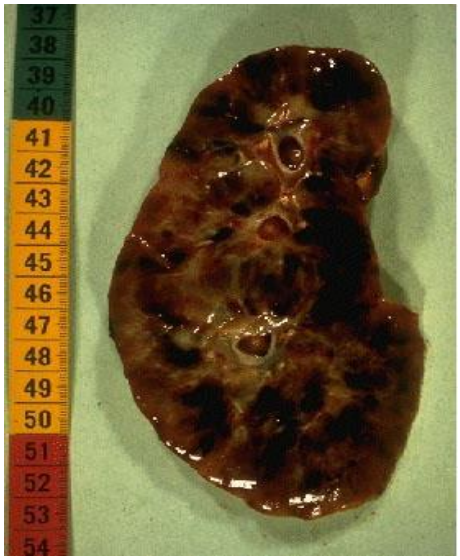


Figure 6 : Rejet hyperaigu d'un rein

- Rejet aigu

Le rejet aigu est dû à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des antigènes allogéniques du donneur. Les lymphocytes activés forment un clone spécifique de l'antigène et envahissent le greffon. Le rejet aigu nécessite une présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigène qui viennent à la rencontre des lymphocytes du receveur au sein des organes lymphoïdes secondaires, ce qui demande plusieurs jours (plus de 5 jours). Actuellement, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 20% des transplantations et sont généralement bien contrôlées par un traitement adapté. Le rejet aigu survient essentiellement dans les 3 premiers mois avec un pic de fréquence dans le premier mois. Néanmoins il peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur (défaut d'observance). Il est diagnostiqué par la biopsie du rein greffé. Plus récemment, a également été identifié, notamment chez des patients immunisés, un type de rejet à médiation humorale (donc lié à l'apparition d'anticorps cytotoxiques spécifiques du donneur formés après la greffe), beaucoup plus agressif, et plus difficile à contrôler car ne répondant pas aux traitements immunosuppresseurs classiques.

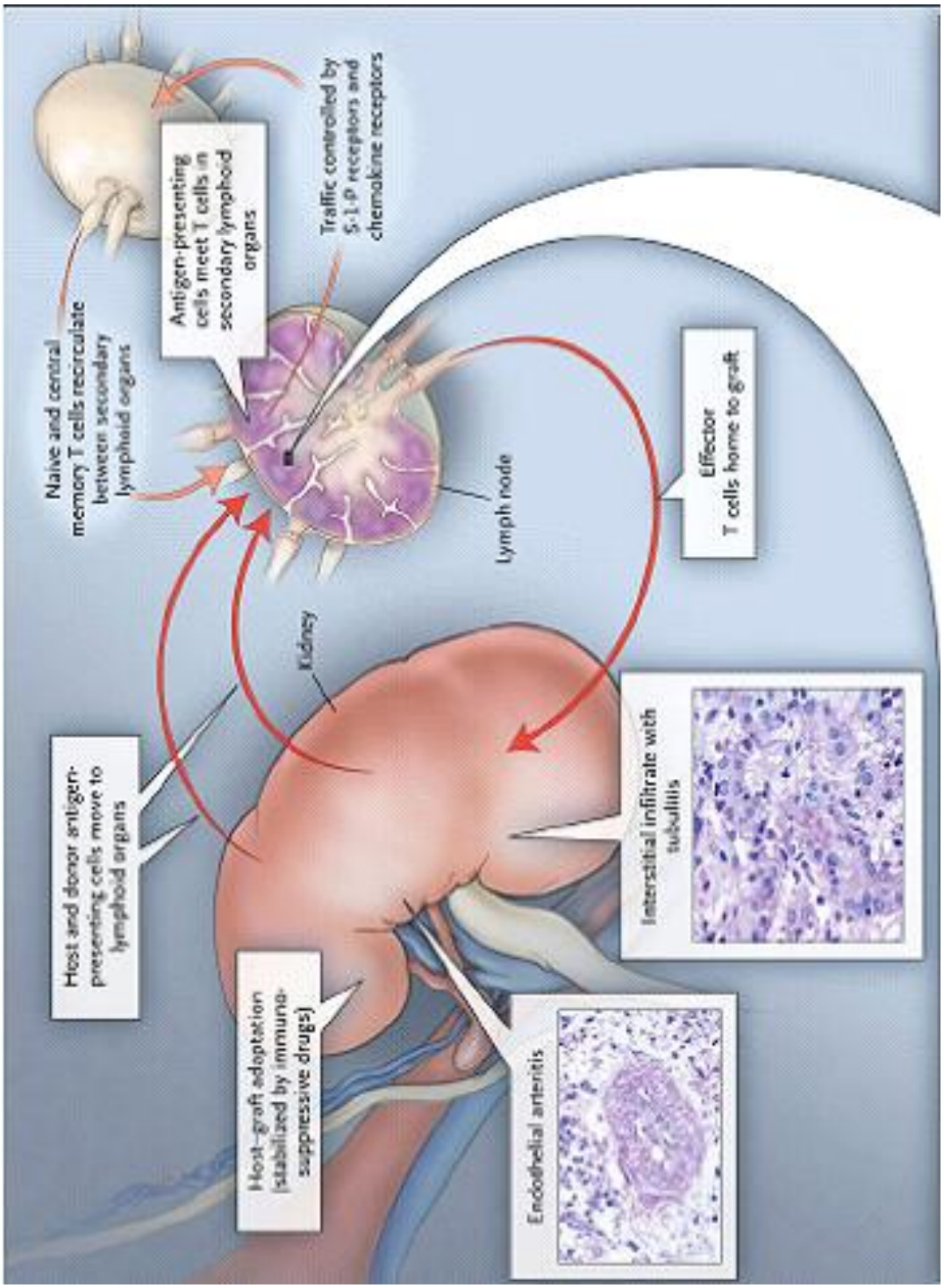


Figure 7 : Mécanisme du rejet aigu cellulaire [15]

- Rejet chronique appelé aujourd'hui néphropathie chronique du transplant

Il s'agit d'une fibrose tissulaire qui entraîne un épaississement de la structure des vaisseaux sanguins alimentant le greffon, une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire et une glomérulosclérose. C'est un phénomène qui s'inscrit dans la durée et pour lequel seul peut être proposé un renforcement des mesures de néphroprotection et de la surveillance clinico-biologique. La présence de certains signes histologiques plus spécifiques peut orienter vers un rejet humoral chronique, une néphrotoxicité des immunosuppresseurs ou une récidive de la néphropathie initiale. Selon le niveau de dégradation de la fonction rénale, le patient peut éventuellement être préparé pour une deuxième (ou une ixième transplantation).

2/Les immunosuppresseurs

A/Traitement d'induction ou de rejet

Un traitement d'induction est un traitement court par globulines antilymphocytaires ou antagonistes du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2) réalisé au cours des premiers jours ou semaines suivant la transplantation. Ce type de traitement permet de réduire la fréquence des épisodes de rejet aigu et d'envisager ensuite l'utilisation d'un traitement d'entretien moins agressif. Chez les patients hyperimmunisés, un essai randomisé multicentrique français (TAXI) a permis de montrer la supériorité de la Thymoglobuline® dans cette indication [19].

1/Sérum anti-lymphocytaire SAL

Globulines antilymphocytaires de lapin ou de cheval (THYMOGLOBULINE® - LYMPHOGLOBULINES®)

Ce sont des solutions purifiées d'immunoglobulines à activité antilymphocytaire, obtenues par immunisation de chevaux ou de lapins avec des lymphocytes ou des thymocytes humains. Elles entraînent une lymphopénie brutale et profonde.
Les indications sont :

- ✓ Traitement d'induction (pendant 1 à 2 semaines après la greffe) quand le risque de rejet est le plus grand
- ✓ Traitement du rejet aigu vasculaire (au moins de grade II dans la classification de BANFF) [20]

Les globulines antilymphocytaires sont utilisées uniquement en milieu hospitalier en association avec des corticoïdes. Il est nécessaire de faire une surveillance médicale pendant la perfusion et une surveillance hématologique quotidienne pendant les 2 semaines suivant l'injection. Les effets indésirables sont les réactions allergiques (fièvre, urticaire, éruptions, arthralgies), la possibilité de maladie sérique entre le $8^{ème}$ et le $14^{ème}$ jour avec fièvre, urticaire, leucocytose, thrombopénie, infections.

2/Inhibiteurs des récepteurs de l'IL-2

Les inhibiteurs de l'IL-2 sont réservés aux patients non ou faiblement immunisés. Il n'y a pas d'immunisation observée vis-à-vis des inhibiteurs des récepteurs de l'IL-2. Ils sont très bien tolérés, notamment car n'entrainant pas de lymphopénie [9].

Basiliximab SIMULECT® **:**

C'est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain dirigé contre le récepteur de l'IL-2 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il empêche ainsi la liaison de l'IL-2 (signal de prolifération des lymphocytes T) à son récepteur et inhibe l'activation IL-2 dépendante des lymphocytes, voie-clé de la réponse immune cellulaire à l'origine du rejet de greffe. La posologie standard est de 40 mg administrée en 2 doses de 20 mg : la première dose administrée dans les 2 heures précédant la transplantation et la seconde administrée 4 jours après la transplantation. Les effets indésirables peuvent être des myalgies et/ ou des infections.

B/Traitement préventif du rejet (traitement d'entretien)

Après une phase de quelques jours de traitement d'induction, utilisant des anticorps mono ou polyclonaux visant à détruire ou à bloquer l'activation des lymphocytes, le traitement immunosuppresseur d'entretien va le plus souvent être constitué de l'association de 2 voire 3 médicaments, parmi les classes décrites dans cette partie.

1/Les anticalcineurines

Les anticalcineurines représentent une classe incontournable des schémas d'immunosuppression. Cette classe est composée de deux molécules qui sont : la ciclosporine et le tacrolimus. Au niveau mondial, 90% des patients transplantés du rein reçoivent une anticalcineurine.

a/La ciclosporine

Son action immunosuppressive est due à la formation d'un complexe avec son récepteur spécifique : la cyclophyline. Ce complexe se fixe à la calcineurine (une phosphatase) dont il bloquera l'activité enzymatique. Il s'ensuit une inhibition de la transcription du gène de l'interleukine 2 (IL2) et une réduction de l'expression des récepteurs de l'IL-2, essentielle à l'activation et à la prolifération cellulaire lymphocytaire, qui est ainsi diminuée. [16]
La ciclosporine est commercialisée sous deux formes :

- SANDIMMUN® : solution huileuse jaune mise sur le marché en 1981 sous forme de capsules et en 1983 sous forme de solution buvable et injectable. Aujourd'hui essentiellement utilisée sous sa forme intraveineuse.

- NEORAL® : microémulsion de ciclosporine mise sur le marché en 1996, permettant une meilleure absorption, une diminution de la variabilité inter et intra-individuelle et donc une meilleure maîtrise de la ciclosporinémie. La forme micronisée de Néoral® rend le profil d'absorption de la ciclosporine peu dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments. Une meilleure appréciation du niveau d'immunosuppression diminue ainsi les risques de surdosage (toxicité, infection) et de sous-dosage (rejet).

Le Néoral® est essentiellement utilisé par voie orale à une posologie initiale de 6 à 8 mg/kg en deux prises par jour, avec décroissance progressive pour obtenir des taux sanguins cibles de plus en plus faibles à mesure que l'on s'éloigne de la greffe. A Nancy, dans le service de néphrologie, la dose initiale utilisée est de 6mg/kg pour tout transplanté rénal de novo. La valeur de la concentration résiduelle de la ciclosporine, déterminée le matin juste avant l'administration d'une nouvelle dose, doit se situer dans une fourchette thérapeutique comprise entre 100 et 300 ng/ml (différemment respectée entre les différents centres en France) dans le sang total.

A Nancy, dans le service de néphrologie, la fourchette thérapeutique choisie se situe entre 150 et 200 ng/ml au cours des trois premiers mois de greffe.

1/Effets indésirables

Les principaux effets indésirables regroupent :

- La néphrotoxicité : elle peut s'exprimer de façon aigue, par l'effet vasoconstricteur de la molécule. Cet effet est dose dépendant et réversible avec la réduction de posologie. Elle peut également se manifester de façon chronique du fait de sa toxicité sur les cellules tubulaires, non réversibles, d'où le développement de schéma thérapeutique intégrant des les premiers mois de greffe une épargne voire un arrêt complet des anticalcineurines. Cet effet indésirable majeur, est par ailleurs directement responsable d'une hypertension artérielle associée à une stimulation du système rénine-angiotensine et du système sympathique.

- Hirsutisme

- Hypertrophie gingivale

Ces effets indésirables impliquent la réalisation d'adaptations posologiques régulières (faible marge thérapeutique) pour éviter l'arrêt de traitement par le patient. Ensuite, on retrouve l'hypercholestérolémie (on estime qu'environ 70% des patients sous ciclosporine sont hypercholestérolémiques à 1 an de la greffe). Les cancers constituent une complication classique de l'immunosuppression chronique chez les transplantés en partie attribuable aux anticalcineurines. Un syndrome hémolytique et urémique, une hyperkaliémie, une hyperuricémie ou une hypomagnésémie peuvent également être observés.

2/Pharmacocinétique

En ce qui concerne la pharmacocinétique du produit, les données suivantes constituent les caractéristiques de la molécule. La solution buvable et les capsules de Néoral® sont bioéquivalentes. La concentration sanguine maximale (Cmax), obtenue entre 1 et 6 heures avec Sandimmun®, est plus rapidement atteinte (Cmax obtenue en 1 heure de moins) sous Néoral®. La forme micronisée de Néoral® rend le profil d'absorption de la ciclosporine peu dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments. Selon les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il existe une bonne corrélation entre la concentration sanguine de ciclosporine, mesurée précisément à la deuxième heure après la prise (C2), et l'ASC0-4 (aire sous la courbe mesurée au cours des 4 premières heures suivant la prise). La mesure du C2 permet de prédire l'ASC0-4, elle-même considérée comme un bon reflet de l'exposition totale à la ciclosporine (ASC0-12 h) [16]. En phase d'adaptation de la posologie, notamment au début du traitement, le recours à la mesure du C2 peut être envisagé comme critère complémentaire de la mesure résiduelle (C0) dans l'évaluation de l'imprégnation en ciclosporine. Pour les trois premiers mois de post-greffe, on recherche un

C0 entre 150 et 200 ng/mL. En phase de surveillance (patient stable équilibré), la mesure de la ciclosporine peut être réalisée simplement en résiduelle (C0), plus facile à mettre en œuvre et permettant la surveillance de la variabilité et de la tolérance, ainsi que la détection des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. La ciclosporine est distribuée, pour une grande part, dans l'espace extravasculaire. Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47 % dans le plasma, 10-20 % dans les leucocytes et 41-58 % dans les hématies. C'est pourquoi, les concentrations sanguines de ciclosporine sont trois fois supérieures à celle du plasma. Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine est lié aux protéines, principalement aux lipoprotéines. La ciclosporine est fortement métabolisée. Les voies principales de biotransformation relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et de N-déméthylation oxydante. L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6 % de la dose, après administration orale, excrétés dans l'urine ; 0,1 % seulement est excrétée dans l'urine sous forme de principe actif inchangé. Après administration orale, l'élimination sanguine est biphasique avec une première phase alpha rapide (temps de demi-vie : 1,2 heure), suivie d'une deuxième phase bêta plus longue (approximativement de 6 à 20 heures).

3/Interactions médicamenteuses

Le métabolisme de la ciclosporine par le cytochrome P450 permet d'expliquer les nombreuses interactions médicamenteuses entraînant d'éventuels sous dosages (risque de rejet) ou surdosages (néphrotoxicité). Toute nouvelle prescription médicamenteuse doit tenir compte de celles ci. L'utilisation conjointe de médicaments néphrotoxiques (aminosides, anti inflammatoires non stéroïdiens,…) avec la ciclosporine est à éviter. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Des modifications pharmacocinétiques de la ciclosporine sont observées avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Le millepertuis et la rosuvastatine sont contre-indiqués avec la ciclosporine. L'association avec certains médicaments aggrave les effets indésirables de la ciclosporine (par exemple la nifédipine amplifie l'hypertrophie gingivale). Quelques précautions d'emploi sont à considérer : le jus de pamplemousse est déconseillé et l'apport de potassium d'origine alimentaire doit être limité.

4/Conversion Sandimmun®-Néoral®

La ciclosporine est une molécule majeure utilisée dans le traitement de la prévention du rejet de greffe. Depuis sa mise sur le marché en 1983, sous forme de soluté buvable (Sandimmun®), sa formulation galénique n'a cessé d'être améliorée. En 1991, l'apparition des capsules huileuses (Sandimmun®) dosées à 25, 50 et 100 mg a permis d'améliorer l'observance et le confort du patient greffé, sans toutefois améliorer les variabilités intra et interindividuelles des concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine (T0). En 1996, apparaît une nouvelle formulation galénique de ciclosporine, le Néoral®. Cette microémulsion répond au problème de la variabilité intra et interindividuelle en améliorant

l'absorption digestive et la biodisponibilité, quelles que soient les conditions physiologiques, pathologiques et alimentaires. En effet, l'absorption du Néoral® est moins influencée par l'alimentation, ce qui se traduit par une cinétique plus stable. Cependant, on observe un pic de concentration plasmatique Cmax deux heures après la prise du Néoral®, au lieu de 3 heures lors d'une prise de Sandimmun®. Cette modification cinétique serait sans préjudice sur la tolérance de la ciclosporine. Ces considérations pharmacocinétiques ont amené les prescripteurs à procéder à un relais thérapeutique des patients greffés rénaux traités par Sandimmun® pour le Néoral®, afin d'aboutir à une meilleure stabilité des mesures plasmatiques des concentrations de ciclosporine, à une diminution des posologies (8 % selon les laboratoires Novartis), et ceci sans modifier les effets indésirables [17] [18]. Les deux formes ne sont également pas bioéquivalentes. [36]
Cependant, on note une proportion de patients hypertendus plus importante après le relais. De même, on note une tendance à l'hyperuricémie plus importante après le relais. Aujourd'hui, le Sandimmun® n'est quasiment plus utilisé sauf sous sa forme intraveineuse, il a laissé sa place au Néoral® plus maniable.

b/Le tacrolimus PROGRAF® ou ADVAGRAF®

Il a le même mode d'action que la ciclosporine avec un récepteur intracellulaire différent, le FK-BP12. Ce complexe se lie à la calcineurine et bloque l'activité enzymatique. Cette inhibition conduit au blocage de la prolifération des cellules T et de la transcription du gène de l'interleukine 2, conduisant à une réduction marquée de l'activité des lymphocytes T effecteurs.

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le tacrolimus sont : la néphrotoxicité, les tremblements, l'hypertension artérielle (moins fréquente et moins sévère que sous ciclosporine), le diabète. Les cancers sont retrouvés également avec le tacrolimus. L'alopécie et le syndrome hémolytique et urémique sont des effets indésirables moins fréquents. Les interactions médicamenteuses sont similaires à la ciclosporine.

Au niveau mondial, le tacrolimus est l'anticalcineurine majoritairement utilisée (environ 70%).

2/Les inhibiteurs de la mTOR

Ces immunosuppresseurs se lient à une protéine cytosolique spécifique FKPB-12 et ce complexe inhibe l'activation de la cible de la rapamycine ou mTOR (mammalian Target Of Rapamycine). La mTOR est une kinase indispensable à la progression cellulaire. L'inhibition de la mTOR va conduire à la suppression de l'activation des cyclines par les CDK (cycline-dependent kinases) et donc à la progression du cycle cellulaire.

a/Le sirolimus RAPAMUNE®

Le sirolimus présente des avantages par rapport aux anticalcineurines : il n'entraine ni hypertension artérielle, ni nephrotoxicité. Cependant, il engendre d'autres effets indésirables dont : œdème localisé, prurit, aphtes, anémie, thrombocytopénie, hyperlipidémie (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie), arthralgies, infection urinaire, pneumopathie, diarrhée, nausée, constipation, douleur. Le sirolimus, à l'inverse des anticalcineurines, diminuerait le risque de cancers.

Quelques interactions médicamenteuses sont à craindre notamment avec les inhibiteurs enzymatiques et les inducteurs enzymatiques. L'association RAPAMUNE®-NEORAL® est possible et ne doit pas durer plus de 3 mois après la transplantation. L'administration concomitante sirolimus-ciclosporine entraine une augmentation de la Cmax et du Tmax du sirolimus. Ainsi, afin de minimiser les fluctuations, le sirolimus doit être administré toujours à la même heure par rapport à la prise de la ciclosporine (soit 4h après) et soit toujours avec de la nourriture ou soit toujours sans.

b/L'évérolimus CERTICAN®

L'évérolimus est apparu plus récemment que le sirolimus. L'administration est réalisée en deux prises quotidiennes. Les effets indésirables sont similaires à ceux observés avec le sirolimus. Il y a également des interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques et aussi avec la ciclosporine.

3/Les antiprolifératifs ou antimétabolites ou antipurines

a/L'azathioprine IMUREL®

C'est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP).
C'est un inhibiteur compétitif de l'hypoxanthine-guanine-phospho-ribosyltransférase. Ce médicament bloque donc la synthèse des bases puriques de l'ARN et de l'ADN inhibant ainsi la prolifération lymphocytaire et de l'interleukine 2. L'Imurel® a longtemps été utilisé en association aves les corticoïdes avant les anticalcineurines. Aujourd'hui il est très peu utilisé.

L'azathioprine présente une toxicité médullaire : leucopénie principalement, anémie, thrombopénie et une toxicité hépatique : cholestase, péliose. Cette toxicité médullaire semble pouvoir être prédite au moins en théorie par la mesure de l'activité de la Thiopurine S-MéthylTransférase (TPMT). L'expression de la TPMT présente un polymorphisme et le déficit enzymatique de la TPMT est principalement responsable des complications hématologiques graves observées sous azathioprine [40] [41]. La surveillance repose principalement sur l'hémogramme dont les anomalies conduisent à l'adaptation de dose, voire à l'arrêt du traitement. Le traitement par azathioprine nécessite une surveillance biologique hebdomadaire, comportant un hémogramme durant les huit premières semaines, puis une surveillance trimestrielle [40] [41].

L'allopurinol est contre indiqué avec l'Imurel® (aggravation du risque d'aplasie médullaire).
Les anticoagulants oraux sont à utiliser avec précaution avec l'azathioprine. Une surveillance accrue de l'INR est nécessaire. Les aminosalicylates et dérivés risquent d'aggraver l'effet myelosuppresseur de l'Imurel®.

b/Le mycophénolate mofétil CELLCEPT®

C'est un inhibiteur réversible et non compétitif de l'inosine mono-phosphate deshydrogénase. Il inhibe la synthèse de la guanosine mono-phosphate et par conséquent celle de la guanosine di- et tri-phosphate. Il bloque ainsi la synthèse des purines de novo. Cette voie de synthèse de l'ADN est préférentielle dans les lymphocytes, ce qui explique l'action antiproliférative du mycophénolate mofétil sur les cellules lymphocytaires. Quant à son efficacité sur le traitement du rejet déclaré, elle ne s'explique pas par son action sur la synthèse de novo des purines, puisque les cellules T sont déjà activées et présentes sur place dans le greffon. Des études montrent que ce médicament diminuerait l'adhésion non spécifique des lymphocytes activés sur les cellules endothéliales et donc le recrutement des lymphocytes sur le site du rejet aigu.

Le traitement doit débuter dans les 72 heures suivant la greffe. En fonction de l'anticalcineurine associée, la posologie du Cellcept® doit être de :

- 1 g deux fois par jour en association avec la ciclosporine
- 500 mg deux fois par jour en association avec le tacrolimus

Ces posologies peuvent être ajustées en fonction des résultats de la mesure de l'aire sous la courbe, réalisée en pratique selon une méthode bayesienne adoptée par l'ensemble des équipes de transplantation en France.

Ses effets indésirables sont :

- Toxicité médullaire : anémie, leucopénie, thrombopénie
- Septicémie, infection à Cytomégalovirus, candidoses, aspergilloses
- Diarrhées, vomissements
- Toux, céphalées,…

Certains médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique du Cellcept® lors de leur administration concomitante.

c/Acide mycophénolique MYFORTIC®

Il présente le même mécanisme d'action et les mêmes effets indésirables que le Cellcept®.
En fonction de l'anticalcineurine associée, la posologie du Myfortic® doit être de :

- 720 mg deux fois par jour en association avec la ciclosporine
- 360 mg deux fois par jour en association avec le tacrolimus

Il n'existe pas actuellement de standardisation de la mesure de l'aire sous la courbe pour le Myfortic®.

4/Les corticoïdes (SOLUMEDROL®, CORTANCYL®, MEDROL®)

A dose élevée, ils entrainent une déplétion des lymphocytes du sang circulant. En effet, les effets immunosuppresseurs des corticoïdes sont liés à la diminution de l'expression de cytokines (IL-1, IL-6 et IL-2 et interféron-c [INF-c]). C'est une classe aussi bien utilisée en traitement préventif (par voie orale) que curatif (en IV bolus à fortes doses pendant quelques jours) du rejet. Les modalités posologiques sont variables selon les centres.
Il n'y a pas d'unanimité dans le domaine de la transplantation sur leur utilisation d'emblée ou sur leur arrêt à distance de la transplantation. Les effets indésirables sont : diabète, prise de poids, ostéoporose, ostéonécrose, troubles oculaires, hypertension, rétention hydrosodée, acné.

La figure 8 représente les sites d'action de l'ensemble des immunosuppresseurs au cours de la réponse immune.

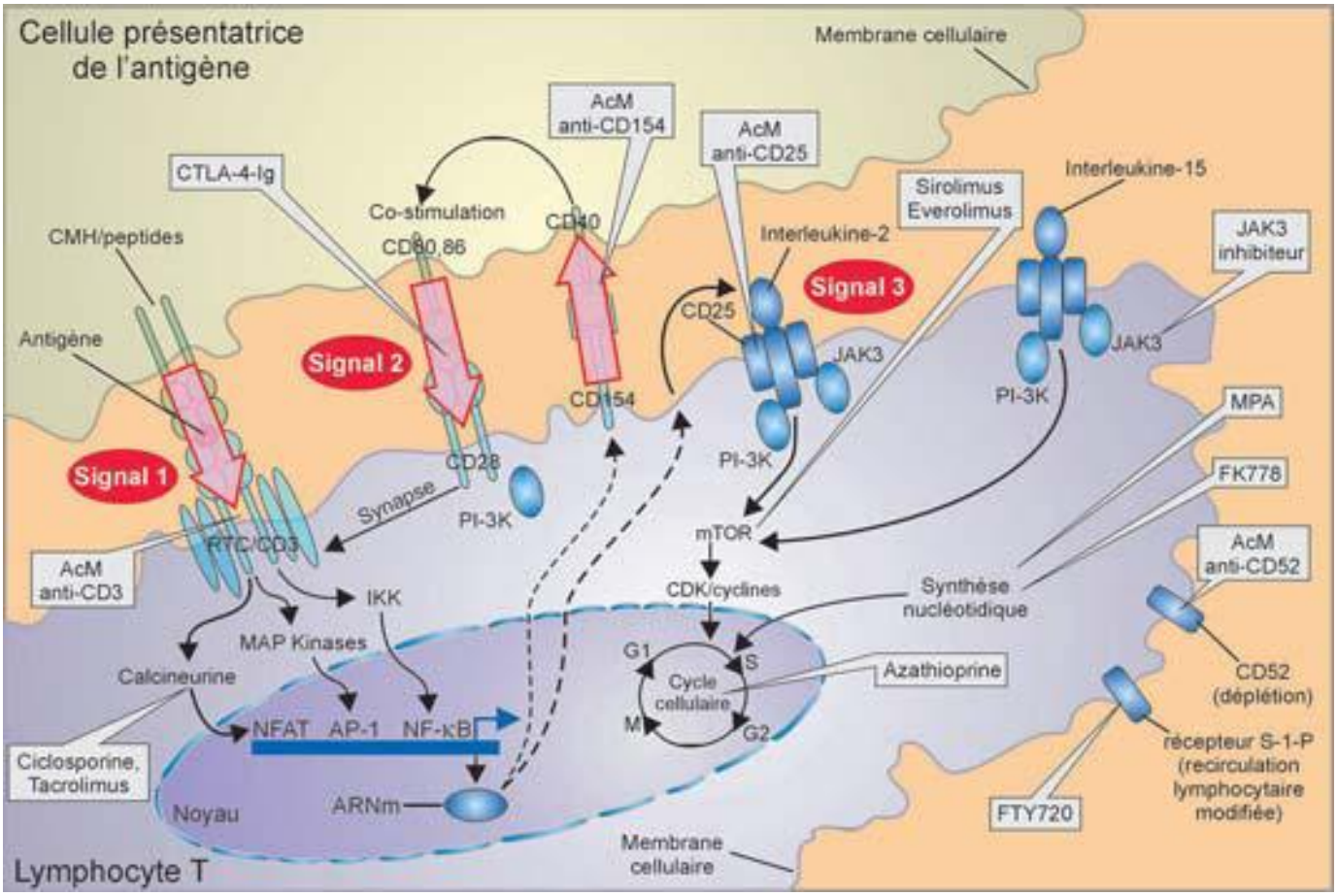


Figure 8 : Site d'action des immunosuppresseurs au cours de la réponse immune [15]

3/Schémas de traitement

Compte tenu de la multiplicité des traitements disponibles et de leur association, il n'est pas possible de définir de règle universelle. Les immunosuppresseurs sont toujours utilisés en association (plusieurs molécules appartenant à des classes différentes) pour diminuer la toxicité spécifique de chaque molécule et pour augmenter l'efficacité antirejet, en agissant à différents niveaux de la réaction à l'allo-antigène. Les protocoles immunosuppresseurs sont adaptés : on tient compte en parallèle du type d'effets indésirables des molécules et du profil morbide du patient. En effet, si le patient a une hypertension artérielle, on évitera ou on minimisera les anticalcineurines (surtout le Néoral®), on préférera les inhibiteurs de la mTOR. Si le patient a un diabète, on préférera le Néoral® au Prograf®. Si le patient a une dyslipidémie, on préférera le Prograf®.

Les schémas de traitement sont différents entre les centres hospitaliers. Au centre de transplantation de Nancy, les schémas utilisés dépendent de l'existence d'une greffe antérieure, de l'âge, de l'immunisation du patient et des facteurs de risque de diabète (cf tableau 2).

	induction	anticalcineurines	antimétabolites	corticoïdes
Première greffe moins de 60 ans non immunisé (moins de 50% d'Ac)	**SAL** 1.25 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours avec taux de néoral® optimaux	**Néoral®** 6mg/kg/j en 2 prises	**MMF** 2g/j en 2 prises	**Solumédrol®** 500mg IV au bloc puis 125mg à J1 puis 20mg puis décroissance progressive jusqu'à 5mg/j
Première greffe entre 60 et 70 ans facteurs de risque de diabète				
Première greffe entre 60 et 70 ans non immunisé (moins de 50% d'Ac) sans facteurs de risque de diabète	**Anti IL-2** 20mg à J0 avant le bloc et à J4	**Prograf®** 0.10mg/kg/j en 2 prises	**MMF** 1g/j en 2 prises	idem
Première greffe plus de 70 ans ou bi – greffe non immunisé avec ou sans facteurs de risque de diabète	**Anti IL-2** 20mg à J0 et à J4	**Prograf®** 0.10mg/kg/j en 2 prises	**MMF** 1g/j en 2 prises	**Solumédrol®** 500mg IV au bloc puis 125mg à J1 puis **arrêt.**
Deuxième ou troisième greffe ou patient hyperimmunisé	**SAL** 1.25mg/kg/j pendant 4 à 5 jours avec taux de prograf® optimaux	**Prograf®** 0.15mg/kg/j en 2 prises	**Myfortic®** 1440mg/j en 2 prises	**Solumédrol®** 500mg au bloc puis 125mg à J1 puis 20mg puis décroissance progressive jusqu'à **5mg/j**

Tableau 2 : Schémas d'immunosuppression utilisés dans le service de néphrologie du CHU de Brabois de Nancy [21]

SAL : Sérum antilyphocytaire
MMF : Mycophénolate mofétil
Anti IL-2 : Inhibiteurs des récepteurs de l'IL-2
Ac : Anticorps

C/L'OBESITE EN TRANSPLANTATION RENALE

1/ Définition de l'obésité

L'obésité se définit médicalement comme une inflation de la masse adipeuse délétère pour la santé. Cette inflation traduit l'incapacité du système de régulation du bilan d'énergie à faire face à la pression environnementale, aux comportements, à des déterminants psychologiques, biologiques, génétiques et neurohormonaux [22].

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m^2. Au-delà de 40 kg/m^2 (exemple 115 kg pour 1,70m), on parle d'obésité majeure ou morbide. Le calcul de l'indice de masse corporelle repose sur une formule utilisant des mesures simples, celle de la taille (m) et du poids (kg) : IMC=poids/taille$^{2.}$

Classification	*IMC kg/m^2*
Insuffisance pondérale	< 18,5
Valeurs normales	18,5 à 24,9
Excès de poids	25,0 à 29,9
Obésité I (modérée)	30,0 à 34,9
II (sévère)	35,0 à 39,9
III (très sévère)	> 40

Tableau 3 : Classification des obésités [23]

Cependant, l'utilisation de l'IMC comme seul critère de définition de l'obésité a ses limites. En effet, l'IMC ne prend pas en compte le rapport masse grasse sur masse maigre et s'avère mal corrélé à la morbimortalité cardiovasculaire. À cet égard, le tour de taille (seuils à 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme) ou le rapport taille sur hanche (seuils à 0,95 chez l'homme ou 0,85 chez la femme) évaluent mieux l'importance de la graisse abdominale et représentent de meilleurs marqueurs de risque cardiovasculaire [2].

La prise de poids et l'obésité, si elles se constituent bien à l'occasion d'un bilan énergétique positif, relèvent en fait de la conjonction de facteurs étiopathogéniques divers, associés en proportions variables selon les sujets et les stades évolutifs. Une activité physique décroissante et des comportements sédentaires en forte augmentation, un ingéré calorique inadapté quantitativement et qualitativement aux dépenses énergétiques et aux capacités d'oxydation lipidique, et renforcé par des besoins psychologiques, prennent d'autant plus en défaut les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire que ceux-ci sont plus efficaces pour lutter contre la famine que contre la pléthore [22] [24].

2/Epidémiologie de l'obésité en population générale

Les données épidémiologiques sur l'obésité sont relativement récentes. Avant les années 1990, l'obésité n'était étudiée en épidémiologie qu'en tant que facteur de risque de mortalité ou de pathologies chroniques telles les maladies cardiovasculaires ou le diabète. C'est l'augmentation de l'obésité qui a en quelque sorte créé l'épidémiologie de l'obésité [25]. C'est un problème majeur de santé publique concernant plus de 500 millions de personnes dans le monde (200 millions d'hommes et 300 millions de femmes). [26]

Les conséquences sur la santé sont dominées par le diabète et l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et respiratoires, les atteintes articulaires sources de handicaps et certains cancers. L'obésité retentit également sur la qualité de vie, elle est à l'origine de stigmatisation et de discrimination.

En France, la prévalence de l'obésité était de 3 % dans les années 1960. Cette proportion progresse régulièrement pour atteindre 6–8 % dans les années 1980, 10–12 % dans les années 1990, 13–15 % dans les années 2000 [25]. En 2011, en France, près de 15 % de la population adulte est obèse selon la définition de l'OMS (IMC supérieur à 30) [1]. L'augmentation de la prévalence de l'obésité concerne particulièrement les populations défavorisées. Ce sont les formes graves (IMC supérieur à 40) qui progressent le plus (4% de la population adulte) [1]. Par comparaison, aucun des états des Etats Unis n'avaient une prévalence d'obésité supérieure à 25% en 2000. Dix ans après, douze états ont des taux de 30% et aucun état n'a une prévalence d'obésité inférieure à 20%. La prévalence de l'obésité morbide est passée de 0,8 % entre 1988-1994 à 2,2 % entre 1999-2000. [43]. Tous les groupes ethniques sont touchés par l'obésité mais à des degrés divers : de moins de 5 % en Chine, au Japon et dans certains pays africains jusqu'à plus de 75 % dans certaines îles de Polynésie [44].

Le surpoids et l'obésité sont le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial. Au moins 2,8 millions d'adultes en meurent chaque année [26]. La prévalence ne cesse d'augmenter et les prédictions de l'OMS à l'horizon 2015 sont d'environ 2,3 milliards d'adultes en surpoids dont 700 millions d'obèses [44].

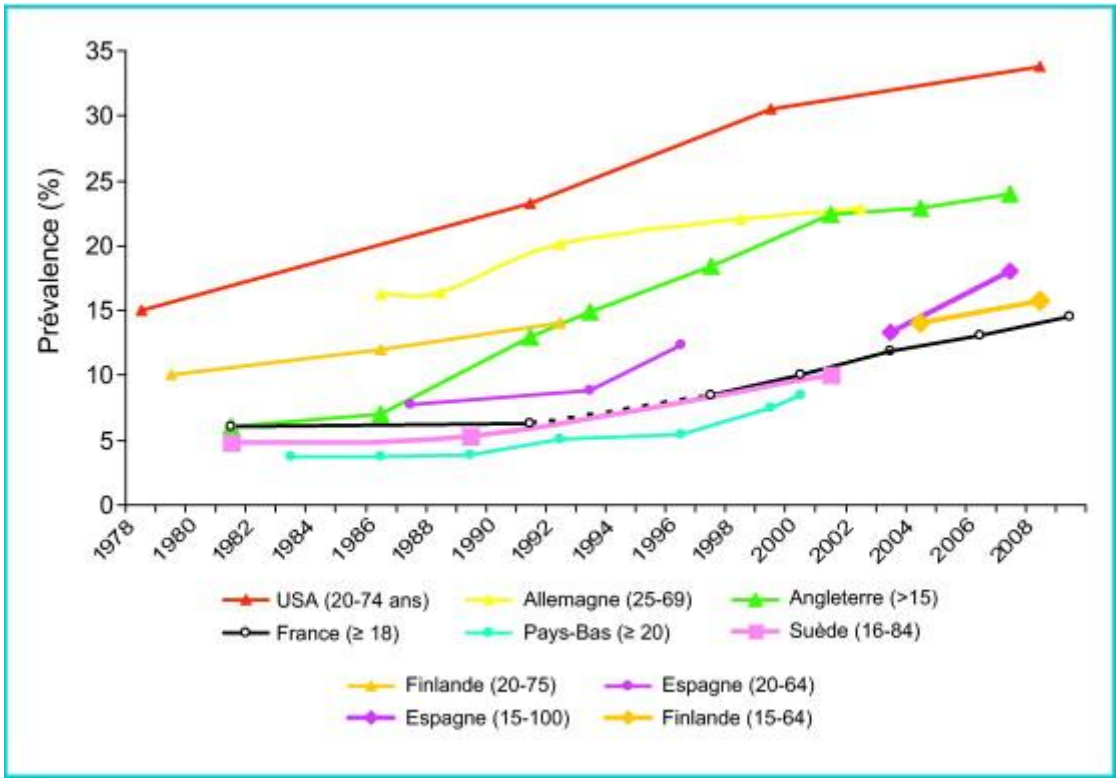


Figure 9 : Evolution de la prévalence de l'obésité à partir d'études nationales dans une sélection de pays européens et aux Etats-Unis [25]

3/Epidémiologie de l'obésité en transplantation à Nancy

La prévalence de l'obésité chez les candidats à la transplantation rénale est en constante augmentation. A Nancy, on observe une augmentation progressive de la fréquence de l'obésité parmi les patients inscrits sur liste d'attente et greffés d'un rein entre 2000 et 2006.

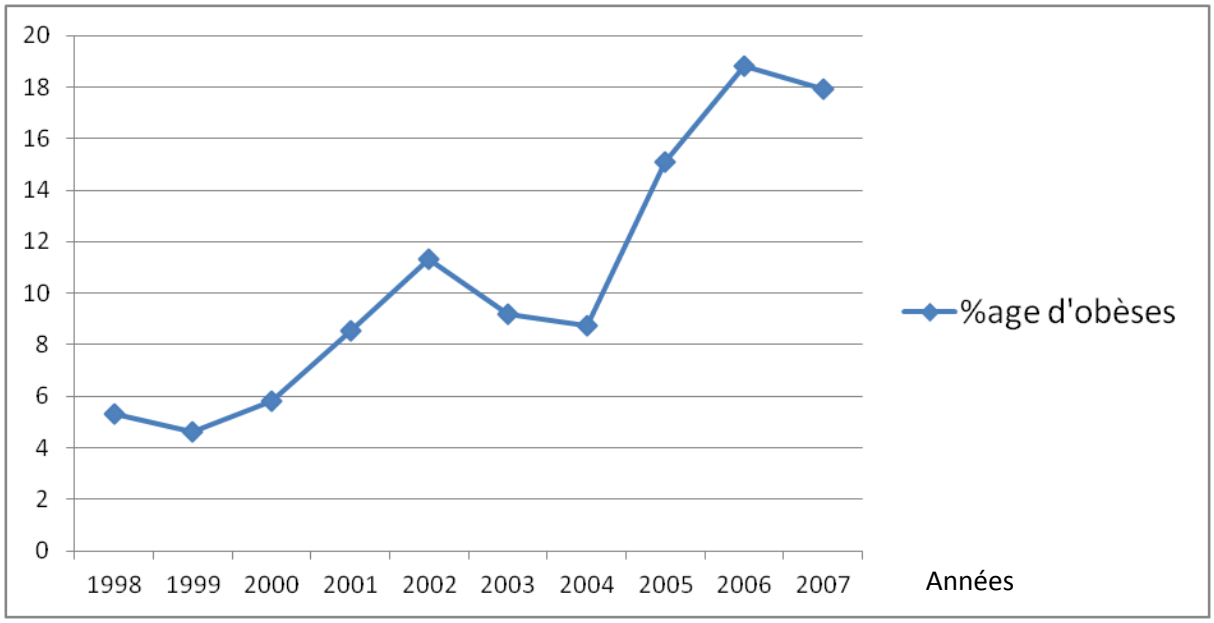


Figure 10 : Fréquence croissante de l'obésité chez les receveurs de greffe de rein entre 1998 et 2007 à Nancy

Pour exemple, parmi les 524 patients transplantés à Nancy entre janvier 1997 et juin 2004, 32% étaient en surpoids (IMC > 25) ou obèses (IMC > 30) au moment de la transplantation et 40% à 1 an. A Nancy, actuellement en 2011, 18% de patients transplantés sont obèses alors qu'il y a dix ans les patients obèses représentaient 6-7% des patients transplantés.

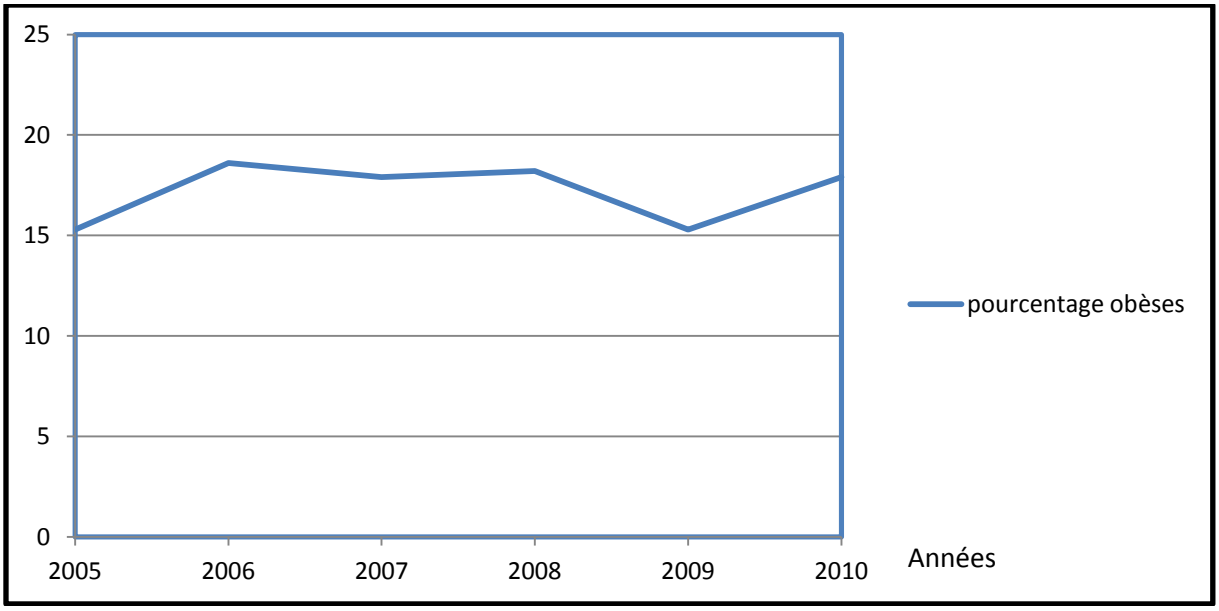


Figure 11 : Evolution de l'obésité chez les receveurs entre 2005 et 2010 à Nancy

Depuis 2005, l'obésité est relativement stable avec un pourcentage moyen d'environ 17% d'obèses parmi les receveurs. Les données sur la France ne sont pas connues, ne sont pas rapportées par l'agence de biomédecine. Certaines équipes continuent à contre-indiquer ces patients à la transplantation, notamment pour des motifs chirurgicaux.

La prise de poids concerne plus de 40 % des receveurs après transplantation rénale et représente un facteur de risque de perte de greffon lorsqu'elle dépasse 5 % de l'IMC initial [2] [27]. Cette prise de poids survient plus volontiers chez les receveurs de plus de 50 ans, les femmes et les patients de faible niveau socio-économique [2] [28] [29]. Il y a une augmentation progressive de la prévalence de l'obésité au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la date de greffe dont la proportion passe progressivement de 7.7% la première année post-greffe à 13.3% après 6 ans de transplantation (données sur une période de 1996 à 2005). Quoi qu'il en soit, le surpoids et l'obésité après greffe devraient faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Certains auteurs ont en effet montré qu'une approche nutritionnelle individualisée réduisait significativement la prise de poids à 12 mois [2].

4/Conséquences de l'obésité sur la transplantation rénale

A/Chirurgicale

L'obésité au moment de la transplantation représente une difficulté technique responsable d'un allongement de la durée opératoire et s'avère associée à un taux de complications chirurgicales (lâchage des sutures) élevé, dont certaines peuvent mettre en jeu la greffe ou le pronostic vital [2]. Ainsi, les déhiscences ou les infections de paroi ou l'augmentation du délai de cicatrisation ont une incidence multipliée par deux chez les patients obèses et sont susceptibles d'avoir de graves conséquences pendant la période post-greffe initiale. Les risques d'hématome ou de lymphocèle sont également significativement augmentés et peuvent nécessiter des reprises chirurgicales parfois délicates. [30]

B/Cardio-vasculaire

L'incidence des complications cardio-vasculaires est très élevée chez les transplantés rénaux. Elles sont responsables de plus de 50 % des décès des patients porteurs d'un transplant fonctionnel. Cette incidence est 3 à 4 fois supérieure à celle d'une population témoin [42]. De plus, l'obésité est à elle seule un facteur de risque d'événements cardiovasculaires (insuffisance coronaire, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et décès d'origine cardiovasculaire), dans les deux sexes, indépendamment des facteurs de risque classiques (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabac et antécédents familiaux). En conséquence, les obèses transplantés présentent un sur-risque d'accidents cardiovasculaire. Cependant, ce sur-risque n'est pas évalué aujourd'hui.

C/Métabolique

L'obésité favorise largement le diabète de novo post-greffe, l'hyperlipidémie (hypercholestérolémie et hypertryglicéridémie). Le diabète de novo entraine des complications micro et macroangiopathiques responsables d'une morbimortalité importante chez ces patients. Après deux ans, 85 % des patients transplantés avec un IMC supérieur à 30 kg/m2 présentent un syndrome métabolique.

D/Perte du greffon et impact néphrologique

L'obésité pré-greffe ou se développant après la transplantation rénale a été associée à une survie diminuée du greffon [2, 47]. En effet, chez les patients présentant un IMC supérieur à 36 kg/m2, on a observé un risque de reprise retardé de fonction du greffon augmenté de 50% [2]. À court terme, la répartition des causes de perte de greffon est marquée par une fréquence accrue de non-fonctionnement primaire et de complications infectieuses, comparativement aux patients non obèses. À moyen et long terme, l'obésité est responsable d'un dysfonctionnement chronique du greffon associé à un syndrome d'hyperfiltration, tant chez les patients diabétiques que non diabétiques. En faveur d'un phénomène d'hyperfiltration, on note également que la progression de la protéinurie au cours du temps est corrélée à l'IMC et que le risque de protéinurie supérieur à 0,5 g/j est multiplié par deux pour un IMC au-delà de 25 kg/m2.

Une étude en 2009 [39] montre que la disproportion entre le poids du greffon et le poids du receveur réduit la survie du greffon à long terme. Les patients ayant des faibles ratios (poids du greffon sur poids du receveur) présentent une diminution plus prononcée du débit de filtration glomérulaire que ceux ayant un fort ratio lors des épisodes de rejet aigu. Les faibles ratios conférent un plus grand risque de protéinurie, provoquent une utilisation plus fréquente et plus intense d'antihypertenseurs. Ainsi, une trop grande dispropotion engendre à long terme une évolution moins bonne de la greffe.

E/Mortalité

L'analyse de la mortalité après transplantation en fonction de l'IMC montre un excès significatif de risque de décès chez les patients obèses, principalement en raison d'une mortalité de cause infectieuse ou cardiovasculaire dont l'incidence est multipliée par deux dans cette population [2]. Cependant, un IMC supérieur à 30 kg/m2 n'apparaît pas être un facteur de risque de mortalité indépendant, suggérant que ce paramètre doit être pris en compte en fonction des autres facteurs de risque potentiellement présents chez le patient.

F/Particularités pharmacocinétiques

1/Données générales

Chez le patient obèse, on considère que les modifications de la cinétique des médicaments se résument à des modifications de leur distribution. Cependant les modifications des fonctions hépatique et rénale intervenant dans l'élimination sont à prendre en compte. Les modifications physiologiques chez le patient obèse vont affecter les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme au cours de la distribution, de la fixation protéique et de l'élimination [31].

La distribution :

La distribution tissulaire des médicaments est le plus souvent modifiée chez le patient obèse et cela se répercute sur le volume de distribution apparent. De plus, la diminution relative de la proportion d'eau et de masse maigre est à considérer. Des modifications évidentes de distribution sont liées au caractère plus ou moins lipophile des médicaments mais des modifications de l'hémodynamique et des flux sanguins locaux vont nécessairement avoir des conséquences sur la cinétique des médicaments. Les tissus gras reçoivent près de 5% du débit cardiaque alors que les organes et les tissus maigres reçoivent respectivement 73 et 22%. Il a été rapporté que le débit cardiaque et le volume sanguin total sont augmentés mais que le flux sanguin par gramme de tissu adipeux est inférieur à celui d'un sujet de poids normal, ce qui pourrait limiter la diffusion tissulaire de certains médicaments lipophiles. La réduction des performances cardiaques du patient obèse pourrait participer aussi à la réduction de la perfusion tissulaire. La distribution des médicaments chez le patient obèse est la résultante d'un ensemble de facteurs : structure du médicament, lipophilie, perfusion tissulaire, fixation protéique et élimination. Pour chaque médicament, la distribution est différente.

La fixation protéique :

L'augmentation des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines et des acides gras pourrait favoriser une réduction des capacités de fixation protéique de certains médicaments. En conséquence, leur fraction libre est augmentée bien que protéines et albumine ne soient pas très modifiées dans l'obésité. En revanche, une augmentation de certaines protéines dont l'alpha1-glycoprotéine acide pourrait, à l'inverse, favoriser la fixation protéique de ces médicaments. On estime entre 20 et 50% l'ajustement posologique (soit en augmentant la posologie soit en diminuant) lié à l'augmentation de distribution des médicaments chez le patient obèse.

L'élimination :

Concernant l'élimination des médicaments, des modifications pouvant altérer le fonctionnement hépatique et en particulier la clairance ont été relevées chez le patient obèse : altération du flux sanguin splanchnique, altérations hépatiques comme la stéatose, la fibrose, les hépatites ou la cirrhose… Selon la pathologie hépatique et les caractéristiques du médicament, la clairance hépatique est plus ou moins altérée.

En ce qui concerne le rein, la clairance rénale des médicaments augmente au cours de l'obésité en rapport avec l'élévation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la masse rénale, parallèlement à la clairance de la créatinine.

Résumé :

D'un point de vue pratique si l'on prend en compte ces modifications cinétiques et si l'on considère la solubilité des médicaments, on a : [45]

- Pour les médicaments hydrosolubles, peu de modifications du volume de distribution et de la clairance donc l'ajustement peut se faire sur le poids idéal et non sur le poids corporel total.

- Pour les médicaments faiblement liposolubles, la clairance est souvent inchangée et l'ajustement peut se faire par rapport au poids corporel pour la dose de charge et en fonction du poids idéal pour la dose d'entretien.

- Pour les médicaments très liposolubles, le volume de distribution est augmenté et l'adaptation doit se faire par rapport au poids corporel total. Cependant ces règles sont à moduler.

Il n'existe pas de règle générale de prescription chez le patient obèse, il n'existe pas de marqueurs qui permettent de mieux ajuster la posologie. Néanmoins, chez le patient obèse, la clairance n'augmente pas proportionnellement au poids corporel total et le volume de distribution est augmenté avec l'excès de tissu adipeux en fonction des caractéristiques physicochimiques du médicament. Ainsi, l'adaptation sera différente selon que le médicament est administré en dose unique ou en doses répétées [46].

2/Particularités de la ciclosporine

Cette question est d'importance compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie de l'obésité. Pourtant, dans un dossier thématique récemment publié sur « Obésité et transplantation rénale », seules deux références bibliographiques sont citées et datent déjà de plusieurs années [2].

En ce qui concerne la ciclosporine, les publications de référence [33], [34], [35], datent de plus de vingt ans (1988 et 1989). A ces dates, la ciclosporine n'est disponible que sous sa forme de solution huileuse commercialisée sous le nom de Sandimmun®. Le Néoral®, forme en micro-émulsion de ciclosporine, a eu son AMM en 1996.

La ciclosporine est une molécule très lipophile, à marge thérapeutique étroite et fortement liée aux protéines plasmatiques. A cette période (1988-1989), antérieure à la mise sur le marché des autres immunosuppresseurs modernes (tacrolimus, mycophénolate), la ciclosporine, était la molécule la plus utilisée pour prévenir les rejets de greffe d'organes et aussi pour retarder la progression de certaines maladies auto-immunes. Son utilisation était toutefois marquée par une importante variabilité interpatient en ce qui concerne les réponses cliniques et l'élimination du médicament. Les doses de ciclosporine étaient initialement administrées selon le poids du patient puis progressivement diminuées pour atteindre une concentration sérique comprise entre 100 et 200 ng/ml. Ces études [33], [34], [35]ont observé que les transplantés rénaux obèses nécessitaient des doses initiales massives vraisemblablement en raison de la nécessité de combler une importante séquestration tissulaire.

Deux des ces trois publications [34], [35], rapportent les résultats d'études réalisées sur la même population de 45 patients urémiques candidats à la tranplantation rénale dont 10 sont obèses (défini par un poids réel représente 125 % ou plus de leur poids idéal et par une conférence de leur bras est supérieure au 90 centile). Après la transplantation, la ciclosporine est administrée en perfusion intraveineuse à la posologie de 3mg/kg/jour pendant 2 jours. Une fois l'iléus post-opératoire résolu, la ciclosporine est passée en voie orale à la posologie de 14mg/kg. Dans les deux cas, la posologie est administrée selon le poids réel. L'analyse pharmacocinétique est réalisée au cours des deux périodes successives. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de l'absorption, la biodisponiblité, la concentration maximale, le pic de concentration et le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration entre le groupe obèse et le groupe non obèse. L'aire sous la courbe est augmentée chez les obèses, ce qui réflète probablement l'augmentation de la dose totale administrée dans ce groupe. La demi-vie d'élimination n'est pas affectée par l'obésité. Lorsque la dose de ciclosporine est administrée selon le poids réel du patient (poids constaté sur la balance lors de la pesée), le volume de distribution et la clairance sont significativement diminués chez le patient obèse par rapport au patient non obèse mais cette différence serait due principalement à l'augmentation du poids réel chez l'obèse. Quand celle-ci est administrée selon le poids idéal (poids recommandé en fonction de certaines caractéristiques propres à l'individu : sexe, morphologie, âge,…) ou surface corporelle, il n'y a pas de différence significative de ces paramètres entre ces deux groupes.
La distribution de la ciclosporine serait limitée à la masse maigre. De plus, les métabolites identifiés de la ciclosporine sont plus solubles dans l'eau que cette dernière, donc ce serait peu probable qu'ils se distribuent préférentiellement dans l'excès de masse grasse des sujets obèses [34] [35].

La troisième étude [33] est réalisée sur 51 patients dont 13 sont obèses. Ces patients reçoivent une greffe de moelle osseuse. Les patients sont classés comme obèses selon les

mêmes critères que les deux autres publications. Tous les patients reçoivent la ciclosporine en tant que prophylaxie pour éviter la maladie du greffon contre l'hôte, elle est administrée par perfusion intraveineuse, d'abord toutes les 12 heures puis toutes les 24 heures.
La dose totale de ciclosporine est de 2,8 mg/kg. Les résultats concernant le volume de distribution et la clairance sont similaires aux deux publications précédentes. Il en est de même pour la distribution de la ciclosporine limitée à la masse maigre. De plus, lorsque la ciclosporine est administrée selon le poids réel du patient, les patients obèses ont tendance à développer un problème rénal plus précocément et plus fréquemment que les patients non obèses.

5 /Justifications de l'étude

L'obésité est un problème de santé publique qui touche de plus en plus la population des transplantés rénaux. Comme vu précédemment, l'obésité peut modifier la cinétique des médicaments immunosuppresseurs et notamment de la ciclosporine.

La Lorraine, étant une des régions la plus touchée par l'obésité en transplantation rénale (5% de patients obèses chez les receveurs en 1998 à Nancy, 9% en 2003 et 19% en 2006) [figure10], il nous semble intéressant de se pencher sur cette population et plus particulièrement sur l'administration de la ciclosporine chez ces patients obèses. En effet, les néphrologues du service de néphrologie du CHU de Nancy ont observé que chez les patients obèses, elle était en concentration élevée et était stockée en grande quantité, ce qui peut entrainer des épisodes de surdosage associés à des effets indésirables plus marqués.

Dans la pratique de l'équipe de néphrologie du CHU de Nancy, il a semblé que l'évolution des posologies de ciclosporine au cours des premières semaines de greffe était marquée par une diminution plus rapide chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses, en raison de taux sanguins restant très élevés de façon prolongée. Il est nécessaire de vérifier sur des données objectives, cette hypothèse. Par conséquent, nous nous sommes intéressés à cette population à travers une étude réalisée sur des patients transplantés rénaux du CHU de Nancy. Dans cette étude présentée en seconde partie, nous observons et comparons l'évolution des posologies de ciclosporine de J0 à 3 et 6 mois, chez le patient obèse et non obèse, grâce aux données recueillies de façon prospective dans la base de données informatisée DIVAT [32]. En cas de confirmation de cette hypothèse, la finalité est de mettre en œuvre une étude visant à déterminer la posologie initiale optimale de ciclosporine dans cette population.

D/ METHODE

1/Présentation

Cette étude a été réalisée sur les données du service de néphrologie du CHU de Nancy. Elle a été envisagée sur la base d'observations de l'équipe de néphrologie, qui suggèrent que les patients obèses reçoivent des posologies de ciclosporine rapidement décroissantes, en réponse à des taux sanguins qui restent élevés au cours des premières semaines de greffe. Il est nécessaire de vérifier cette hypothèse sur des données objectives.

A/Patients et méthodes

L'ensemble des données concernant le suivi des patients transplantés à Nancy est recueilli de façon prospective dans une base de données informatisée appelée DIVAT (Données Informatisées VAlidées en Transplantation). Cette base de données est partagée avec 5 autres centres de transplantation français (Nantes, Paris-Necker, Toulouse, Montpellier et Lyon-Edouart Heriot). Les données étudiées ici sont tirées de cette base de données [32].

1/Recueil des données

Les 240 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010 au CHU de Nancy ont été inclus. Pour l'ensemble des patients greffés rénaux entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010, ont été extraits de la base DIVAT le sexe, l'âge du receveur, la taille (à J0, à 3 et 6 mois), le poids (à J0, à 3 et 6 mois), le numéro de greffe), les données de survie patients et greffons, le devenir des patients (le nombre de retour en dialyse et de re-greffe) , les posologies de ciclosporine rapportées au poids à trois mois post greffe et six mois post greffe et le type de greffe (donneur vivant / cadavérique). Le choix de cette période est lié au fait qu'à partir de 2008, la prévalence annuelle de l'obésité passe au-dessus de 15%.

B/Analyse des résultats

Dans cette étude, nous allons comparer les posologies moyennes de ciclosporine à trois et six mois post-transplant chez les patients obèses et dans le groupe normal-surpoids. Pour ce

faire, les tests statistiques utilisés sont les tests de Satterthwaite (ANOVA avec variances inégales).

E/ RESULTATS

1/Description de l'échantillon

Sur la totalité des 240 patients greffés rénaux de cette période, le ratio homme/femme est de 1,6 soit respectivement 148 hommes et 92 femmes. La moyenne d'âge est de 51,0 ± 14,6 ans [19-79 ans].

Pour 198 patients (82,5%), il s'agit d'une première greffe. Pour 41 patients, il s'agit d'une deuxième greffe et pour un seul patient, d'une troisième greffe. En ce qui concerne l'origine du greffon, 186 greffes (77,5%) sont réalisées à partir de donneurs décédés et 54 à partir de donneurs vivants (22,5%).

L'IMC moyen des receveurs est de 25,1 ± 4,8 kg/m^2 [15,6-40,1]. 65 patients sont en surpoids (25≤IMC<30) et 41 patients sont obèses (IMC≥30) ce qui représente respectivement 27% et 17% de l'échantillon total.

Sur les 6 mois du suivi étudié, il y a quatre perdus de vue. 13 patients sont remis en dialyse dans les 90 premiers jours et 4 entre le $3^{ème}$ mois et le $6^{ème}$ mois (7,0%). 4 patients sont décédés dans les trois premiers mois dont deux d'entre eux ont été remis en dialyse auparavant. Sur les 240 patients, deux sont greffés deux fois entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010.

Au CHU de Nancy la posologie utilisée à l'initiation du traitement est systématiquement de 6mg/kg et les cibles de taux sanguins sont les mêmes pour l'ensemble des patients.

Le tableau 4 montre les objectifs de ciclosporinémie dans le service de néphrologie au CHU de Nancy en fonction du délai post-greffe.

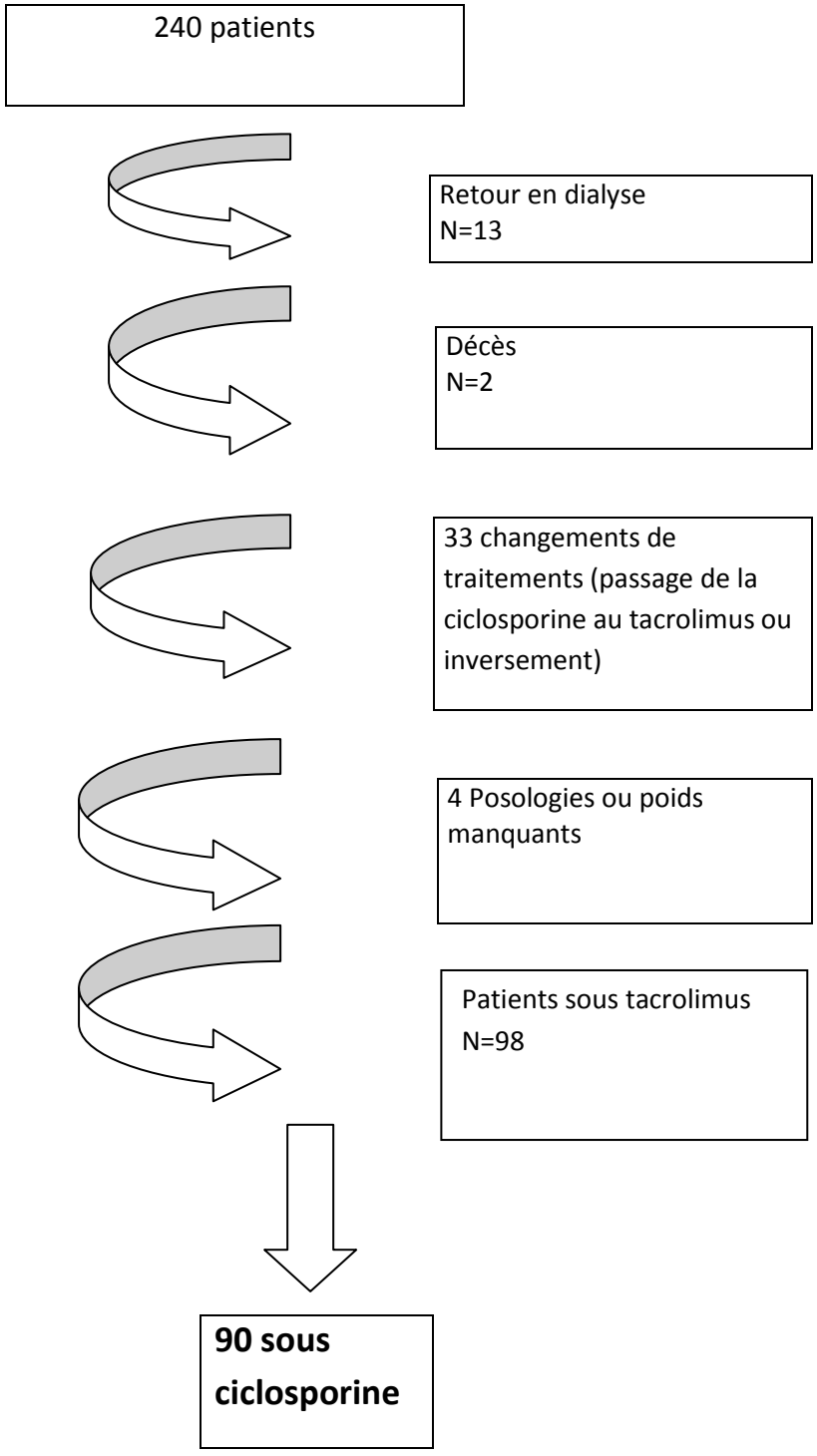
Délai post-greffe	objectif de cicloporinémie
Entre 0-3 mois	T0 : 150-200 ng/ml
	T2 : 800-1200 ng/ml
Entre 3 mois-1 an	T0 : 100-150 ng/ml
	T2 : 600-800 ng/ml
au-delà d'un an	T0 : inférieur à 100 ng/ml
	T2 : ≈ 500 ng/ml

Tableau 4 : Objectif de ciclosporinémie au CHU de Nancy en fonction du délai post-greffe

T0 : ciclosporinémie résiduelle
T2 : ciclosporinémie deux heures après la prise

2/Résultats à trois mois post-transplantation

Le schéma ci-dessous est un organigramme montrant les étapes qui permettent d'aboutir au nombre de patients sous ciclosporine à trois mois post transplantation à partir des 240 patients initiaux.



Le tableau ci-dessous montre la répartition homme/femme en fonction du statut pondéral parmi les 90 patients sous ciclosporine.

		obèses	surpoids	IMC<25	total
ciclosporine	hommes	9	24	26	59
	femmes	5	6	20	31
total		14	30	46	90

Tableau 5 : Ratio hommes/femmes en fonction de l'IMC à M3

Le tableau ci-dessous montre les résultats à trois mois post-transplant des posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse et dans le groupe normal-surpoids : (La posologie en mg / kg est régulièrement adaptée en fonction des concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine)

	Normal ou surpoids			obèse			total		
	N=76 (84,4%)			N= 14 (15,6%)			N= 90		
	N	PM	E T	N	PM	E T	N	PM	E T
csa mgkg suivi	76	3,3	0,9	14	2,5	0,5	90	3,2	0,9

Tableau 6 : Posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse, dans le groupe normal-surpoids à trois mois post transplant

ET : écart-type
N : nombre
PM : posologie moyenne
Csa mgkg : posologie de ciclosporine en mg/kg

On observe une différence significative des moyennes de posologies de ciclosporine ($p<0.001$) entre les deux groupes de 0.7 (IC à 95% : [0.4;1.1]) (N=90). La posologie moyenne de ciclosporine est significativement plus faible chez les patients obèses par rapport aux non obèses à 3 mois de la transplantation.

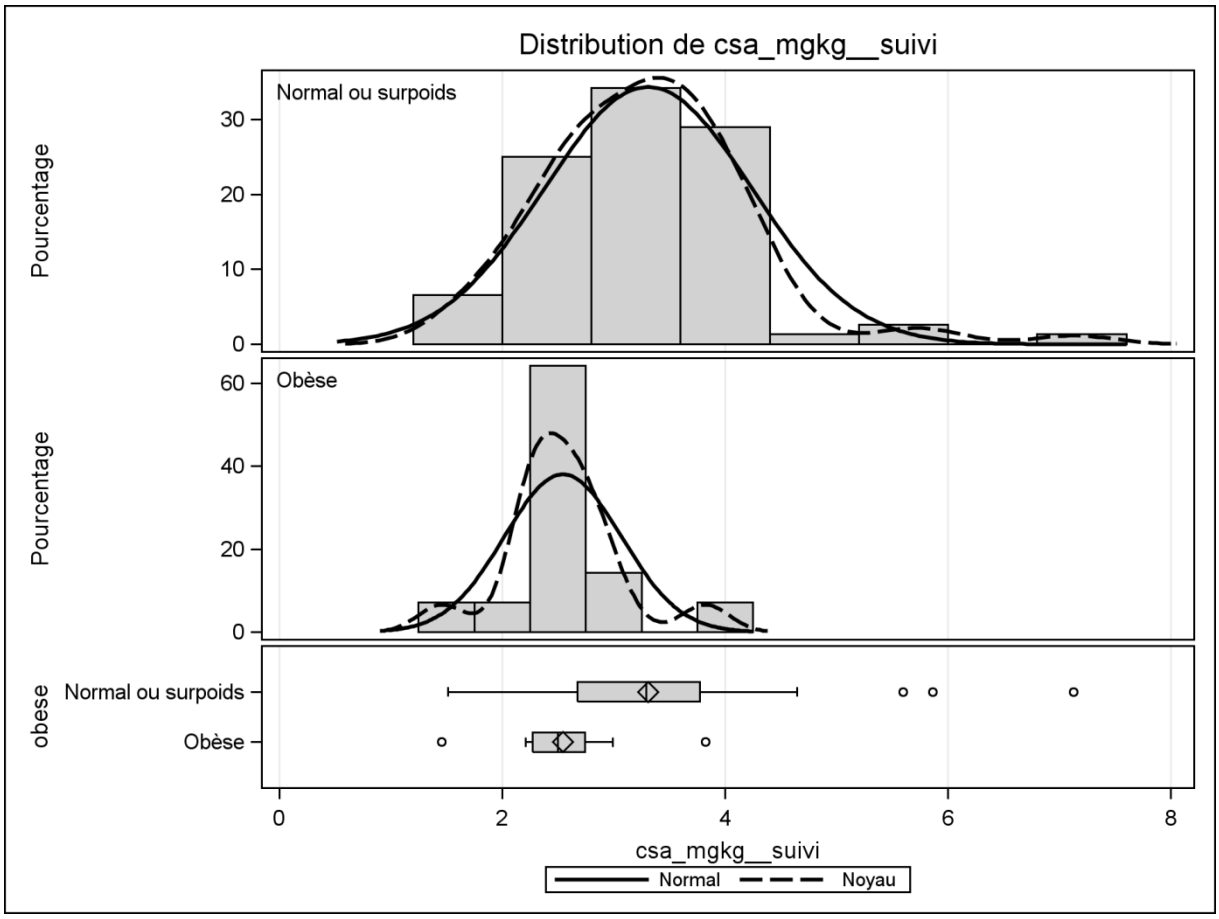
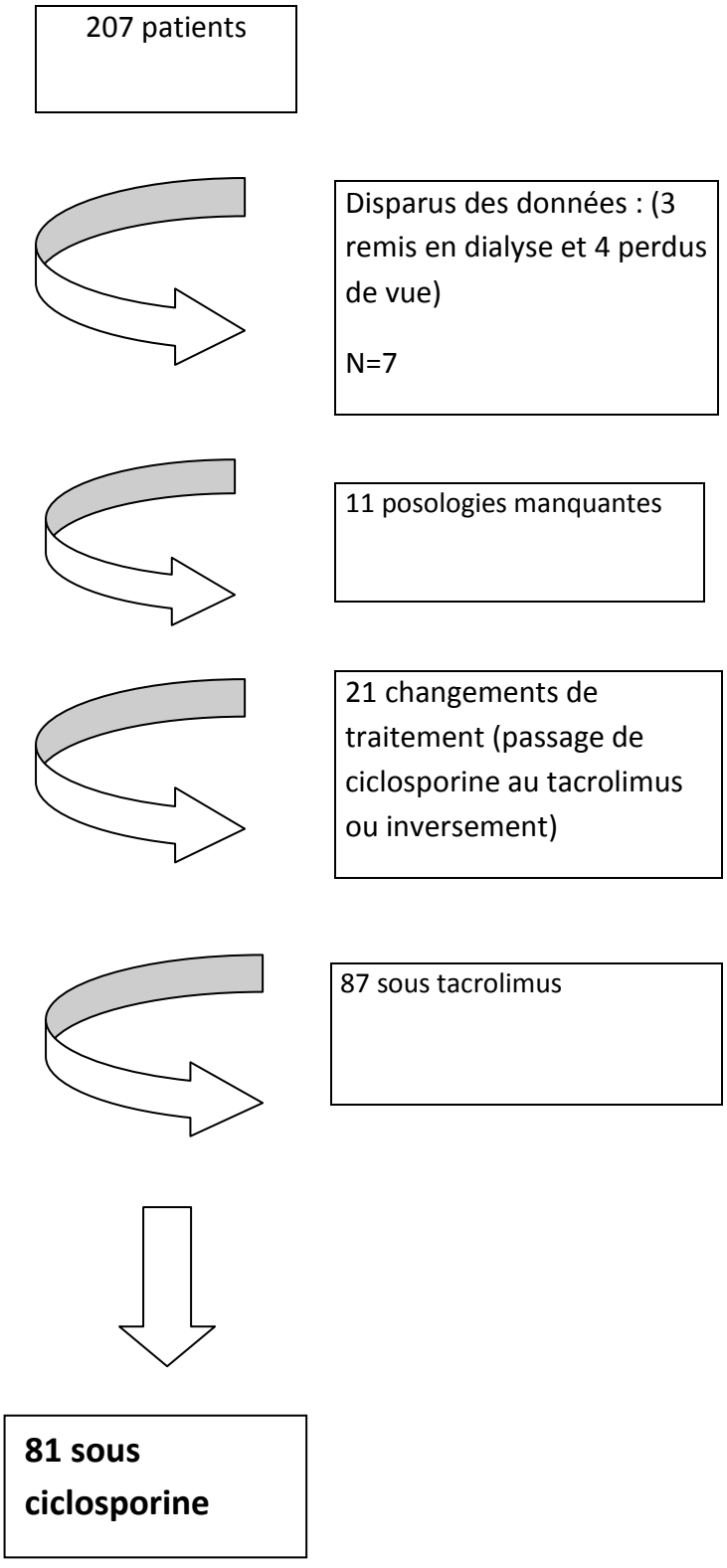


Figure 12 : Distribution de la posologie de csa en mg/kg à trois mois post tranplantation dans un échantillon de patients de poids normal/surpoids et un échantillon de patients obèse

Le tracé « normal » correspond à la distribution (ou densité de statistiques) que l'on devrait avoir si la distribution des valeurs de csa en mg/kg était gaussienne (définie à partir des moyennes et des écart-types observés). Le tracé « noyau » correspond à l'estimation de la densité de csa selon les valeurs de l'échantillon. Si la distribution de csa est gaussienne ou « normale », on devrait obtenir les mêmes courbes.

3/Résultats à six mois post-tranplantation

Le schéma ci-dessous est un organigramme montrant les étapes qui permettent d'aboutir au nombre de patients sous ciclosporine à six mois post transplantation.



Le tableau ci-dessous montre la répartition homme/femme en fonction du statut pondéral parmi les 81 patients sous ciclosporine.

		obèses	surpoids	IMC<25	total
ciclosporine	hommes	10	21	26	57
	femmes	4	8	12	24
total		14	29	38	81

Tableau 7 : Ratio hommes/femmes en fonction de l'IMC à M6

Le tableau ci-dessous montre les résultats à six mois post-transplant des posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse et dans le groupe normal-surpoids.

	Normal ou surpoids			obèse			total		
	N=67 (82,7%)			N= 14 (17,3%)			N= 81		
	N	PM	E T	N	PM	E T	N	PM	E T
csa mgkg suivi	67	3,0	0,8	14	2,4	0,3	81	2,9	0,7

Tableau 8 : Posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse, dans le groupe normal-surpoids à six mois post transplant

E T : écart-type
PM : posologie moyenne
N : nombre
Csa mg/kg : posologie de ciclosporine en mg/kg

On observe une différence significative des moyennes des posologies de ciclosporine ($p<0.001$) entre les deux groupes de 0.6 (IC à 95% : [0.3;0.8]) (N=81). La posologie moyenne de ciclosporine est significativement plus faible chez les patients obèses par rapport aux non obèses à 6 mois de la transplantation.

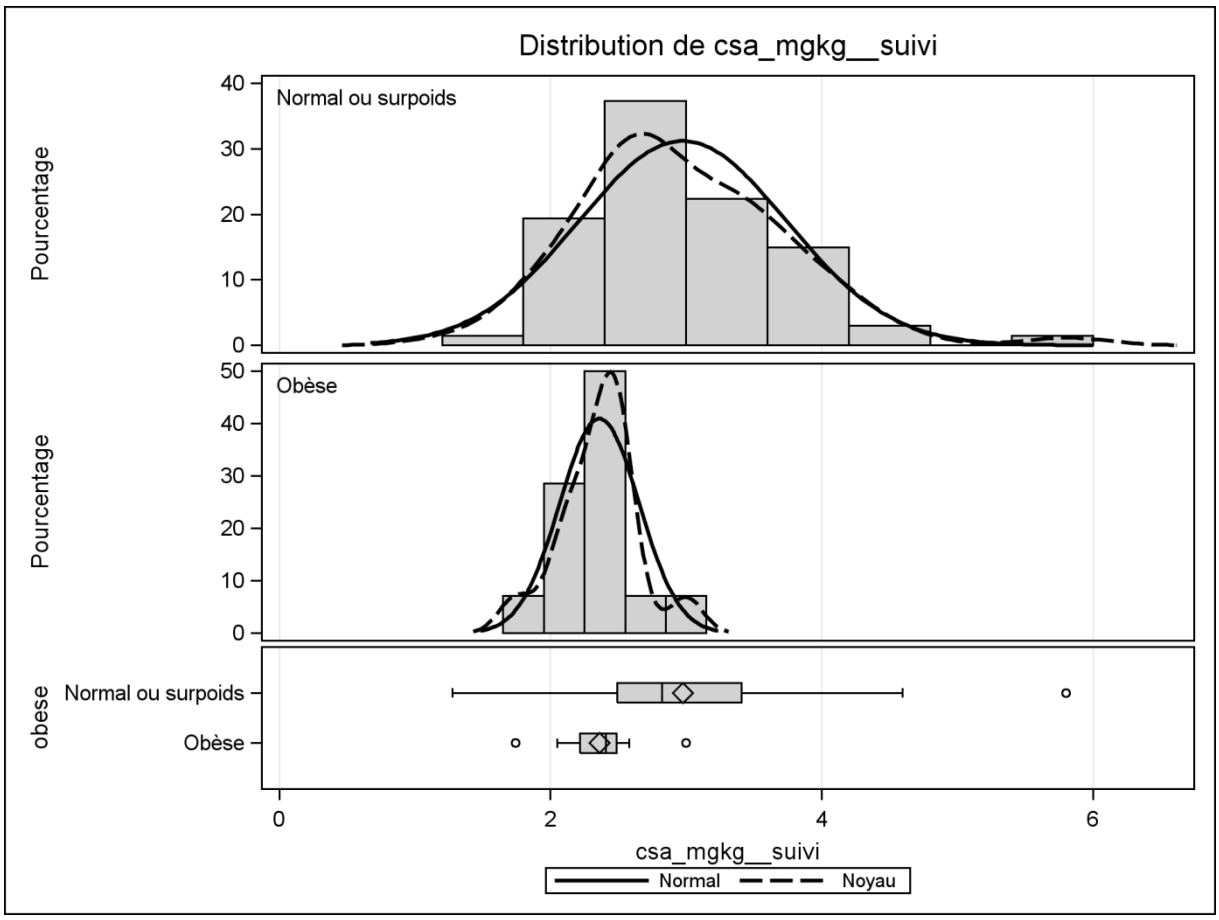


Figure 13 : Distribution de la posologie de csa en mg/kg à six mois post tranplantation dans un échantillon de patients de poids normal/surpoids et un échantillon de patients obèses

F/DISCUSSION

Dans la littérature, très peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de la ciclosporine chez le patient obèse, y compris après sollicitation du service bibliographie du laboratoire Novartis qui commercialise le Néoral®.

D'une manière générale pour tout patient transplanté de novo, la posologie de la ciclosporine est calculée d'après le poids réel du patient et s'exprime en mg/kg. Dans les schémas thérapeutiques actuels, l'évolution est plutôt celle qui consiste à réaliser une épargne en anticalcineurine. On peut successivement citer l'étude Référence publiée en 2006 [37] où la posologie en ciclosporine est divisée par deux chez des patients transplantés rénaux depuis plus d'un an sous couvert de mycophénolate mofétil à pleine dose avec de très bons résultats en matière d'évolution de la fonction rénale. Plus tard, d'autres équipes proposent de stopper totalement à trois mois la ciclosporine chez les patients à faible risque immunologique. [38]. Les études de conversion de la ciclosporine vers les inhibiteurs de la mTOR sont réalisées de plus en plus précocément après la greffe [50]. Dans certains cas, sont mêmes proposés des schémas sans anticalcineurine [48], [49].

La conclusion des trois études [33], [34], [35], citées plus haut est à l'opposé de notre hypothèse de travail et des pratiques actuelles en suggèrant l'utilisation de doses massives initiales de ciclosporine chez les patients obèses. Néanmoins, ces études suggérent que la posologie de la ciclosporine en fonction du poids corporel réel n'est pas optimale ; celle-ci ayant par ailleurs été réalisée avec la ciclosporine sous sa forme Sandimmun®. Il faut noter que la molécule administrée depuis ces publications a changé, d'où l'intérêt notre étude. Notre étude est originale compte tenu de l'absence de données sur l'utilisation de la ciclosporine en microémulsion chez le patient obèse. Dans la pratique au service de néphrologie du CHU de Nancy, la posologie initiale de Néoral® se fait également en fonction du poids réel du patient, mais la posologie utilisée est de 6mg/kg/jour en deux prises pour tous (contre 14mg/kg selon les publications [33], [34], [35]). La concentration résiduelle cible de la ciclosporine visée par les néphrologues nancéiens doit se situer dans une fourchette thérapeutique comprise entre 150 et 200 ng/ml dans le sang total et au cours des trois premiers mois, ce qui correspond aux fourchettes basses des cibles habituellement utilisées dans les essais thérapeutiques.

Les résultats obtenus confortent notre hypothèse de départ. En effet, on observe une réduction significativement plus importante de la posologie par kg de ciclosporine ajustée en fonction des résultats de ciclosporinémie chez les patients obèses à trois et six mois post-transplantation par rapport aux patients non obèses. Celle-ci passe en effet de 6mg/kg à 2,5 (± 0,5) à trois mois puis 2,4 (± 0,3) mg/kg à six mois chez le patient obèse contre 3,3 (±0,9) à trois mois puis 3,0 (±0,8) à six mois chez le patient non obèse. Dans la mesure où l'adaptation posologique se fait en fonction des taux sanguins observés, cela signifie que les posologies initiales administrées chez l'obèse sont probablement trop importantes, entrainant des taux sanguins de ciclosporine trop élevés.

Toutefois, dans la base de données DIVAT, nous ne disposons pas du recueil des données de ciclosporinémies. Néanmoins, les posologies prescrites de ciclosporine dont nous disposons sont le reflet de l'évolution de la ciclosporinémie, l'adaptation des posologies étant la conséquence directe des taux résiduels observés par rapport aux cibles préalablement définies. Les échéances (trois mois et six mois post-transplantation) sont choisies pour des raisons pratiques et stratégiques. Elles n'ont pas été choisies au hasard. En effet, M3 correspond à la phase de fin de la période à haut risque de rejet et le moment où est déterminée l'orientation du traitement à long terme. Dans plusieurs essais randomisés, le traitement est déterminé en fonction de la situation clinique, biologique et éventuellement anatomopathologique à cette date [38].

Nos observations ouvrent d'autres perspectives de travaux. En effet, contrairement à ce que l'on pouvait penser au départ il y a autant de patients obèses sous tacrolimus que sous ciclosporine. On peut donc envisager de réaliser la même analyse sur le tacrolimus, pour laquelle nous disposons des mêmes données de suivi, et pour laquelle on dispose également de très peu de données bibliographiques.

La diminution des doses observée en pratique et dans les données nous interroge sur la posologie la plus adaptée chez les patients obèses.
La seule façon de déterminer la bonne posologie est de construire un essai prospectif randomisé en utilisant soit :

- le poids réel comme actuellement
- le poids idéal qui représente le poids recommandé en fonction de certaines caractéristiques propres à l'individu : son sexe, sa morphologie, son âge, etc. (selon la formule de Lorentz de 1929) [53]
- la surface corporelle (selon la formule de Boyd qui est la formule la plus précise pour calculer la surface corporelle) [53]
- le rapport tour de taille/tour de hanche
- la composition corporelle évaluée par la technique d'impédancemétrie existant dans le service

Par ailleurs le service dispose d'une technique d'évaluation de la composition corporelle par impedancemétrie, très reproductible, et déjà utilisée en dialyse pour l'évaluation du poids sec. Celle ci est par ailleurs très simple d'utilisation et est réalisée au lit du patient.

Malgré une prévalence de l'obésité de 20% sur la liste d'attente actuelle à Nancy, il faudra envisager plusieurs années pour inclure un nombre suffisant de patients afin de constituer quatre groupes dont les effectifs seraient assez importants pour une analyse statistique pertinente. La première étape consistera donc à déterminer quels groupes doivent être conservés pour concilier faisabilité de l'analyse statistique et intérêt pour la pratique future.

CONCLUSION

L'obésité est un problème de santé publique qui touche aussi la population des transplantés rénaux. A Nancy, la prévalence de patients obèses en transplantation rénale est passée de 6% au début des années 2000 à près de 18% aujourd'hui.

L'obésité en transplantation rénale pose entre autres, des problèmes chirurgicaux, métaboliques, cardiovasculaires. Elle a également des conséquences sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs, en particulier de la ciclosporine. En effet, les résultats de notre étude ont montré que l'évolution des posologies de ciclosporine au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la greffe diminuent plus rapidement et plus fortement chez les patients obèses que les non obèses. Cela signifie que les ciclosporinémies retrouvées chez le patient obèse sont trop élevées et que la posologie actuellement utilisée, qui est la même quel que soit le poids du patient, n'est probablement pas la bonne pour les patients obèses.

Au vu de cette première étude et de ces premiers résultats, l'objectif actuel est de monter un essai contrôlé randomisé afin de rechercher la posologie de ciclosporine la plus adaptée dans cette population pour minimiser les épisodes de surdosage et les risques de toxicité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Obesite_2010_2013.pdf.
2. Hazzan M. Obésité et transplantation rénale. Obésité. 2011, Vol. 6, 1.
3. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. 2003.Am J Kidney Dis 41:480–7.
4. Bénédicte Stengel, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, Michèle Kessler. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. Décembre 200. la presse médicale référence tome 36 n°12.
5. B. Dussol. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 55—59.
6. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf.
7. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/dialyse_peritoneale_chronique_chez_ladulte_-_argumentaire.pdf
8. REIN rapport annuel 2009.
9. FRIMAT, Luc. La prise en charge du patient adulte transplanté rénal. *SOINS.* 2008, 727.
10. www.Renaloo.com.
11. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/06-rein/pdf/rein.pdf.
12. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/02-organes/synthese.htm
13. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/06-rein/synthese.htm
14. Niels F.M. Kok, Willem Weimar, Ian P.J. Alwayn, and Jan N.M. IJzermans. The Current Practice of Live Donor Nephrectomy in Europe. Transplantation. Volume 82, Number 7, October 15, 2006.
15. Philip F. Halloran, M.D., Ph.D. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004;351:2715-29.
16. *VIDAL* . 2011.

17. Nicolaos, S. Burnel, M. Letailleur, C. Hiesse, P. Aubert, A. Pruna. Relais oral de la ciclosporine A en transplantation rénale. journal de pharmacie clinique. 1998, Vol. 17, 3.

18. C. AUGERAUD, N. VIAU, B. HURAULT DE LIGNY, T. LOBBEDEZ, J.-P. RYCKELYNCK, C. OLLIVIER. Conversion thérapeutique Sandimmum/Neoral : suivi en pratique clinique courante de 116 greffés rénaux. journal de pharmacie clinique. 1999, Vol. 18, 2.

19. Christian Noel, Daniel Abramowicz, Dominique Durand, Georges Mourad, Philippe Lang, Michele Kessler, Bernard Charpentier, Guy Touchard, Francois Berthoux, Pierre Merville, Nacera Ouali, Jean-Paul Squifflet, Francois Bayle, Karl Martin Wissing, and Marc Hazzan . Daclizumab *versus* Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol 20: 1385–1392, 2009.

20. K. Soleza, R. B. Colvinb, L. C. Racusenc, M. Haasc, B. Sisa,d, M. Mengeld, P. F. Hallorand,W. Baldwinc, G. Banfie, A. B. Collinsb, F. Cosiof, D. S. R. Davidg, C. Drachenbergh, G. Einecked, A. B. Fogoi, I. W. Gibsonj, D. Glotzk, S. S. Iskandarl, E. Krausm, E. Lerutn, R. B. Mannono, M. Mihatschp, B. J. Nankivellq, V. Nickeleitr, J. C. Papadimitriouh, P. Randhawas, H. Regelet, K. Renaudinu, I. Robertsv, D. Seronw, R. N. Smithb and M. Valentex. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. American Journal of Transplantation 2008; 8: 753–760Blackwell Munksgaard.

21. Bourry, Stéphanie. «Pneumocystose chez le transplanté rénal : quels patients et quel mode de contaminantion?» octobre 2011.

22. Arnaud Basdevant. L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. Comptes rendus Biologies. 2006, Vol. 329, 8.

23. A. Basdevant. Obésité : épidémiologie et santé publique. Annales d'endocrinologie. 2000, Vol. 61, SUP 1.

24. B.Guy-Grand. De l'obésité aux obésités : des concepts aux pratiques. Annales d'endocrinologie. 2003, Vol. 64, 5-C2.

25. Marie-Aline Charles.Obésité : que nous dit l'épidémiologie? Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2011, Vol. 46, 4.

26. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/

27. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin J. Oneyear posttransplant weight gain is a risk factor for graft loss. Am J Transplant(2005) 5:2922–8.

28. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. Am J Kidney (2001) Dis 38:349–53.

29. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. Am J Kidney (2010) Dis 56:143–56.

30. O. Imhoff, S.Caillard, B. Moulin. Le receveur limite existe-t-il encore des freins à l'inscription des patients sur liste d'attente de transplantation rénale? Néphrologie et thérapeutique. 2007, Vol. 3.

31. Boulamery-Velly, Simon, Bruguerolle. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. Réanimation. 2006, 15.

32. M Ladrière, Y Foucher, C Legendre, N Kamar, V Garrigue, E Morélon, M Kessler,JP Soulillou and M Giral. The Western Europe Cohort Of Kidney Transplanted Recipients - The DIVAT Network.

33. Yee, Lennon, Gmur, Cheney, Oeser, Deeg. Effect of obesity on cyclosporine disposition. Transplantation. 1988, Vol. 3, 45.

34. Flechner, Kolbeinsson, Lum, Tam, Moran. The effect of obesity on cyclosporine pharmacokinetics in uremic patients. Transplantation proceedings. 1989, Vol. 1, 21.

35. Flechner, Kolbeinsson, Tam, Lum. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. Transplantation. 1989, Vol. 5, 47.

36. Colombo D, Egan CG. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Oct-Dec; 23(4):1177-83.

37. L. Frimat, E. Cassuto-Viguierb, B. Charpentierc, C. Noel, F. Provot, L. Rostainge, D. Glotzf, J. D. Sraerg, B. Bourbigoth, B. Moulini, P. Langj, D. Duclouxk, C. Pouteil-Noblel, S. Girardot-Seguinm and M. Kessler. Impact of Cyclosporine Reduction With MMF: A Randomized Trial in Chronic Allograft Dysfunction.The 'Reference' Study.American Journal of Transplantation 2006; 6: 2725–2734.

38. Marc Hazzan, Myriam Labalette, Marie Christine Copin, Francois Glowacki, Francois Provot, Francois-Rene Pruv, and Christian Noel. Predictive Factors of Acute Rejection after Early Cyclosporine Withdrawal in Renal Transplant Recipients Who Receive Mycophenolate Mofetil: Results from a Prospective,Randomized Trial.Departments of Nephrology, Immunology, Pathology, and Surgery and Transplant Unit, Regional Hospital of Lille,Lille, France.

39. Magali Giral, Yohann Foucher, Georges Karam, Yann Labrune, Michelle Kessler, Bruno Hurault de Ligny, Mathias Buchler, Francois Bayle, Carole Meyer,Nathalie Trehet, Pascal Daguin, Karine Renaudin, Anne Moreau, and Jean Paul Soulillou. Kidney and Recipient Weight Incompatibility Reduces Long-Term Graft Survival. J Am Soc Nephrol (2010) 21 : 1022-1029.

40. Song DK, Zhao J, Zhang LR. TPMT genotype and its clinical implication in renal transplant recipients with azathioprine treatment. Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2006; 31: 627 – 635.

41. Vannaprasaht S, Angsuthum S, Avihingsanon Y, Sirivongs D, Pongskul C, Makarawate P, Praditpornsilpa K, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W. Impact of the heterozygous TPMT*1/*3C genotype on azathioprine induced myelosuppression in kidney transplant recipients in Thailand. Clinical therapeutics 2009; 31 (7): 1524 – 1533.

42. HAS. Recommandations pour le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation rénale. Novembre 2007.

43. C. Couet, D. Jacobi, F. Maillot. Obésité de l'adulte. Nutrition clinique pratique 2011, Pages 167-182.

44. A. Didier, C. Mailhol. Asthme, alimentation et obésité. Revue française d'allergologie 51 (2011) 126–129.

45. Cheymol G. Clinical pharmacokineticss of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet 1993;25:103-14.

46. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? Br J Clin Pharmacol 2004;58:119-33.

47. Aalten J, Christiaans MH, de Fijter H, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. Transpl Int (2006) 19:901–7.

48. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). Am J Transplant 2010; 10: 535–546.

49. Dantal et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. Transplant International Volume 23, Issue 11, pages 1084–1093, November 2010.

50. Lebranchu et al. Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. American Journal of Transplantation 2009; 9: 1115–1123.

51. Levey et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003 ; 139 :137-147

52. Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Annals of Internal Medicine 2009;150(9):604-613.

53. http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/surface_corporelle_ccreatinine_eau_poids.html

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des greffes en France en 2010 25

Figure 2 : Greffes d'organes : évolution 2005-2010 25

Figure 3 : Evolution de l'activité de greffe rénale depuis 1988 selon le type de donneur 27

Figure 4 : Transplantation rénale à Nancy : 2001-2010 28

Figure 5 : Liste d'attente de greffe rénale à Nancy : 2003-2010 29

Figure 6 : Rejet hyperaigu d'un rein 31

Figure 7 : Mécanisme du rejet aigu cellulaire 32

Figure 8 : Site d'action des immunosuppresseurs au cours de la réponse immune 44

Figure 9 : Evolution de la prévalence de l'obésité à partir d'études nationales dans une sélection de pays européens et aux Etats-Unis 49

Figure 10 : Fréquence croissante de l'obésité chez les receveurs de greffe de rein entre 1998 et 2007 à Nancy 50

Figure 11 : Evolution de l'obésité chez les receveurs entre 2005 et 2010 à Nancy 51

Figure 12 : Distribution de la posologie de csa en mg/kg à trois mois post tranplantation dans un échantillon de patients de poids normal/surpoids et un échantillon de patients obèse ... 65

Figure 13 : Distribution de la posologie de csa en mg/kg à six mois post tranplantation dans un échantillon de patients de poids normal/surpoids et un échantillon de patients obèses . 68

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale 21

Tableau 2 : Schémas d'immunosuppression utilisés dans le service de néphrologie du CHU de Brabois de Nancy 46

Tableau 3 : Classification des obésités 47

Tableau 4 : Objectif de ciclosporinémie au CHU de Nancy en fonction du délai post-greffe .. 62

Tableau 5 : Ratio hommes/femmes en fonction de l'IMC à M3 64

Tableau 6 : Posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse, dans le groupe normal-surpoids à trois mois post transplant 64

Tableau 7 : Ratio hommes/femmes en fonction de l'IMC à M6 67

Tableau 8 : Posologies moyennes de ciclosporine dans le groupe obèse, dans le groupe normal-surpoids à six mois post transplant 67

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 14 juin 2012 à 17 h 00

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : BAL Claire

Sujet :
Utilisation de la ciclosporine chez le transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est-elle adaptée ?

Jury :

Président : Mme Emmanuelle BENOIT, Maître de Conférences
Directeur : Mme Nathalie THILLY, Maître de Conférences

Juges : M. Marc LADRIERE, Praticien Hospitalier
Mme Béatrice DEMORE, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 04 mai 2012

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Mme BENOIT Mme THILLY

Vu et approuvé,

Nancy, le 10 MAI 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 15 mai 2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

L'utilisation de la ciclosporine chez le patient transplanté rénal obèse : l'attitude actuelle est-elle adaptée ?

Thèse soutenue le 14 juin 2012

Par Claire BAL

RESUME :

La prévalence de l'obésité chez les candidats à la transplantation rénale est en constante augmentation à l'instar de ce qui est observé dans la population générale.
Chez le patient obèse, la transplantation peut être risquée et de nombreuses complications peuvent survenir.
L'obésité peut modifier la cinétique des immunosuppresseurs.
Dans cet ouvrage, nous avons réalisé une étude sur l'évolution de la posologie de ciclosporine au cours des six premiers mois de greffe, en fonction du statut pondéral des patients. Les résultats ont montré une diminution plus rapide et plus importante de la posologie de ciclosporine chez les patients obèses que chez les non obèses.
Cette étude nous a permis d'évaluer l'utilisation de la ciclosporine chez les transplantés rénaux obèses et de s'interroger sur une meilleure façon de prescrire cette molécule dans cette population.

MOTS CLES : Transplantation rénale, obésité, immunosuppresseurs, ciclosporine, greffés

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame THILLY Nathalie	**Santé publique**	**Expérimentale** □ **Bibliographique** □ **Thème** **3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**