

# **Travail de maîtrise: Coefficient de variation du taux résiduel de tacrolimus 1 an après transplantation pulmonaire: un marqueur d'évolution défavorable à 3 ans ?**

## **1. Sommaire**

2. Index des graphiques .....	1
3. Abstract .....	2
4. Introduction.....	2
4.1 La transplantation pulmonaire.....	2
4.2 Suivi après la transplantation pulmonaire .....	4
4.3 Description de certaines complications de la transplantation pulmonaire .....	4
4.4 Le Tacrolimus .....	7
4.5 La transplantation des organes et la variabilité du taux de tacrolimus .....	10
5. But de l'étude .....	11
6. Méthodologie.....	12
7. Résultats .....	13
7.1 Descriptif.....	13
7.2 Analyse .....	18
8. Discussion .....	22
8.1 Indications à la transplantation pulmonaire.....	22
8.2 Complications majeures de la transplantation pulmonaire.....	22
8.3 Corrélation entre le coefficient de variation du taux de tacrolimus et nos paramètres d'études .....	22
9. Limites de l'étude .....	23
10. Conclusion.....	24
11. Abréviations.....	24
12. Remerciements .....	25
13. Littérature .....	25
14. Annexes .....	30

## **2. Index des graphiques**

Figure 1: Causes de la Tx pulmonaire chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.....	14
Figure 2: Répartition de l'âge des patients au moment de la Tx pulmonaire chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	14
Figure 3: Distribution des CVs des taux de tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	15
Figure 4: Répartition du nombre d'infections traitées dans les 3 premières années chez des patients après transplantation pulmonaire.....	15
Figure 5: Répartition du nombre des rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires 16	
Figure 6: Répartition du score cumulatif de rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires.....	16
Figure 7: Distribution de la clearance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft- Gault ou de Schwartz chez des patients transplantés pulmonaires .....	17
Figure 8: Probabilité de survie sans ReTx conditionnelle à une année selon Kaplan-Meier dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires. La probabilité de survie conditionnelle à une année signifie que les patients décédés durant la première année de la Tx sont exclus de notre étude et de ce graphique).....	18
Figure 9: Corrélation linéaire entre le CV et le taux moyenne du tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	18
Figure 10: Corrélation linéaire entre le CV et la biodisponibilité du tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	19

Figure 11: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le nombre d'infection traités durant les 3 premières années chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	19
Figure 12: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le nombre de rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	20
Figure 13: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le score cumulatif de rejet chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	20
Figure 14: Corrélation linéaire entre le CV du taux de tacrolimus et la clearance de la créatinine à 3 ans de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	21
Figure 15: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le développement de diabète dans les 3 premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	21
Figure 16: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et la survie sans ReTx à 3 ans de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV. ....	22

### **3. Abstract**

**Introduction:** Des multiples études chez des patients après transplantation rénale ou hépatique indiquent des conséquences possibles d'un Coefficient de Variation (CV) du taux de tacrolimus élevé. Cependant, il y a très peu d'études qui se sont intéressées à ce sujet chez les patients transplantés pulmonaires.

**Objectif:** Cette étude recherche une éventuelle corrélation entre un CV du taux de tacrolimus élevé à 1 an de la Transplantation pulmonaire (Tx) et des paramètres de jugement de l'état clinique à 3 ans de la Tx : le nombre d'infections traitées, le nombre et la sévérité de rejets et le développement d'un diabète ainsi que la clearance à la créatinine et la survie sans ReTx à trois ans.

**Méthode:** Tous les données rétrospectives des patients transplantés pulmonaires au CHUV entre 2004 et 2012, à l'exception des patients décédés durant la première année de la Tx ou ceux suivis hors du CHUV, ont été inclus dans l'étude. Les 5 derniers taux sanguin de tacrolimus précédant le bilan annuel ont été répertoriés, ainsi que le nombre d'infections traitées, le nombre et la sévérité de rejets (selon la classification de l'ISHLT), le développement d'un diabète dans les trois premières années de la Tx ainsi que la clearance (estimée par la formule de Cockcroft- Gault ou de Schwartz) et la survie sans ReTx à 3 ans.

**Résultats:** Il s'agit d'un collectif de 51 patients. La médiane du CV du taux de tacrolimus est de 15.6 (%). A trois ans après la Tx on comptabilise une médiane de 10 infections traitées, 1.6 rejets avec un score de sévérité faible et une clearance à 73 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. 10% ont développé un diabète et 13% patients sont décédés sans ReTx (6 décès, 1 ReTx). Notre étude n'a pas montré d'association entre le CV du taux de tacrolimus à 1 an de la transplantation et nos paramètres de jugement de l'état clinique du patient à 3 ans de la Tx pulmonaire, à l'exception d'une survie marginalement inférieure en cas de CV élevé.

**Conclusion:** Le CV du taux sanguin du tacrolimus reste un paramètre d'investigation dont l'application en pratique clinique paraît prématurée en routine.

**Mots clés:** Transplantation pulmonaire, Tacrolimus, CV.

### **4. Introduction**

#### **4.1 La transplantation pulmonaire**

La Tx pulmonaire a sa place en dernier recours dans le stade terminal de certaines maladies pulmonaires chroniques, quand, malgré tous les traitements conventionnels disponibles, la qualité de vie du patient est clairement altérée et son estimation de

survie diminue. Elle permet, selon la pathologie pulmonaire de base, d'améliorer la qualité de vie, par exemple en cas de BPCO, ou d'améliorer la survie pour par exemple des patients atteints de la mucoviscidose, de la fibrose pulmonaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire (1).

Elle est indiquée dans les pathologies suivantes : (pourcentage par rapport à toutes les Tx pulmonaires selon l'ISHLT Registry janvier 1995- juin 2013)

- BPCO (32.6 dont 5.6 avec déficit en  $\alpha$ 1- antitrypsine)
- Maladie pulmonaire interstitielle (24.3)
- Fibrose pulmonaire autre (3.9)
- Mucoviscidose (16.4)
- Bronchiectasies non associées à la mucoviscidose (2.7)
- Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (3.0)
- Maladie cardiaque congénitale (0.8)
- Dysfonction du greffon pulmonaire (2.7) (dont 1.6 due à la bronchiolite oblitérante)
- Sarcoïdose (2.5)
- Connectivite (1.4)
- Lymphangiomeiomyomatose (1.1)
- Cancer (0.1)
- Autre (1.8) (2)

L'ISHLT a établi les critères d'éligibilité suivants pour les receveurs :

- Probabilité de mort > 50% dans les 2 ans à venir sans Tx pulmonaire
- Probabilité de survie > 80% pour les 90 premiers jours après la Tx pulmonaire
- Probabilité de survie > 80 % pour les 5 premiers ans de la Tx en partant du principe que le greffon fonctionne adéquatement (3)

Les contre-indications absolues établies par cette même organisation sont les suivantes: histoire de cancer entre 2 et 5 ans précédant Tx pulmonaire (dépend du type de cancer), dysfonctionnement d'un autre organe vital, athérosclérose ou maladie coronarienne sévère, instabilité médicale aiguë, diathèse hémorragique non corrigeable, infection chronique avec un germe fortement virulent ou résistant, infection active à *Mycobacterium tuberculosis*, déformation majeure du thorax ou de la colonne cervicale, obésité de stade II ou III, troubles psychiatriques ou psychologiques empêchant la coopération adéquate avec les

professionnels de soins ou la thérapie médicale, status fonctionnel fortement limité avec mauvaise chance de réhabilitation, abus ou dépendance aux substances addictogènes(3).

En plus il existe plusieurs contre-indications relatives concernant l'âge, l'état nutritionnel, des opérations du thorax antérieures, la ventilation mécanique, le support vital extracorporel, la présence de certaines infections et certaines maladies (athérosclérose à risque d'ischémie, diabète mellitus, hypertension artérielle, épilepsie, obstruction veineuse centrale, ulcères peptiques, reflux gastro-œsophagien, ostéoporose) (3).

Les patients susceptibles de recevoir un transplant pulmonaire sont référés à un centre de Tx et évalués par une équipe multidisciplinaire qui par la suite déterminera la mise en liste d'attente ou non du patient (4-5).

Le patient transplanté pulmonaire sera mis sous immunosuppresseurs à vie pour éviter des rejets aigus et chroniques de la greffe. Les protocoles varient de centre à centre, mais consistent généralement en une thérapie triple composée d'un inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), d'un agent antiprolifératif (azathioprine, mycophenolate, sirolimus ou everolimus) et des corticostéroïdes (6). L'avantage d'une thérapie consistant en trois médicaments au lieu d'un est l'effet synergique des différents mécanismes d'action en minimisant la toxicité individuelle de chaque médicament (7-8).

#### 4.2 Suivi après la transplantation pulmonaire

Suite à la Tx pulmonaire, le patient sera revu de manière régulière pour faire des tests de fonction pulmonaire, ainsi que des investigations cliniques, radiologiques, chimiques et microbiologique. De cette façon, on peut s'assurer du bon fonctionnement du transplant, ainsi que détecter d'éventuelles complications à un stade précoce (1). Si besoin, on adaptera aussi son immunosuppression (4). La mesure de la fonction pulmonaire quotidienne par le patient lui-même est aussi indiquée, car une détérioration de cette fonction peut indiquer soit un rejet, soit une infection (1).

#### 4.3 Description de certaines complications de la transplantation pulmonaire

##### 4.3.1 Le rejet

Ce terme est utilisé pour parler des dégâts observés au niveau des vaisseaux et des voies aériennes du greffon et secondaires à des réactions alloréactives. On définit comme rejet aigu des infiltrats mononucléaires périvasculaires qui peuvent être accompagnés par des infiltrats sous endothéliaux, une bronchite ou une bronchiolite lymphocytaire. Le rejet chronique se caractérise par une fibrose hyaline irréversible, souvent dense et éosinophile dans les voies aériennes et les vaisseaux. Les rejets du greffon pulmonaire sont classés selon la dernière révision 2007 de la 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection, qui est établi par l'ISHLT. Elle divise les différents types de rejets par grades de sévérité selon l'intensité de l'infiltrat cellulaire et la présence ou l'absence de fibrose (9).

##### Revised Working Formulation for Classification and Grading of Pulmonary Allograft Rejection

- A: rejet aigu: grade 0 = pas de rejet, grade 1 = rejet minime, grade 2 = rejet léger, grade 3 = rejet modéré, grade 4 = rejet sévère

- B : inflammation des voies ariennes : grade 0 = pas d'inflammation, grade 1R = inflammation de bas grade, grade 2R = inflammation de haut grade, grade X = gradation pas possible
- C : rejet chronique des voies aériennes – bronchiolite oblitérante : grade 0 = pas de rejet, grade 1 = rejet présent
- D : rejet chronique des vaisseaux – sclérose vasculaire accéléré du greffon (9)

#### 4.3.1.1 Le rejet aigu

Plus de 90% des patients transplantés pulmonaires présentent dans leur parcours un rejet aigu (5). Ils surviennent surtout dans les premiers 12 ou 24 mois (1,5) avec environ 30% des patients qui font au moins un rejet aigu au cours de la première année de Tx (2,4). Leur survenue à répétition augmente la probabilité de bronchiolite oblitérante, avec un pronostic de survie altéré. Le diagnostic est donc capital et assuré de manière standard par des bronchoscopies de surveillance avec un lavage bronchoalvéolaire et des biopsies transbronchiques. Le traitement standard consiste en l'administration intraveineuse de 500 à 1000mg méthylprednisolone pendant 3 jours (1). Cependant, pas tous les rejets sont traités. En cas de rejet mineur asymptomatique, certains centres renoncent à un traitement. (4-5).

#### 4.3.1.2 Dysfonctionnement chronique du greffon pulmonaire

Ce terme décrit les conditions qui amènent à l'échec d'une greffe à long terme (5,10). Principalement il peut être classé dans les trois sous-groupes suivants: la bronchiolite oblitérante, le dysfonctionnement de l'allogreffe neutrophile réversible et le syndrome restrictif d'allogreffe (4). Les facteurs de risque connus sont : les rejets aigus (5), le dysfonctionnement primaire du greffon, les infections, le reflux gastroœsophagien avec aspiration (10). Un traitement immunosuppresseur sous-dosé, par exemple sur non-adhérence thérapeutique, est également un facteur de risque reconnu (11). Pour l'instant les possibilités de traitement sont limitées (5,10). Environ 40-50% des transplantés pulmonaires développent le syndrome de bronchiolite oblitérante après 5 ans et 60-76% après 10 ans. (1-2) C'est ainsi la raison majeure de mortalité chez les patients qui ont survécu la première année (5).

#### 4.3.2 Les infections

Elles sont la cause principale de mort durant la première année suite à la Tx (1,5,12). Leur prévalence élevée s'explique par l'immunosuppression particulièrement forte dans cette période et des poumons encore fragiles suite à la Tx (13). Par la suite elles restent la deuxième cause de mortalité (12).

Les infections bactériennes sont les plus fréquentes (4-5,12). Durant le premier mois, on craint surtout les pneumonies, particulièrement avec des germes Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi le *Staphylococcus aureus*. Ensuite les patients restent sensibles aux infections bronchiques et pulmonaires communautaires, notamment au *Streptococcus pneumoniae*, et nosocomiales (12). Concernant les virus les plus craints sont les *Herpesviridae* (notamment le CMV (4-5,12), mais aussi HSV-1, HHV- 6, HHV- 7, HHV- 8, VZV (12)) et les virus respiratoires communs (rhinovirus, influenza, virus parainfluenza, virus respiratoire syncytial, adénovirus, ...) (12). Parmi les moisissures, ce sont l'*Aspergillus* spp. et *Candida* spp. qui causent le plus de problèmes (4-5,12).

La majorité des infections se localisent dans les voies respiratoires (1) ou le parenchyme pulmonaire (4-5). Le greffon est particulièrement sensible aux infections à cause de son contact avec l'environnement, le réflexe de toux altéré et la clearance mucociliaire diminuée dans les premières semaines après Tx (1,5). A ces facteurs de risque s'ajoutent un retour lymphatique altéré et les complications d'une éventuelle ventilation mécanique (4).

En plus des complications aiguës, les infections compromettent aussi le succès à long terme. Plusieurs études ont montré une association entre les infections et le dysfonctionnement chronique du greffon (5).

#### 4.3.3 Complications rénales

22.9% des patients présentent une insuffisance rénale à 1 an de la Tx et 54.6% à 5 ans avec 1.7% respectivement 3.0% qui ont besoin de dialyses (2). Ceci est dû à la prise des inhibiteurs de la calcineurine (1), d'autres toxicités médicamenteuses (12), des complications périopératoires (12) ou des maladies concomitantes (1).

#### 4.3.4 Complications cardiovasculaires

Environ 80 % des patients souffrent d'hypertension artérielle 5 ans après la Tx pulmonaire, environ 60% d'hyperlipidémie et environ 40% de diabète mellitus (1-2).

#### 4.3.5 Tumeurs malignes

Les patients transplantés ont un risque augmenté de développement de cancers par rapport à la population générale (12-13). Ceci est dû à l'immunosuppression et la primo-infection par ou la réactivation de certains virus (12). Ainsi, on note le développement de tumeurs malignes chez 15-22 % des patients transplantés pulmonaires dans les 5 premières années de la Tx et 28-40% dans les 10 premières années (1-2). Les plus fréquents sont le syndrome lymphoprolifératif (2,12), les cancers cutanés (2,12), le sarcome de Kaposi et certains types de cancers bronchiques, de la sphère ORL et digestifs (12).

#### 4.3.6 Décès

La survie à long terme reste limitée. Ceci est dû surtout au rejet chronique, pour lequel il n'existe pas de thérapie effective malgré de plus en plus d'immunosuppresseurs disponibles et une meilleure maîtrise de leur pharmacocinétique et -dynamique (13). Selon les données du registre international, la survie est à 88% pour 3 mois, à 80 % pour un an, à 65% pour 3 ans, à 53% pour 5 ans et à 32% pour 10 ans. Il existe cependant des différences selon la pathologie de base, le sexe et l'âge. Ainsi la demi-vie moyenne est de 5.7 années (2). Ceci est significativement inférieur aux survies de 50% à 10 ans pour les Tx du cœur, du foie et du rein (5). Les causes de morts varient selon la période après la Tx. Durant le premier mois, les causes de la mort sont surtout dues à un dysfonctionnement du greffon et des infections non à CMV, et dans une moindre mesure les problèmes techniques périopératoires et des complications cardiovasculaires. Dans le reste de la première année les infections non- CMV causent le plus de mortalité. Par la suite c'est le rejet chronique/ dysfonctionnement chronique du greffon et les infections qui sont les causes majeures de mortalité (2).

#### 4.3.7 Complications et immunosuppresseurs

La morbidité des patientes transplantés pulmonaires est tributaire des immunosuppresseurs, car ces derniers ont un rôle causal pour les infections (13), cancers (13), dégâts rénaux (13), complications cardiovasculaires (12-13).

### 4.4 Le Tacrolimus

#### 4.4.1 Utilisation en transplantation pulmonaire

Le tacrolimus a été introduit en 1997 pour le traitement de maintenance après transplantation rénale (6). Depuis on observe une utilisation préférentielle du tacrolimus au lieu de la cyclosporine A pour toutes les greffes d'organes solides (6-7). Globalement son efficacité concernant la sécurité d'emploi, la survie, le développement des rejets aigus ou chroniques est au moins comparable à la cyclosporine. Certaines études, y compris en transplantation pulmonaire, démontrent un léger avantage sur la survenue d'une dysfonction du greffon (6-8,14).

#### 4.4.2 Mécanisme d'action

Le tacrolimus, anciennement nommé FK506, est un macrolide produit par les bactéries *Streptomyces tsukubaensis* (15). Il lie la protéine cytoplasmique FKBP12 (FK-binding protein 12) dans les lymphocytes T. Ce complexe se lie à la calcineurine et l'inhibe. Ceci conduit à l'inhibition de la synthèse de l'IL 2 et l'inhibition de la prolifération cellulaire de la cellule T induit par l'IL 2. Ainsi, le tacrolimus supprime la réponse immunitaire humorale et cellulaire, induit une déplétion des cellules T et affaiblit la réaction immunitaire cellulaire (15-16).

#### 4.4.3 Effets secondaires

Les effets secondaires sont notamment la néphrotoxicité, la neurotoxicité, la genèse de diabète, des altérations gastro-intestinales (diarrhée, constipation, nausée, anorexie), des infections, l'hypertension, des altérations des lipides sériques et des lipoprotéines, des cancers (particulièrement des lymphomes), l'hyperkaliémie et l'hypomagnésémie. Les cinq premiers effets secondaires sont dose-dépendants (17).

#### 4.4.4 Pharmacocinétique et variabilité du taux sanguin du tacrolimus

La biodisponibilité du tacrolimus est faible et variable. Sa moyenne se trouve à environ 25%, mais peut varier de 5 à environ 90 % selon les études (17-21). Ceci est causé par un métabolisme pré-systémique et hépatique fort et variable, un transport par des pompes d'efflux dans les intestins et le foie, une solubilité aqueuse faible et des possibles altérations dans la mobilité des intestins (17,19).

En outre la pharmacocinétique du tacrolimus est affectée par de nombreux facteurs. Ceux-ci sont l'intervalle temporel entre la prise du médicament et de la nourriture (17-19), la teneur en graisse des aliments (17-19,22), l'heure du jour (18-19), certaines caractéristiques ou pathologies de l'individu (la fonction hépatique (17,19), la motilité et les sécrétions du tractus gastro-intestinal (19), le diabète (17), la mucoviscidose (17,19), l'hépatite C (17), les diarrhées (17-19), l'hématocrite (17) et la concentration sanguine d'albumine (17)), la prise concomitante de nombreux médicaments (17-19,21, 23-24), le temps passé depuis la Tx (17),

l'âge (particulièrement l'âge pédiatrique) (17,19), l'ethnie (17) et la génétique (particulièrement certaines polymorphismes des gènes des cytochromes P450, pour les P-glycoprotéines intestinales, les données sont contradictoires) (17-18,21,23-24). La pharmacocinétique est ainsi peu prédictible et bien susceptible de changer avec le temps (19).

Ainsi, la corrélation entre la dose administrée et la concentration sanguine est faible et ne peut pas prédire l'exposition systémique (19). On parle d'une forte variabilité inter- et intrapersonnelle, c'est-à-dire une forte variabilité des taux sanguins entre les différents patients transplantés et entre les taux mesures chez le même patient à différents temps. Chez certaines patients la variabilité intrapersonnelle est quasi inexistante alors que d'autres montrent des taux sanguins fortement fluctuants malgré une posologie stable. Cette variabilité peut en plus être accentuée par la non-observance, la méthode d'analyse sanguine et l'utilisation de génériques (18).

#### 4.4.5 Variabilité du taux de tacrolimus en cas d'administration concomitante de voriconazole (Vfend)

Le Vfend (voriconazole) augmente la concentration maximale de tacrolimus de 117% et l'AUC<sub>T</sub> de 221%. A l'introduction du voriconazole chez un patient sous tacrolimus, il est ainsi nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus à un tiers de la dose initiale. A l'arrêt du voriconazole il faut surveiller précisément les taux de tacrolimus et les adapter pour revenir à la posologie initiale (25).

#### 4.4.6 Pharmacodynamique

En plus d'une variabilité élevée du taux sanguin, le tacrolimus a une marge thérapeutique étroite et des effets indésirables significatifs (18-21,24). On peut ainsi bien s'imaginer que les transplantés sont à risque de rejets en cas d'un taux trop bas et de toxicité en cas d'un taux trop haut (18,21,24,26). De multiples études, majoritairement chez des transplantés rénaux et hépatiques ont examiné les liens entre la concentration du tacrolimus et l'occurrence des rejets ou d'une toxicité :

Les données concernant un lien possible entre des dosages bas de tacrolimus et le développement des rejets sont contradictoires. Plusieurs études ont montré une association entre des concentrations basses et la survenu des rejets alors que d'autres n'ont pas trouvé une telle association (17,20,23-24). Il est possible que les concentrations sanguines ou plasmatiques du tacrolimus ne sont pas prédictives de rejets, et qu'il faut plutôt tenir compte de la concentration intracellulaire du tacrolimus dans les lymphocytes ou le greffon (17). Il existe ainsi une étude en transplantation hépatique qui montre des concentrations de tacrolimus significativement plus haute dans le tissu hépatique pour les patients sans rejet que chez ceux avec rejet (27).

La corrélation entre la concentration plasmatique de tacrolimus et sa toxicité semble plus nette. Plusieurs études témoignent d'une néphrotoxicité (17,23-24), d'une neurotoxicité (17,23), d'un développement de diabète (17,23), de troubles gastro-intestinaux (17), de cancers lymphoprolifératifs (17), d'hypertension (23) ou d'infections (17) plus fréquents ou plus sévères à des concentrations élevées de tacrolimus. Certains travaux démontrent aussi une diminution de ces effets par une baisse de la posologie (17).



Pourtant il reste difficile de quantifier la toxicité en raison des différences dans les projets d'étude, les définitions de la toxicité, le diagnostic et l'enregistrement des effets secondaires, la co-médication, la durée de suivi et les populations d'étude (23). Staatz et al., Kahan et al. et Wallemacq et al. soulignent qu'il en faut encore plus d'évidence (17,20,23).

#### 4.4.7 Le monitoring thérapeutique du tacrolimus

La biodisponibilité faible et variable avec une pharmacocinétique aussi variable ainsi que la marge thérapeutique étroite avec des évidences pour des effets secondaires en cas des valeurs en dehors de cette marge justifient le monitoring du taux sanguin du tacrolimus (18-20,23-24).

Suite à des taux visés relativement élevés dans les premières semaines de la Tx, on souhaite en suite une concentration sanguine de 5-15 ng/ml ou 10-15ng/ml selon les différents auteurs (6,17,22,28). Cependant les évidences prouvant l'utilité du monitoring thérapeutique dans la Tx pulmonaire manquent. La pharmacocinétique risque d'être différent chez des patients transplantés pulmonaires. On y trouve par exemple une fréquence élevée de parésie gastrique, ce qui risque d'affecter l'absorption du tacrolimus. On est aussi confronté à une immunosuppression généralement particulièrement haute. Ceci est expliqué par une teneur haute en tissu lymphoïde du poumon, c'est-à-dire une allogénicité haute, et le contact direct avec l'environnement avec l'entrée de beaucoup des agents immunogènes. Les transplantés pulmonaires sont donc encore plus à risque d'une toxicité du aux immunosuppresseurs. On observe une morbidité et mortalité plus marquée chez les transplantés pulmonaires par rapport aux autres (19,29).

Ainsi le choix du protocole immunosuppresseur individuellement prescrit ne se base pas seulement sur la concentration sanguine, mais aussi sur les résultats des biopsies (28) et des caractéristiques individuelles concernant les rejet (6,28), la toxicité (17,28), les infections (6,28), les co-médications (23-24,26), le temps depuis la Tx (6,24,26), l'hématocrite (24) et la génétique(23-24), ainsi que des caractéristiques du donneur et du receveur (âge(23-24), la composition et la taille corporelle (23), le nombre de mismatches HLA (24), ethnie (24), fonction du greffon (24,28), fonction hépatique (23-24,26), et rénale (23,26)).

Malgré le monitoring thérapeutique du tacrolimus, on est encore confronté à des patients qui subissent de la toxicité à des concentrations du tacrolimus dans la fenêtre thérapeutique et à des patients qui font un rejet à des concentrations thérapeutiques ou sus- thérapeutiques (21). Cependant une incidence généralement moindre toxicité indique que le monitoring des concentrations du tacrolimus est justifié (23). Mais il faut encore plus d'information pour mieux définir la marge thérapeutique (17,19).

#### 4.4.8 Méthodes statistiques pour la quantification de la variabilité intraindividuelle

On utilise soit la variance (qui montre comment les valeurs sont distribuées autour de la moyenne en calculant le carré de la déviation standard), soit le coefficient de variation (qui évalue le degré de dispersion des valeurs en calculant le rapport de la

déviations standard sur la moyenne), soit la moyenne de la déviation absolue pour exprimer la variabilité. L'instauration du traitement en post-opératoire immédiat est sous l'influence des nombreuses co-médications, de troubles fréquents de l'absorption digestive et de biodisponibilité en général. Pour cette raison, la plupart des études sur la variabilité des taux de tacrolimus prennent seulement en compte des valeurs obtenues plus tard, plus stables lors du suivi ambulatoire (18).

#### 4.5 La transplantation des organes et la variabilité du taux de tacrolimus

##### 4.5.1 Transplantation pulmonaire et variabilité du taux de tacrolimus

Il n'existe que peu d'évidence sur les possibles conséquences à long terme d'une variabilité haute du taux de tacrolimus dans la Tx pulmonaire. Chiang C.Y. et al. ont montré un risque accru de rejets aigus précoces chez des patients avec une haute variabilité du taux de tacrolimus estimée par la déviation standard. Ils ont aussi noté un pourcentage plus élevé de patients avec la mucoviscidose dans la groupe avec des déviations standards plus hautes et suggéré le rôle d'une absorption faible dans la variabilité du tacrolimus (30). Une étude rétrospective menée par Gallagher H.M. et al. montre une association entre le développement d'une dysfonction chronique du greffon et une moyenne basse du taux de tacrolimus ainsi que sa déviation standard haute pour des valeurs mesurées entre 6 à 12 mois de la Tx. Dans le même intervalle de temps ils ont aussi pu montrer une association entre une déviation standard haute du taux de tacrolimus et le taux de décès. Ils suggèrent plus des rejets immunomédiés, plus de toxicité et plus d'infections pour les patients avec une haute fluctuation du taux de tacrolimus. L'étude n'a par contre trouvé aucune association entre la déviation standard du taux de tacrolimus et la survenue des rejets aigus ou le diagnostic principal responsable de la Tx (11). Dans une autre étude rétrospective chez des enfants transplantés pulmonaires, cardiaques, hépatiques et rénales Pollock- BarZiv et al. ont démontré qu'une moyenne plus basse du taux et une déviation standard du taux de tacrolimus plus élevée dans les derniers six mois sont associés à une risque supérieur de rejets aigus tardifs (défini comme survenu 6 mois ou plus après la Tx). Ils ont aussi constaté que chaque rejet aigu tardif en plus était corrélé à une augmentation de la variabilité du taux de tacrolimus dans la groupe des rejets (31).

Dans une étude sur l'effet de la concentration de la cyclosporine A sur le risque des rejets à court terme chez les Tx cardiopulmonaires, les investigateurs ont trouvé un risque plus élevé de rejets en présence d'un coefficient de variation de la dose et de la concentration de la cyclosporine A élevés. Les auteurs citent par contre une autre étude qui montre que les médecins ont tendance à augmenter les doses des immunosuppresseurs chez des patients qu'ils suspectent de faire un rejet et remettent ainsi en question la relation causale entre le coefficient de variation de la dose et la survenue des rejets (32).

##### 4.5.2 Transplantation rénale et variabilité du taux de tacrolimus

On y trouve plus d'évidence sur les effets possibles d'une variabilité haut du taux sanguin du tacrolimus. Plusieurs études montrent une association entre la perte du greffon rénal et une variabilité du taux de tacrolimus haute (33-38). En plus on trouve plusieurs articles qui démontrent une relation entre une variabilité haute et la survenue d'une atteinte de la fonction rénale, définie comme

glomérulopathie, augmentation de la créatinine plasmatique ou diminution de la filtration glomérulaire (33-34,36-37,39). Plusieurs études ont montré l'association entre une variabilité haute et la survenue des rejets aigus (33-34,40-42). Cependant il existe aussi 3 études qui n'ont pas trouvé une telle corrélation (37,39,43). Böttiger et al. ont démontré une association entre les infections et une variabilité haute du taux(39). Une autre étude a retrouvé une corrélation avec l'apparition de DSA *de novo* (37). Concernant la survie, il existe une étude qui montre une association avec le décès en présence d'un greffon fonctionnel (34), alors qu'un autre travail ne relate aucune corrélation entre la survie et la variabilité du taux (38). Pour des patients sous Cyclosporine A Kahan et al. ont trouvé une association entre une variabilité haute et la survenue des rejets chronique sans différence du taux moyen entre les 2 groupes (44).

#### 4.5.3 Transplantation hépatique et variabilité du taux de tacrolimus

Il existe également plusieurs études qui témoignent d'une relation entre une variabilité du taux de tacrolimus haute et des épisodes de rejets (45-48). Concernant la perte du greffon, il existe une étude qui démontre son association avec une variabilité haute du taux de tacrolimus pour les mois 6- 18 après la Tx (49).

#### 4.5.4 Transplantation cardiaque et variabilité du taux de tacrolimus

On y trouve deux articles qui témoignent d'un lien entre une variabilité haute de la cyclosporine A et la survenue des épisodes de rejets chez des enfants transplantés cardiaques (50-51). Une de ces deux études a en plus trouvé une association avec des rejets récurrents et un risque plus élevé de mortalité. Le décès était dû à des rejets aigus prouvés à l'autopsie pour tous les trois patients (50).

### **5. But de l'étude**

Un patient avec une grande variabilité du taux de tacrolimus est susceptible de présenter un intervalle de temps cumulatif conséquent de concentration sanguine du tacrolimus hors de la fenêtre thérapeutique. En tenant compte de la raison de l'administration du tacrolimus, de ses effets secondaires et des quelques évidences sur le lien entre ses effets et sa concentration, chez le sujet avec une variabilité forte on peut faire l'hypothèse d'un résultat de la Tx inférieur qu'en présence de taux plus stables. En particulier on peut s'attendre à des infections accentuées et des effets secondaires plus fréquents en cas de sur-immunosuppression et à des rejets majorés en cas de sous-immunosuppression ainsi que leurs conséquences à long terme pour le fonctionnement du greffon et la survie du patient transplanté.

Jusqu'à présent il n'y a que peu d'études qui se sont intéressées à l'effet potentiel d'une grande variabilité du tacrolimus dans la Tx pulmonaire, des résultats de telles études chez les transplantés rénaux et hépatiques laissent par contre suggérer son importance.

Cette étude a donc pour but d'analyser une éventuelle corrélation entre le coefficient de variation du taux sanguin du tacrolimus et le nombre des infections, le nombre et la sévérité des rejets, la clearance de la créatinine, le développement d'un diabète et la survie chez des patients transplantés pulmonaires.

## **6. Méthodologie**

Cette étude analyse une éventuelle corrélation entre le coefficient de variation du taux résiduel de tacrolimus (=C0) à 1 an après une Tx pulmonaire avec certains marqueurs d'une évolution défavorable à 3 ans.

Comme sujets d'étude ont été inclus tous les données rétrospectives des patients transplantés pulmonaires au CHUV entre 2004 et 2012, avec exclusion des patients décédés durant la première année post- Tx et ceux qui ne sont pas suivis de façon régulière au CHUV. En conséquence il est possible qu'un patient soit sujet d'étude deux fois s'il a été retransplanté dans l'intervalle de temps mentionné ci- dessus. Il s'agit ainsi d'un collectif de 51 patients, suivi régulièrement à l'Unité de Transplantation Pulmonaire du Service de Pneumologie et du Centre de Transplantation du CHUV. Pour des patients ayant un domicile loin de Lausanne, il est possible que ce suivi soit assuré partiellement par un autre pneumologue avec des visites au CHUV restreintes aux bilans périodiques. Ces patients sont tous sous triple immunosuppression consistant en tacrolimus, mycophénolate mofétil et prednisone. Etant donné les grandes variations inter- et interpersonnelles des taux de tacrolimus, ceux-ci sont mesurés chez chaque patient avant une nouvelle administration de la prochaine dose du médicament (taux résiduel ou C0), laquelle est adaptée individuellement en fonction de cette mesure dans le but de garder la concentration plasmatique de cet immunosuppresseur dans la fenêtre thérapeutique. De manière pragmatique, une règle de 3 est habituellement appliquée pour déterminer la nouvelle posologie : (posologie actuelle x taux visé) / taux résiduel mesuré).

Pour exprimer la variabilité du taux de tacrolimus de ces patients on utilise le coefficient de variation CV, calculé de la façon suivante :  $CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$  avec  $\sigma$  représentant la déviation standard et  $\mu$  la moyenne. Les cinq derniers taux résiduels de tacrolimus précédant le bilan à 1 an sont inclus dans ce calcul pour avoir calculer la variation du taux résiduel de tacrolimus à 1 an. Ces valeurs ont été reportées à partir des dossiers informatisés des patients (Soarian et Archimède).

En raison d'une assez forte polymédication, des interactions médicamenteuses avec le taux de tacrolimus sont à attendre. A ce sujet la prise concomitante de Vfend (voriconazole) a été répertoriée, car cet antifongique, fréquemment employé en transplantation pulmonaire, est connu pour avoir une forte influence sur le taux sanguin de tacrolimus (25).

Le nombre des infections traitées et le nombre et le degré des rejets aigus pendant les trois premiers ans de la Tx ainsi que la fonction rénale, la survenue d'un diabète et la survie sans ReTx 3 ans après la Tx sont pris comme critères de jugement de l'état clinique des sujets transplantés à 3 ans de la Tx. Cet état clinique est pris comme indice d'une éventuelle évolution défavorable. Le nombre d'infections traitées a été obtenu à partir des dossiers informatisés des patients (Soarian et Archimède) ainsi que les notes

médicales sur chaque consultation du patient du service de Tx pulmonaire au CHUV. Si une infection a dû être traité plusieurs fois parce que les traitements antérieurs n'ont pas pu l'éradiquer, cette infection n'est comptabilisée qu'une fois. Les infections chroniques avec tentative fructueuse ou non d'éradication ont également été comptabilisée comme un évènement. Le nombre et le degré des rejets aigus ont été répertoriés de manière analogue. Les rejets sont classés selon la classification proposée par l'ISHLT (9). Pour évaluer le degré de rejet aigu on s'est basé seulement sur la composante A (alvéolaire), en ignorant B (bronchiolaire), dans notre étude. Les rejets Ax (= matériel insuffisant) ont été considérés comme absence de rejet (A0). En cas de classification par intervalle (e.g. A0-1), la valeur supérieure a été prise en compte (A1). La fonction rénale a été estimée par la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft- Gault pour 47 patients. Chez les quatre autres sujets la clairance a été évalué par la formule de Schwarzl parce qu'il s'agissait des données pédiatriques, pour lesquels la formule de Cockcroft- Gault n'est pas valable. La survenue d'un diabète et la survie sont colligées de la même façon que le nombre d'infections et de rejets. On n'a pas compté comme diabète un besoin transitoire d'insuline après la Tx ou une intolérance au glucose dans le test de dépistage de diabète parce que ce dernier n'a pas été fait systématiquement chez tous les patients. Les patients ayant déjà présentés un diabète avant la Tx sont exclus de ce sous- type d'analyse.

N'ayant pas à disposition de profil pharmacocinétique avec l'aire sous la courbe, la biodisponibilité a été estimée en divisant la moyenne du taux de tacrolimus par sa posologie en se référant à Takeuchi et al. qui ont montré une bonne corrélation entre T0 et l'AUC (52).

L'éventuelle corrélation entre le coefficient de variation du taux résiduel de tacrolimus à 1 an après la Tx pulmonaire et le nombre d'infections, le nombre et le degré de rejets, le développement de diabète, la survie sans ReTx et la clearance à 3 ans de la Tx est analysée à l'aide des test statistiques suivante : Spearman rank test pour le nombre d'infections et le nombre et degré de rejets, coefficient de corrélation r pour la clearance, test de Mann- Whitney pour le développement de diabète et la survie.

## **7. Résultats**

### **7.1 Descriptif**

#### 7.1.1 Caractéristiques de base chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

Dans l'ensemble des 51 patients suivis sur le site du CHUV on trouve 34 (67%) femmes et 17 (33%) hommes. 5 patients ont été transplantés en 2004, 4 en 2005 et en 2006, 1 en 2007, 7 en 2008, 5 en 2009, 9 en 2010, 10 en 2011 et 6 en 2012.

#### 7.1.2 Causes de la transplantation chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

23 patients (45%) ont été transplantés pour une BPCO (dont 3 avec déficit en  $\alpha$ 1- antitrypsine), 13 (25%) à cause d'une mucoviscidose et 8 (16%) en raison d'une pneumopathie interstitielle. Deux patients à chaque fois (4%) ont bénéficié d'une Tx en raison d'une insuffisance respiratoire, d'une HTAP ou d'une ReTx sur dysfonctionnement chronique de l'allogreffe. Un patient (2%) a eu une Tx pulmonaire à cause d'un adénocarcinome pulmonaire. Une de ces 2 ReTx était à 2 ans et 1 mois de la Tx primaire et

fait donc partie des patients dont le greffon n'a pas survécu les 3 premiers ans de la Tx. L'autre a eu lieu à 4 ans et 2 mois de la première greffe. Le premier cas a été transplanté pour une HTAP idiopathique, l'autre à cause d'une mucoviscidose.

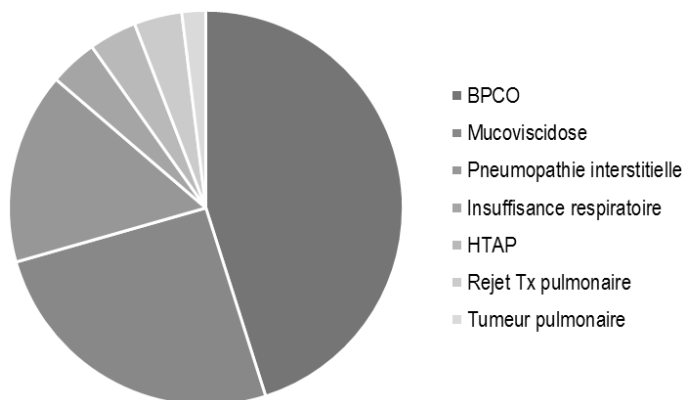


Figure 1: Causes de la Tx pulmonaire chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

7.1.3 Répartition de l'âge au moment de la Tx chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV  
Il y a une prédominance des patients transplantés pulmonaires âgés entre 54 et 60 ans, la médiane est à 53 ans (minimum 13, maximum 66 ans).

Les patients de moins de 40 ans ont tous été transplantés pour une mucoviscidose, à l'exception de 2 cas de HTAP, de 2 ReTxs pour rejet chronique du transplant et 1 cas de BPCO précoce sur tabagisme modérée à 20 UPA sans déficit d'a1- antitrypsine.

Les sujets de 40 ans et plus ont donc principalement été transplantés pour une BPCO ou une pneumopathie interstitielle.

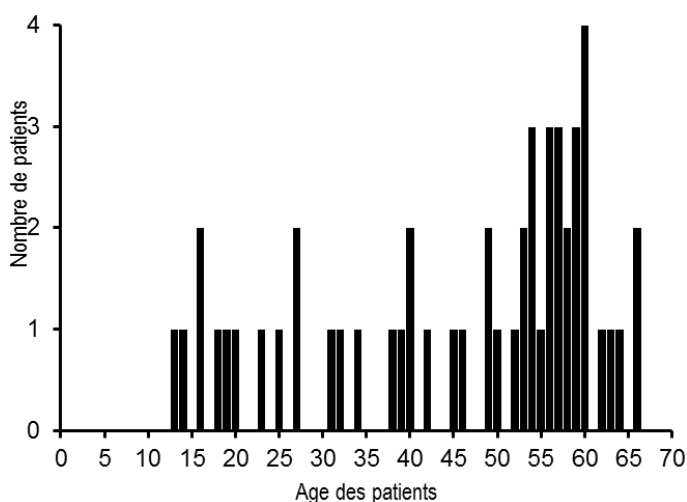


Figure 2: Répartition de l'âge des patients au moment de la Tx pulmonaire chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

7.1.4 Répartition du CV des taux de tacrolimus chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV  
La médiane du CV est à 15.6, la valeur minimale est de 4.4 et la valeur maximale 49.8.

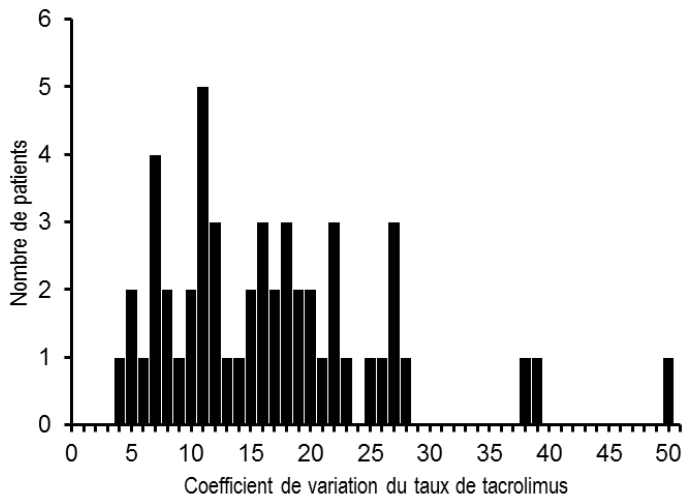


Figure 3: Distribution des CVs des taux de tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

### 7.1.5 Infections traitées chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

La médiane des infections traitées est à 10. Il n'y avait aucun patient sans infection, le nombre minimal se trouve à 3 infections (un seul patient), le nombre maximal était 25 infections, atteint aussi par un patient. Les infections bactériennes prédominent et sont de site le plus souvent broncho-pulmonaire, mais aussi ORL, cutanée, urinaire et digestive. Un tiers des infections bactériennes est causée par le *Pseudomonas*, les autres bactéries souvent retrouvées sont *Staphylococcus aureus*, le *Clostridium difficile*, l'*Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumoniae*. Mais les infections mycosiques ou virales sont également fréquentes, entre autres des infections broncho-pulmonaires à *Aspergillus* et orale/ œsophagique à *Candida*. Le virus le plus fréquemment incriminé était le CMV, suivi par le rhinovirus, le virus influenza et parainfluenza et herpès zoster. *Pseudomonas* et dans une moindre mesure aussi l'*Aspergillus* étaient responsables d'infections à répétition. On note une grande diversité de type, de site et de récurrences d'infection entre les patients.

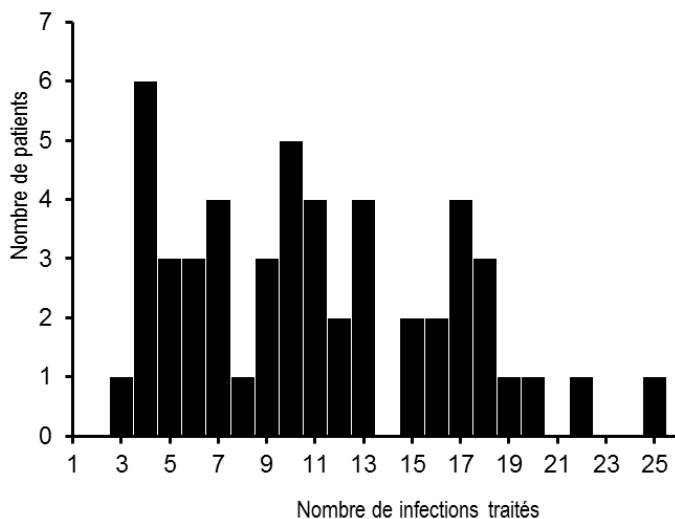


Figure 4: Répartition du nombre d'infections traitées dans les 3 premières années chez des patients après transplantation pulmonaire.

7.1.6 Rejets et sévérité de rejets chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV  
 16 patients n'ont eu aucun rejet. 42 patients (80%) ont eu 2 rejets ou moins. Les 10 patients restant ont subi 3 rejets ou plus de degré A1 à A3 avec 2 patients hors normes qui ont eu 9, respectivement 11 rejets. En total il y a eu 46 épisodes de rejet du degré A1, 34 du degré A2 et 4 du degré A3.

La médiane trouve ainsi à 1.6 rejets par patient avec une valeur minimale à 0 et maximale à 11 épisodes de rejet.

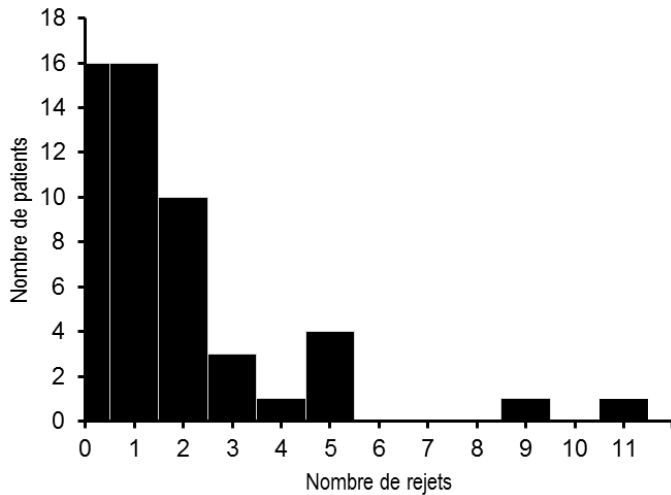


Figure 5: Répartition du nombre des rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires

Pour évaluer la sévérité globale des rejets un score a été établi en faisant la somme de tous les degrés des rejets A, (c'est-à-dire on a compté 1 pour A1, 2 pour A2 et 3 pour A3). On constate une forte prédominance de scores faibles de 0 à 3 points. La médiane est à 2 avec une valeur minimale à 0 et maximale à 16.

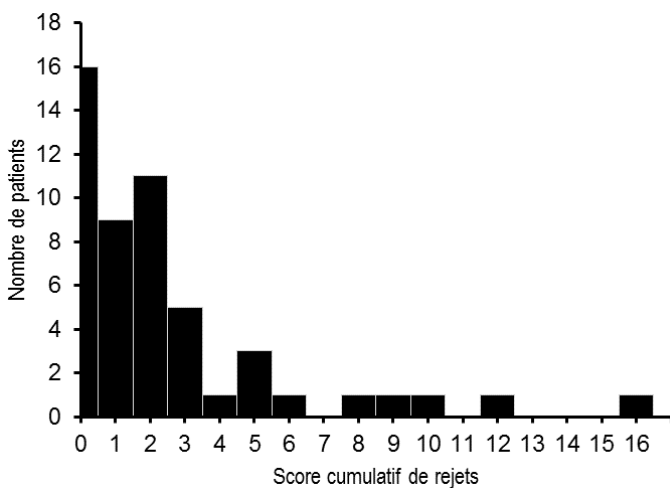


Figure 6: Répartition du score cumulatif de rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires.

7.1.7 Clearance chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV  
 Pour l'analyse de la clearance à trois ans on a exclu les 7 patients décédés. On trouve une distribution à 2 pics avec une prédominance d'une clairance estimée de 40 - 55 ml/min/ 1.72m<sup>2</sup> et 75 - 100 ml/min/ 1.72m<sup>2</sup>. Ainsi à trois ans de la Tx pulmonaire la médiane de la clearance de la créatinine estimée est à 73 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La valeur minimale était 34 ml/min et était



atteinte par 2 patients, la meilleure valeur était 107 ml/min et mesurée chez un patient. Seuls dix patients ne présentent pas d'insuffisance rénale à 3 ans de la Tx.

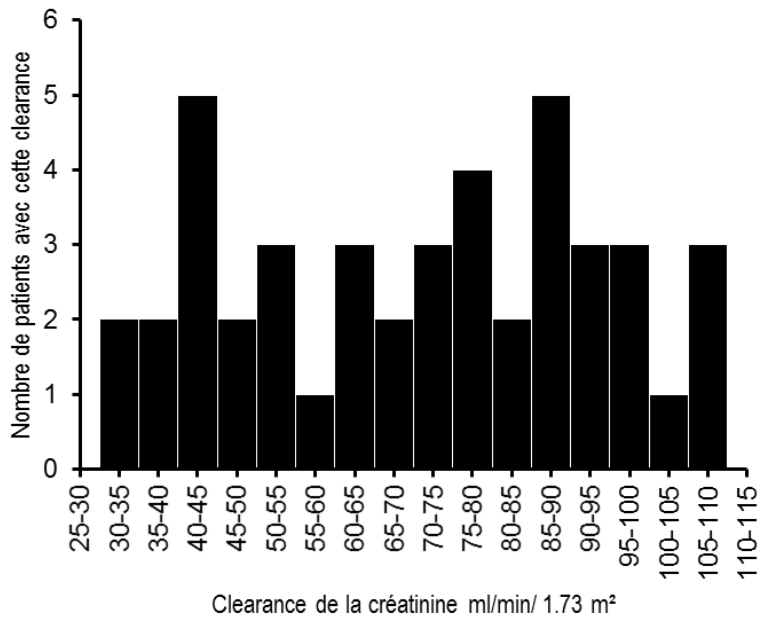


Figure 7: Distribution de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft- Gault ou de Schwartz chez des patients transplantés pulmonaires

#### 7.1.8 Développement de diabète chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

5 (10%) sujets ont développés un diabète, chez 39 (76%) on n'a pas constaté une telle évolution. Chez les 7 (14%) patients

restants le diabète était déjà présent avant la Tx. Le développement du diabète a eu lieu pendant les 6 premiers mois après la Tx pour 2 patients, dans la première année pour un autre et dans la demie- année suivante pour les 2 restants. Tous nécessitaient une insulinothérapie à 3 ans de la Tx.

#### 7.1.9 Survie à 3 ans sans retransplantation chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

44 (86%) patients ont survécu les trois premières années après la Tx, alors que 7 (13%) sont soit décédés (6) ou ont dû être

retransplantés (1). La ReTx est due à un dysfonctionnement chronique du greffon pulmonaire avec un rejet humoral. Les décès sont dus à un sepsis pour 2 patients (sepsis à *Pseudomonas aeruginosa* et choc septique avec syndrome de détresse respiratoire aigüe sévère sur pneumonie bilatérale à *Staphylococcus aureus*), un adénocarcinome pulmonaire pour 2 autres et un arrêt cardiorespiratoire ainsi qu'un rejet du 2<sup>ème</sup> transplant pulmonaire. Ainsi pour 3 de 6 patients la cause du décès était liée au traitement immunosuppresseur. Les deux cas d'adénocarcinome pulmonaire, diagnostiqués sur les poumons natifs explantés ne sont pas inclus dans cette catégorie.

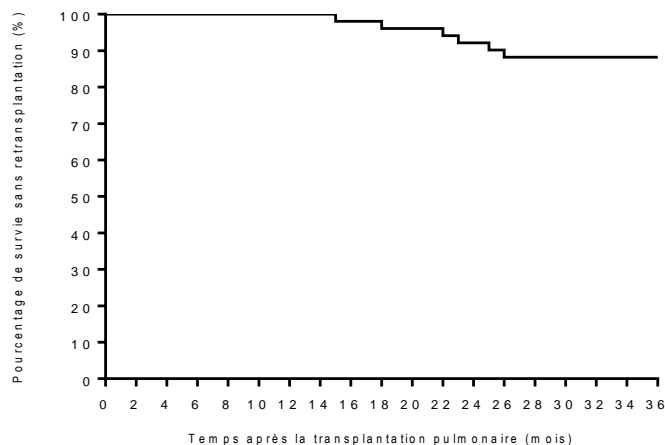


Figure 8: Probabilité de survie sans ReTx conditionnelle à une année selon Kaplan-Meier dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires. La probabilité de survie conditionnelle à une année signifie que les patients décédés durant la première année de la Tx sont exclus de notre étude et de ce graphique).

### 7.1.10 Taux de tacrolimus et interactions chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

Pour deux de nos patients une prise de voriconazole (Vfend) pendant la période des 5 taux précédents le bilan à 1 ans a été

identifiée. De plus chez un autre patient le Vfend avait été interrompu le jour même de la mesure du premier alors que chez un

autre chez le Vfend avait été arrêté trois jours avant la première mesure. Malgré ces interactions, ces 4 patients ont été inclus dans

notre analyse.

## 7.2 Analyse

7.2.1 Analyse par corrélation linéaire entre le CV du taux de tacrolimus et le taux moyen ainsi que la biodisponibilité du tacrolimus chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

Avec un coefficient de corrélation  $r$  à 0.02 le CV et le taux moyen ne sont pas lié statistiquement ( $p < 0.05$ ).

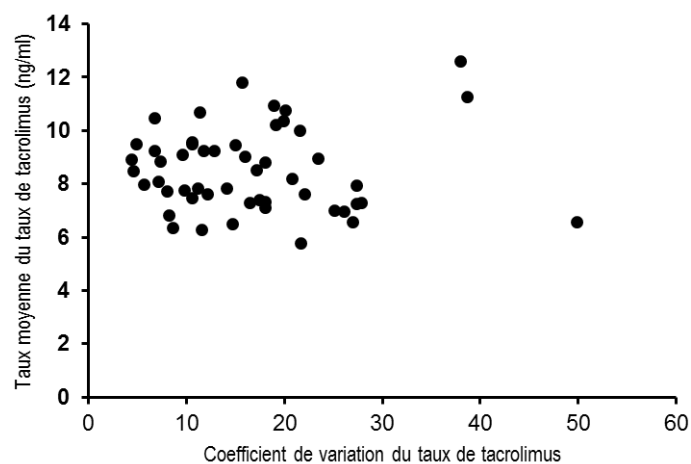


Figure 9: Corrélation linéaire entre le CV et le taux moyenne du tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

Ayant un coefficient de corrélation  $r$  de  $-0.02$  le CV et la biodisponibilité ne sont pas non plus lié statistiquement non plus ( $p <$

$0.05$ ).

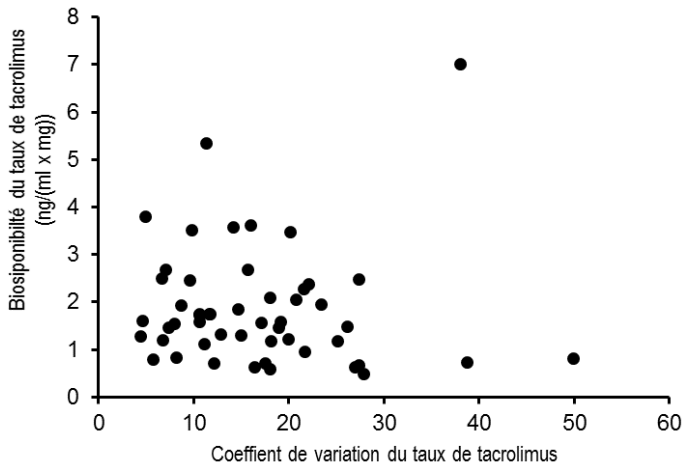


Figure 10: Corrélation linéaire entre le CV et la biodisponibilité du tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

## 7.2.2 Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et nos paramètres d'étude chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

### 7.2.2.1 Nombre d'infections

Dans notre collectif de patients il n'y a pas de corrélation entre le CV et le nombre d'infections dans les 3 premières années de la Tx avec un coefficient de corrélation de Spearman  $r$  à 0.1268. Ce résultat est non significatif ( $p= 0.3756$ ).

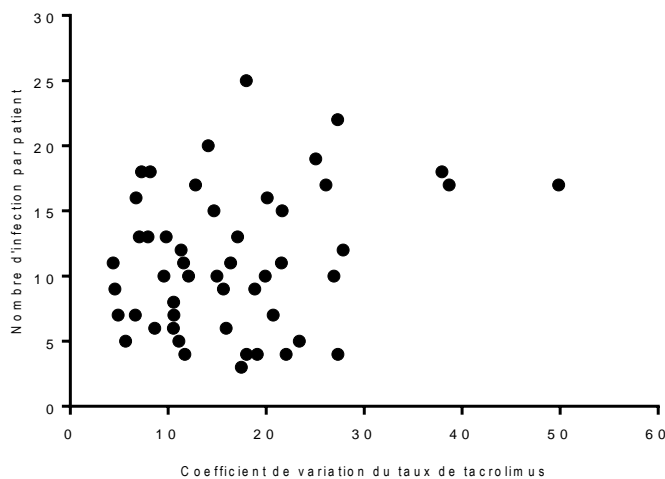


Figure 11: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le nombre d'infection traités durant les 3 premières années chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

### 7.2.2.2 Nombre de rejets aigus.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le nombre des rejets aigus, avec un coefficient de corrélation de Spearman  $r$  à 0.2679. Ce résultat est non significatif ( $p = 0.0574$ )

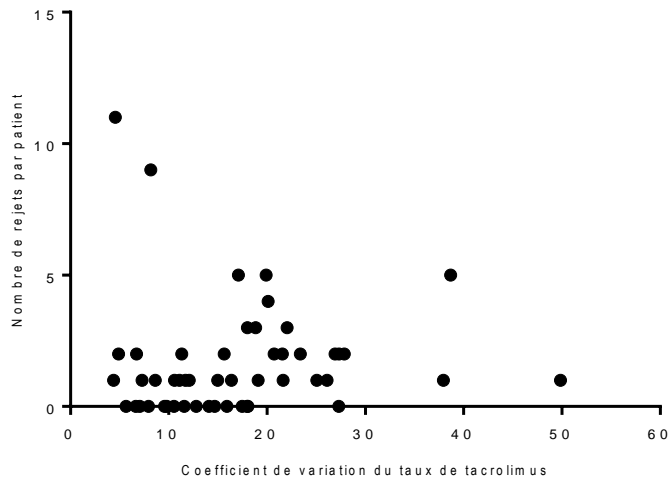


Figure 12: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le nombre de rejets dans les trois premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

### 7.2.2.3 Score de rejet aigu.

Avec un coefficient de corrélation de Spearman  $r$  à 0.269 il n'existe pas de corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le score de rejet. L'analyse statistique est non significative, bien que la valeur soit proche du seuil ( $p = 0.0563$ ).

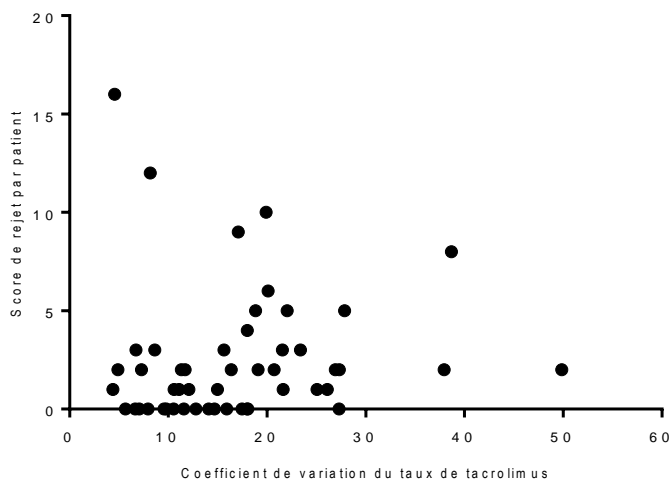


Figure 13: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le score cumulé de rejet chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

### 7.2.2.4 Clearance à la créatinine à 3 ans de la transplantation

Notre étude ne permet pas de montrer une corrélation linéaire entre le CV et la clearance de la créatinine à 3 ans de la Tx avec un coefficient de corrélation  $r$  à 0.06. Le résultat de ce test est non significatif ( $p = 0.12$ )

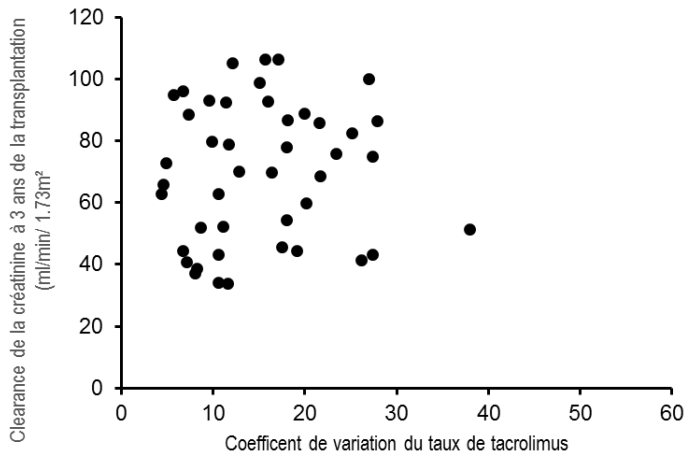


Figure 14: Corrélation linéaire entre le CV du taux de tacrolimus et la clearance de la créatinine à 3 ans de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

#### 7.2.2.5 Développement d'un diabète chez les patients transplantés

Le coefficient de Mann-Whitney est de 48 avec un p non significatif ( $<0.0691$ ). Chez nos patients on ne trouve ainsi pas de corrélation entre un CV haut et le développement d'un diabète.

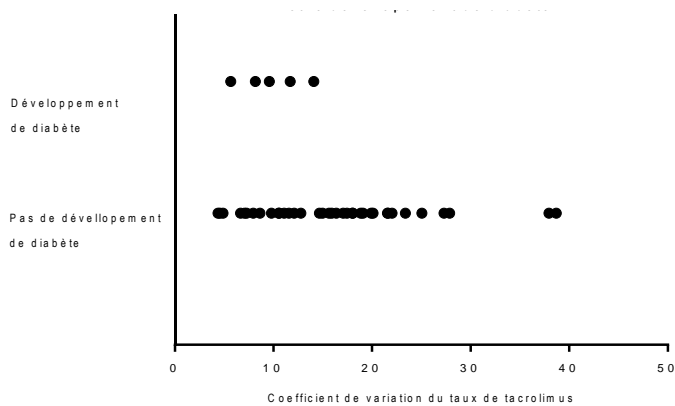


Figure 15: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et le développement de diabète dans les 3 premières années de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

#### 7.2.2.6 Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et la survie sans retransplantation à 3 ans chez les patients transplantés de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV

Ayant un test de Mann-Whitney à 75, notre étude trouve des différences des tendances centrales concernant le CV entre des patients ayant survécu les 3 premières années de la Tx sans ReTx et ceux qui sont décédés ou ont dû être retransplanté pendant cette période. Ce test est significatif ( $p = <0.0294$ ). Ceci signifie que chez nos patient un CV haut est statistiquement lié à une survie inférieure du greffon dans les trois premières années par rapport aux patients avec un CV plus bas.

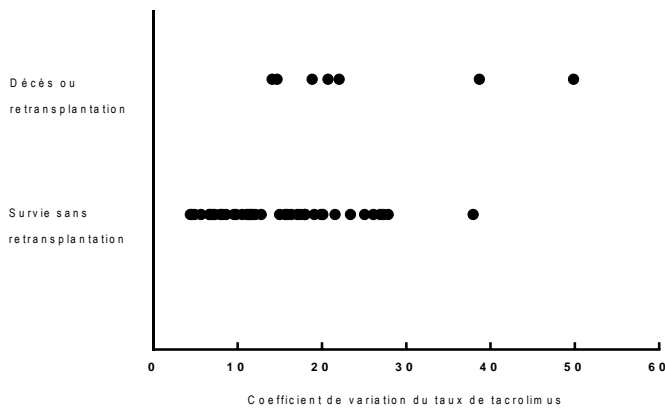


Figure 16: Corrélation entre le CV du taux de tacrolimus et la survie sans ReTx à 3 ans de la Tx chez des patients transplantés pulmonaires de 2004 à 2012 et suivis régulièrement au CHUV.

## 8. Discussion

### 8.1 Indications à la transplantation pulmonaire

Les raisons principales d'une Tx pulmonaire sont la BPCO, la pneumopathie interstitielle et la mucoviscidose dans notre collectif de patients ainsi de manière très semblable au registre de l'ISHTL. Nous notons cependant dans notre collectif un pourcentage plus élevé des cas de BPCO et de mucoviscidose et un pourcentage plus faible de maladies pulmonaires interstitielles (2).

### 8.2 Complications majeures de la transplantation pulmonaire

Les infections sont une complication majeure dans les trois premières années de la Tx pulmonaire en raison de leur fréquence élevée et de leur potentielle sévérité. L'autre complication majeure dans les trois premières années de la Tx pulmonaire est la détérioration de la fonction rénale qui affecte une majorité de patients. Avec un patient sur 10 qui est décédé ou a dû être retransplanté dans les trois premières années de la Tx pulmonaire dans notre collectif, la survie du greffon est aussi un problème majeur bien que moindre que celle du registre international et de beaucoup d'autres centres européens et nord-américains (2). Il est important de se souvenir que tous les patients décédés pendant la première année suite à la Tx ne sont pas inclus dans notre étude et que la survie globale est donc un peu inférieure à la survie conditionnelle à une année.

### 8.3 Corrélation entre le coefficient de variation du taux de tacrolimus et nos paramètres d'études.

Dans notre étude nous n'avons pas pu montrer une corrélation entre le coefficient de variation du taux de tacrolimus et le nombre d'infections traitées, le nombre ou la sévérité de rejets dans les trois premières années de la Tx pulmonaire, la fonction rénale ainsi que le développement d'un diabète à trois ans de la Tx. Cependant on trouve une corrélation entre un CV haut et une probabilité de survie sans ReTx inférieure pendant les 3 premières années. Ce dernier résultat est à interpréter avec prudence, principalement à cause des deux raisons suivantes: Selon la littérature les raisons principales de l'échec de la transplantation à moyen et long terme sont les infections et le dysfonctionnement chronique du greffon (2). Ce dernier est favorisé entre autres par les infections et les rejets aigus (5,10). Ayant une corrélation inversée entre le CV et la survie sans ReTx des trois premières années de la Tx, on pourrait ainsi s'attendre à une corrélation entre le CV et le nombre d'infections et de rejets aigus, ce qui notre

étude ne permet pas de montrer. Il reste donc difficile d'établir des hypothèses pour cette association sans impliquer d'éventuels facteurs confondants. Par ailleurs le nombre de patients concernées par un décès ou une ReTx dans les trois premières années de la Tx est faible (n= 7) et l'association mentionnée résulte principalement de deux patients particuliers avec des adhérences aux traitements limitées ou douteuses. Nous estimons donc qu'il serait abusif d'établir une corrélation générale basée sur deux cas individuels (description des patients sous le chapitre 14.1 et 14.2).

### **9. Limites de l'étude**

Notre étude est limitée par la petite taille de l'échantillon. Ainsi si la majorité de nos analyses statistiques ne sont pas significatives, une erreur de type Beta peut être évoquée. Cependant, l'examen des graphiques ne montre pas de tendance visuellement convaincante qui suggérerait un résultat négatif uniquement dû à une faible puissance statistique.

Une autre limitation importante de notre étude est son caractère rétrospectif. Comme dans toute étude rétrospective, certaines informations ont été difficiles d'accès. Par exemple certains paramètres pour juger l'état clinique à trois ans n'ont pas été pris exactement à trois ans de la Tx. Le substitut par les valeurs temporellement les plus proches ouvre la possibilité que ces délais aient modifié les résultats, surtout avec notre taille d'échantillon petite. Par ailleurs les cinq derniers taux de tacrolimus avant le bilan à un an, utilisés pour le calcul du coefficient de variation, présentent des intervalles de mesure différents chez chaque patient. En outre le caractère rétrospectif a surtout des implications concernant les infections : Pour la quantification du nombre des infections traitées, toutes les données du dossier médical du CHUV ont été relues. Mais les patients ne sont pas tous vus avec la même régularité à la consultation de transplantation pulmonaire du CHUV. Même si pendant ces consultations les infections traitées dans l'intervalle précédent sont en principe répertoriées, il reste douteux qu'ainsi on arrive à documenter toutes les infections, en particulier celles qui sont bénignes et traitées par un autre pneumologue, le généraliste, le gynécologue ou un autre intervenant. Leur fréquence est donc probablement sous- estimée pour certains patients. Cependant les infections sévères, notamment celles requérant une hospitalisation ont été dûment comptabilisées.

La clearance à la créatinine n'a pas toujours été mesurée avec une récolte urinaire fiable lors du bilan pré- Tx, c'est pourquoi la valeur du déclin de la clearance n'a pas pu être mesurée sur les 3 ans et nous avons dû nous limiter aux données obtenues lors du bilan 3ans, estimant la clearance selon la formule de Cockcroft- Gault ou de Schwartz. Pour les patients avec une fonction rénale déjà altérée avant la Tx, l'impact de la transplantation sur la fonction rénale est alors surestimé. Ceci est tout particulièrement le cas pour les patients retransplantés ou ceux avec une transplantation rénale combinée à la transplantation pulmonaire (n=1). En plus notre étude ne permet pas d'identifier d'autres facteurs que le tacrolimus endommageant les reins pendant les trois premières années. Ainsi la corrélation entre le coefficient de variation du taux de tacrolimus et la clearance à 3 ans risque d'être influencée par d'autres facteurs.

Notre étude est aussi limitée par le manque de tests de l'intolérance au glucose dans les contrôles de routine. Il est possible qu'ainsi plus de diabètes auraient été détectés et que notre étude sous- estime l'importance de l'effet diabétogène d'une variabilité haute du tacrolimus.

## **10. Conclusion**

Notre étude ne permet pas d'identifier des conséquences néfastes éventuelles d'une variabilité élevée du taux de tacrolimus chez des patients transplantés pulmonaires, lorsque celui-ci est mesuré un an post-Tx. L'exception est une survie à 3 ans sans ReTx inférieure associée à un CV plus haut, mais cette corrélation est probablement due à des facteurs confondants comme expliqué plus haut. Ainsi nos résultats contrastent avec quelques travaux publiés utilisant une méthodologie analogue. Dans la Tx pulmonaire une étude menée par Chiang CY. et al. rapporte un risque accru de rejets aigus chez des patients avec une variabilité élevée du taux de tacrolimus (30). Une association entre une déviation standard haute des taux de tacrolimus et le développement d'une dysfonction chronique du greffon ainsi que la survenue de la mort chez les patients transplantés pulmonaire est démontrée par une étude de Gallagher H.M. et al. (11). Chez des enfants transplantés pulmonaires, cardiaques, hépatiques et rénaux Pollock- BarZiv et al. ont trouvé une risque supérieur de rejets aigus tardifs pour une déviation standard du taux de tacrolimus élevée (31). Un CV de la posologie et du taux sanguin de Cyclosporine A élevé semble être associé à un risque plus élevé de rejets dans la Tx cardiopulmonaire selon Best NG et al. (32). Les raisons pour lesquelles nous n'observons pas de telles associations dans notre étude ont été détaillées dans le paragraphe Limitations. Tout particulièrement, la faible taille du collectif est un facteur majeur.

Dans la Tx rénale et hépatique plusieurs études témoignent des effets délétères d'une variabilité haute du taux sanguin de tacrolimus (33-42,45-49). Cependant il existe aussi plusieurs études ne démontrant pas de tels effets (37-39, 43).

En l'état actuel la mesure du CV du taux de tacrolimus reste donc un paramètre d'investigation et il serait prématuré de l'utiliser en pratique clinique de routine sans discernement.

Pour de futures études il serait judicieux d'analyser ce paramètre sur une plus longue durée ainsi que de rechercher une corrélation avec le rejet chronique et la survie à long terme. Il serait aussi indiqué de faire une étude prospective avec des procédures standardisées permettant l'analyse sans ambiguïté des paramètres étudiés.

## **11. Abréviations**

- Tx: Transplantation
- ReTx: Retransplantation
- CV: Coefficient de variation
- ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplantation



- HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire
- ORL: Otorhinolaryngologie

## **12. Remerciements**

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont apporté leur concours à l'élaboration de ce mémoire:

- Le Prof associé John-David Aubert, Responsable médical transplantation pulmonaire, Service de Pneumologie et Centre de Transplantation du CHUV pour ses conseils et ses corrections
- Le Dr Oriol Manuel, PD & MER, expert de ce travail de master
- Flore Duboux et Noé Morel pour avoir lu et corrigé le travail

## **13. Littérature**

- (1) Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung Transplantation: a Treatment Option in End- Stage Lung Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(7): 107-16. Cited in: PubMed; PMID: 24622680.
- (2) Yusef RD, Edwards LD, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty- first Adult Lung and Heart- Lung Transplant Report – 2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):1009-24. Epub 2014 Aug 14. Cited in: PubMed; PMID: 25242125.
- (3) Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15. Cited in: PubMed; PMID: 25085497.
- (4) Sommerwerck U, Rabis T, Fleimisch P, Carstens H, Teschler H, Kamler M. Lungentransplantation [lung transplantation]. *Herz*. 2014 Feb;39(1):74-83. Cited in: PubMed ; PMID: 24477632. German.
- (5) Orens JB, Garrity ER Jr. General Overview of Lung Transplantation and Review of Organ Allocation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15;6(1):13-9. Cited in : PubMed; PMID: 19131526.
- (6) Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014 Aug;6(8):1039-53. Cited in: PubMed; PMID: 25132971.
- (7) Knoop C, Haverich A, Fischer. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J*. 2004 Jan;23(1):159-71. Cited in: PubMed; PMID: 14738248.

- (8) Hopkins PM, McNeil K. Evidence for immunosuppression in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Oct;13(5):477-83. Cited in: PubMed; PMID: 19060529.
- (9) Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora MR, Zeevi A, Yousem SA. Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Dec;26(12):1229-42. Cited in: PubMed; PMID: 18096473.
- (10) Yeung JC, Keshavjee S. Overview of Clinical Lung Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Jan; 4(1): a015628. Cited in: PubMed; PMID: 24384816.
- (11) Gallagher HM, Sarwar G, Tse T, Sladden TM, Hii E, Yerkovich ST, Hopkins PM, Chambers DC. Erratic tacrolimus exposure, assessed using the standard deviation of trough blood levels, predicts chronic lung allograft dysfunction and survival. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Nov;34(11):1442-8. Cited in: PubMed ; PMID: 26186804.
- (12) Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire: complications médicales [Complications of lung transplantation : medical complications]. *Rev Mal Respir*. 2010 Apr;27(4):365-82. PubMed PMID : 20403546. French.
- (13) Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health- related quality of life and cost- effectiveness. *Eur Respir J*. 2004 Oct;24(4):674-85. Cited in: PubMed; PMID: 15459149.
- (14) Reichenspurner H. Overview of Tacrolimus- based Immunosuppression After Heart or Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Feb;24(2):119-30. Cited in: PubMed; PMID: 15701425.
- (15) Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodmans & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Section IX Special Systems Pharmacology, 65. Dermatological Pharmacology, Cytotoxic and immunosuppressive drugs, Calcineurin inhibitors. Twelfth Edition. Burkhart C, Morrell D, Goldsmith L. New York: The McGraw- Hill Companies; 2011. 2084, p. 1822 citations.
- (16) Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 16.3 Autoimmunität und Transplantation [General and special pharmacology and toxicology, 16.3 autoimmunity and transplantation]. 11th Edition. München: Elsevier URBAN & FISCHER; 2013.1187, p. 359- 61 citations. German.
- (17) Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004 Aug;43(10):623-53. Cited in: PubMed; PMID: 15244495.

- (18) Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra- patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Apr;29(2):78-84. Cited in: PubMed; PMID: 25687818.
- (19) Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic Optimization of Immunosuppressive Therapy in Thoracic Transplantation: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009 Jul;48(7):419-62. Cited in: PubMed; PMID: 19691367.
- (20) Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Clinical Practice. *Clin Ther*. 2002 Mar;24(3):330-50; discussion 329. Cited in: PubMed; PMID: 11952020.
- (21) Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. The Role of Pharmacogenetics in the Disposition of and Response to Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Feb;53(2):123-39. Cited in: PubMed; PMID: 24249597.
- (22) Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH, Verhaar MC, Donker DW, Kesecioglu J, Meulenbelt J. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2015 Sep;15(9):2301-13. Cited in: PubMed; PMID: 26053114.
- (23) Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, Kuypers D, Le Meur Y, Marquet P, Oellerich M, Thervet E, Toenshoff B, Undre N, Weber LT, Westley IS, Mourad M. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. Cited in: PubMed; PMID: 19177031.
- (24) Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour AH, Shamsara J. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. *Iran J Basic Med Sci*. 2011 Nov-Dec;14(6):485–98. Cited in: PubMed; PMID: 23493821.
- (25) Pfizer PFE Switzerland GmbH: Vfend®, dans: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® (2016) sous: <https://compendium.ch/mpro/mnr/9872/html/de#7300> (appélé le 27.10.2016).
- (26) Lancia P, Jacqz-Aigrain E, Zhao W. Choosing the right dose of tacrolimus. *Arch Dis Child*. 2015 Apr;100(4):406-13. Cited in: PubMed; PMID: 25416736.
- (27) Sandborn WJ, Lawson GM, Cody TJ, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Early cellular rejection after orthotopic liver transplantation correlates with low concentrations of FK506 in hepatic tissue. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):70-6. Cited in: PubMed; PMID: 7528712.
- (28) Garrity ER Jr, Hertz MI, Trulock EP, Keenan R, Love R. Suggested Guidelines for the Use of Tacrolimus in Lung-Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Mar;18(3):175-6. Cited in: PubMed; PMID: 10328140.
- (29) Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Kessler R, Guillemain R, Marquet P, Rousseau A. Population Pharmacokinetic Modelling and Design of a Bayesian Estimator for Therapeutic Drug

Monitoring of Tacrolimus in Lung Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Mar 1;51(3):175-86. Cited in: PubMed; PMID: 22339449.

- (30) Chiang CY, Schneider HG, Levvey B, Mitchell L, Snell GI. Tacrolimus Level Variability Is a Novel Measure Associated with Increased Acute Rejection in Lung Transplant (LTx) Recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Apr; 32 (4) Suppl: S170.
- (31) Pollock-BarZiv SM, Finkelstein Y, Manlihot C, Dipchand AI, Herbert D, Ng VL, Solomon M, McCrindle BW, Grant D. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant.* 2010 Dec;14(8):968-75. Cited in: PubMed; PMID: 21040278.
- (32) Best NG, Trull AK, Tan KKC, Hue KL, Spiegelhalter DJ, Gore SM, Wallwork J. Blood cyclosporin concentrations and the short-term risk of lung rejection following heart-lung transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 1992 Dec; 34(6): 513–520. Cited in: PubMed; PMID: 1493084.
- (33) Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LC, Weimar W, Hesselink DA, van Gelder T. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016 June 28. Cited in: PubMed; PMID: 27188932.
- (34) Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1404-11. Cited in: PubMed; PMID: 24336032.
- (35) Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant (2010)* 25: 2757–63. Cited in: PubMed; PMID: 20190242.
- (36) Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, Clancy MJ. High Inpatient Tacrolimus Variability Is Associated With Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. *Transplantation.* 2016. [Epub ahead of print] . Cited in: PubMed; PMID: 26950724.
- (37) Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, de Cos MA, Arias M. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation.* 2016 Nov;100(11):2479-2485. Cited in: PubMed; PMID: 26703349.
- (38) O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, O'Kelly P, Williams Y, Collier G, deFreitas DG, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol.* 2016 Apr;29(2):269-76. Cited in: PubMed; PMID: 26374111.

- (39) Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;48(3):445-8. Cited in: PubMed ; PMID: 10510159.
- (40) Huang CT, Shu KH, Ho HC, Wu MJ. Higher Variability of Tacrolimus Trough Level Increases Risk of Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016 Jul-Aug;48(6):1978-80. Cited in: PubMed; PMID: 27569931.
- (41) Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring Nonadherence and Acute Rejection With Variation in Blood Immunosuppressant Levels in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation*. 2011 Oct 27;92(8):918-22. Cited in: PubMed; PMID: 21857278.
- (42) Ro H, Min SI, Yang J, Moon KC, Kim YS, Kim SJ, Ahn C, Ha J. Impact of Tacrolimus Intraindividual Variability and CYP3A5 Genetic Polymorphism on Acute Rejection in Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):680-5. Cited in : PubMed ; PMID: 23149441.
- (43) Bouamara R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, Bernasconie C, van Gelder T. Tacrolimus Predose Concentrations Do Not Predict the Risk of Acute Rejection After Renal Transplantation: A Pooled Analysis From Three Randomized-Controlled Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2013 Mar 8; 13(5): 1253–61.
- (44) Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, Mosheim MB, Beusterien KM, Wood MR, Schoenberg LP, Dicesare J, Katz SM, Van Buren CT. Low Intraindividual Variability of Cyclosporin A Exposure Reduces Chronic Rejection Incidence and Health Care Costs. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Jun 1;11(6):1122-31. Cited in: PubMed; PMID: 10820177.
- (45) Christina S, Annunziato RA, Schiano TD, Anand R, Vaidya S, Chuang K, Zack Y, Florman S, Shneider BL, Shemesh E. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2014 Oct;20(10):1168-77. Cited in: PubMed; PMID: 24931127.
- (46) Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J 3rd, Hellemann G, McDiarmid S Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008 May;12(3):284-8. Cited in: PubMed; PMID: 18331387.
- (47) Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):67-72. Cited in: PubMed; PMID: 18186891.
- (48) Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolessi GE, Krieger NR, Kerkar N, Magid MS, Stuber ML, Schmeidler J, Yehuda R, Emre S. Medication Adherence in Pediatric and Adolescent Liver Transplant Recipients. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):825-32. Cited in: PubMed; PMID: 15060234.

- (49) Lieber SR, Volk ML. Non-Adherence and Graft Failure in Adult Liver Transplant Recipients. *Dig Dis Sci*. 2013 Mar;58(3):824-34. Cited in: PubMed; PMID: 23053889.
- (50) Flippin MS, Canter CE, Balzer DT. Increased Morbidity and High Variability of Cyclosporine Levels in Pediatric Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Apr;19(4):343-9. Cited in: PubMed; PMID: 10775814.
- (51) Ringewald JM, Gidding SS, Crawford SE, Backer CL, Mavroudis C, Pahl E. Nonadherence is associated with late rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Pediatr*. 2001 Jul;139(1):75-8. Cited in: PubMed; PMID: 11445797.
- (52) Takeuchi H, Matsuno N, Senuma K, Hirano T, Yokoyama T, Taira S, Kihara Y, Kuzuoka K, Konno O, Jojima Y, Mejit A, Akashi I, Nakamura Y, Iwamoto H, Hama K, Iwahori T, Ashizawa T, Nagao T, Toraiishi T, Okuyama K, Oka K, Unezaki S. Evidence of Different Pharmacokinetics Including Relationship among AUC, Peak, and Trough Levels between Cyclosporine and Tacrolimus in Renal Transplant Recipients Using New Pharmacokinetic Parameter—Why Cyclosporine Is Monitored by C<sub>2</sub> Level and Tacrolimus by Trough Level—. *Biol Pharm Bull*. 2008 Jan;31(1):90-4. Cited in: PubMed; PMID: 18175948.

## **14. Annexes**

### 14.1 Description de la patiente avec un CV de 49.85

Il s'agit d'une ReTx à cause d'une bronchiolite oblitérante terminale. Un retard de vidange gastrique, la mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique endo- et exocrine avec malabsorption et diabète ainsi qu'une possible non-adhérence (la patiente présentait un trouble de compliance médicamenteuse suite à la première transplantation) et l'âge pédiatrique pourraient expliquer ce CV haut. Elle a eu besoin d'une posologie de tacrolimus supérieure à la moyenne avec des adaptations fréquents de la posologie et de la formule du tacrolimus. Elle a subi 17 infections et 1 rejet de grade 2, avait déjà un diabète avant la deuxième Tx et est décédée à 1 an et demi de la Tx secondaire.

### 14.2 Description de la patiente avec un CV de 38.68

Cette patiente avait une Tx pour une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique à l'âge de 14 ans. Chez elle on a identifié les facteurs suivants qui pourraient expliquer le CV haut : manque de compliance et l'âge pédiatrique. La patiente et sa famille ont toujours nié une adhérence mauvaise et elle avait l'aspect de bien suivre les prescriptions. On ne pouvait pas non plus détecter la prise des multivitaminés, du pamplemousse, des tisanes, des herbes ou des préparées de la médecine chinoise. Ainsi on ne pouvait pas s'expliquer cette variabilité haute. Mais la patiente a parlé de son non-adhérence pour le premier et le deuxième greffe plus tard à son psychiatre. Elle avait aussi besoin d'une posologie de tacrolimus supérieure à la moyenne, avait 17 infections, 5 rejet et un score de rejet de 8, n'a pas développé de diabète, mais a dû être rétransplanté à 2 ans et 1 mois de la Tx primaire à cause d'un dysfonctionnement chronique du greffon.

#### 14.3 Description du patient avec un CV de 37.95

Un déficit en  $\alpha$ - antitrypsine était la cause de la Tx chez ce patient. Il était sous un traitement de Vfend pendant la période de mesure de 4 taux de tacrolimus et a eu ainsi une posologie de tacrolimus faible (pour plus de description voir plus bas chez la description des patients sous Vfend concomitante: patient 2). Il a eu 18 infections et 1 rejet de degré 2, n'a pas développé de diabète et a survécu les 3 premières années sans ReTx.

#### 14.4 Description du patient avec 25 infections

Il s'agit de la patiente avec un CV à 38.68. Elle a eu une ReTx à cause d'un CLAD par rejet humoral 2 ans après la Tx primaire pour une HTAP idiopathique à l'âge de 16 ans. Une colonisation à Pseudomonas et Aspergillus était ainsi déjà présente au moment de la deuxième Tx et a dû être traitée. Ensuite le patient a présenté 15 infections bactériennes (8 due au Pseudomonas, le reste due à Klebsiella, Staphylococcus epidermidis, 2 fois Clostridium difficile, des anaérobies non- précises, E. coli et Staphylococcus aureus)(le plus souvent broncho- pulmonaire, mais aussi abdominale, urinaire et sanguin), 3 mycoses (1 Aspergillus, 1 Candida, 1 Pityriasis versicolor), 2 infections virales (Influenza et Molluscum contagiosum), 5 suspicions d'infections traitées (3 suspicion pneumonie, 1 sténose bronchique, 1 abcès pelvien), 1 infection mixte bactérienne et mycosique, 1 inconnu (iléus et péritonisme avec mise en évidence d'un abcès). Par contre le patient n'a subi aucun rejet dans les trois premières années suite à cette deuxième Tx, n'avait pas développé un diabète, avait une clairance estimée à 78.1 ml/min et a survécu les 3 ans après ReTx. Une posologie quotidienne, un taux de tacrolimus moyen et un CV un peu plus élevé que la moyenne par rapport aux autres patients ont pu être mis en évidence chez lui, sa biodisponibilité était faible par rapport aux autres patients.

#### 14.5 Description du patient avec 22 infections

Le patient avec 22 infections a eu une Tx à cause d'un emphysème avec déficit en  $\alpha$ 1- antitrypsine à 56 ans en 2008. Il présentait une colonisation prétransplantaire à Aspergillus, qui a nécessité d'être traitée après la Tx. Il a ensuite surtout des infections bactériennes (11), dont un choc septique, 5 pulmonaire ou bronchique, 1 colite à C. difficile, 1 écoulement de la plaie, 3 urinaires). Comme germe on a pu trouver : 3 Pseudomonas, 1 Clostridium difficile, 1 Citrobacter braaki, 1 Haemophilus influenza, 1 entérobactérie, 1 Proteus, 1 Escheria coli. 2 mycoses (1 aspergillus, 1 inconnu), 1 virale (zona), 2 infections mixtes à plusieurs moisissures pulmonaires, 1 inconnu (bronchite qui a été mise sous thérapie antibiotique sans mise en évidence d'un germe). Les trois premières années de la Tx ont été survécues sans aucun rejet et sans développement d'un diabète avec une clairance à 43.4 ml/min à 3 ans. Le patient présentait un CV du taux de tacrolimus élevé par comparaison aux autres (27.3) et une biodisponibilité aussi élevée (2.49 ng/(ml x mg)) avec une posologie quotidienne moyenne basse (3.2 mg/j). Le patient est décédé à 4 ans de la Tx à cause d'une pneumonie à Pseudomonas aeruginosa sur une embolie pulmonaire sous anticoagulation et un syndrome d'allogreffe restrictif.

#### 14.6 Description du patient avec 11 rejets

C'était une première Tx à cause d'une pathologie interstitielle d'origine peu claire (possible histiocytose X) avec HTAP sévère et syndrome obstructif à 45 ans. On y retrouve que des rejets d'intensité faibles à moyennes (6 A1, 5 A2). C'est un sujet chez qui on a dû traiter un nombre d'infection de 9 donc proche de la médiane du collectif moyen, mais avec survie des trois premières années sans développement de diabète et une clairance à 66 ml/min à 3 ans. La posologie quotidienne, la moyenne du taux de tacrolimus ainsi que la biodisponibilité sont des valeurs qui correspondent à la moyenne par rapport à tous les autres patients avec un CV du taux de tacrolimus bas.

Il s'agit d'un cas très particulier avec des rejets très fréquents. Il fallait ainsi se demander s'il ne s'agissait pas d'un infiltrat lymphocytaire autre que du au rejet, c'est pourquoi on avait fait une abstention thérapeutique concernant le traitement du rejet.

Malgré ceci le patient décrit est toujours vivant le 12<sup>ème</sup> année de la Tx pulmonaire sans signe de rejet.

#### 14.7 Description du patient avec 9 rejets

Le sujet avec 9 rejets avait dû être transplanté pour une insuffisance respiratoire chronique sur bronchiectasies et syndrome restrictif secondaire à une cyphoscoliose, c'était ainsi une première Tx à l'âge de 59 ans. Lui aussi avait eu des rejets de degré faible à moyen (6A1, 3A2). On a documenté une moyenne du taux de tacrolimus moyenne et une posologie quotidienne dans la moyenne, un CV ainsi qu'une biodisponibilité inférieure à la moyenne du groupe. Lui a survécu les 3 ans, mais a par contre eu 18 infections et a développé un diabète. Sa clairance à 3 ans était à 38.3 ml/min. Comme chez le patient décrit antérieurement on se demandait aussi si on ne voyait pas un infiltrat lymphocytaire autre que du au rejet aux biopsies et on s'abstenait du traitement des rejets. Il est ainsi mort d'un dysfonctionnement chronique du greffon à 11 ans de la Tx pulmonaire. Les deux patients avec 9 et 11 rejets ont été transplanté entre 2004 et 2005. A noter que les 3 autres Txs dans cet intervalle de temps n'ont montré qu'un épisode de degré 1 pour un patient et de degré 3 pour les 2 autres.

#### 14.8 Description des patients avec un score cumulatif de rejet élevé

Chez le patient avec un score de 16 il s'agit du patient qui avait montre 11 rejets, ceux avec l'importance de 12 correspond au patient avec les 9 rejets, ils ont donc une sévérité des rejets haute à cause du nombre élevé de leurs rejets avec des degrés faibles et moyens. Les patients avec les scores de 8, 9 et 10 ont tous eu 5 rejets surtout des degrés 3 et 2.

#### 14.9 Description des patients avec prise concomitante de Vfend pendant ou antérieurement à la période de mesure des 5 taux sanguin de tacrolimus

Pour deux de nos patients on a identifié la prise de Vfend pendant la période des 5 taux précédents le bilan à 1 ans.

Patient 1: Il avait un taux de tacrolimus mesuré pendant le temps de prise concomitante de Vfend, le deuxième 4 taux. On a diminué à un tiers son posologie du tacrolimus pendant la prise du Vfend. On constate chez ce patient que des légères variations habituelles du taux de tacrolimus pendant cette période et son CV était inférieur à la moyenne (11.31).



Patient 2: Il avait une posologie de tacrolimus réduit à 1/5 depuis l'introduction du Vfend, son arrêt ne concerne plus notre période d'observation. Ainsi il avait des taux stables pendant cette période, mais il avait un taux de tacrolimus très élevé avant la prise du Vfend, ce qui résulte à un CV élevé (37.95) par rapport aux autres. Il y avait un autre patient chez lequel on avait arrêté le Vfend le jour de la mesure du premier taux pendant le temps d'observation de notre étude. Elle présentait ce jour-là un taux bas par rapport aux autres et avait besoin d'augmentation de posologie de tacrolimus ensuite après les 3 prochaines mesures de taux. Son CV est aussi élève (21.62). Il y avait un autre patient chez lequel on avait arrêté le Vfend 3 jour avant la première mesure du taux de tacrolimus. Ensuite il a reçu un schéma croissant jusqu'à 4 fois la dose au préalable pendant 3 jours. Il avait ensuite un CV inférieur à la moyenne (12.78).