



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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sophie ACAMER-VALLANCE

Le 15 octobre 2013

PRESCRIPTION DES ANTICALCINEURINES CHEZ LES GREFFES RENAUX OBESES : L'ATTITUDE ACTUELLE EST-ELLE ADAPTEE ?

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur L. FRIMAT
Monsieur le Professeur P. GILLET
Monsieur le Professeur D. QUILLIOT
Monsieur le Docteur M. LADRIERE
Monsieur le Docteur N. GAMBIER

Président
Juge
Juge
Juge
Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseeurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
 DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel
 MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques
 POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques
 ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
 VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel
STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Luc Frimat
Professeur en Néphrologie

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et je vous en remercie.
Votre expérience et votre expertise m'ont beaucoup appris au cours de mon internat. Je vous
suis reconnaissante du temps que vous m'avez accordé pour la réalisation de ce travail.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Pierre Gillet

Professeur en Pharmacologie et Thérapeutique

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'assurance de ma très vive reconnaissance.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Didier Quilliot
Professeur de Nutrition

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'assurance de ma gratitude.

A notre juge et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Marc Ladrière
Docteur en Néphrologie

Je te remercie de m'avoir encadrée et soutenue tout au long de mon internat. J'ai beaucoup apprécié ta disponibilité et ton aide précieuse durant ce travail. J'espère être à la hauteur de tes attentes.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Nicolas Gambier

Docteur en Pharmacologie et Thérapeutique

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour votre aide précieuse dans ce travail.

A mon mari Jean-Christophe, pour ton amour et ton soutien au quotidien. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me faire avancer et ne jamais douter. J'ai admiré ta patience et ton courage durant ces mois de préparation de thèse. Je te souhaite également de t'épanouir dans ta vie professionnelle. De nouvelles aventures nous attendent prochainement et j'espère que notre couple restera soudé et complice pour toujours.

A mes parents Christine et Bruno, que j'admire tant. Merci de m'avoir inculqué les valeurs de la vie et du travail. Vous avez toujours su m'encourager dans ma vie professionnelle et me soutenir dans les moments difficiles. Je vous exprime ici tout mon amour et ma reconnaissance.

A mon frère Pierre, pour son soutien. Je te souhaite d'être épanoui en amour et dans ton travail.

A ma grand-mère Colette, pour son écoute et sa joie de vivre.

A mes grands-parents Antoinette et Antoine, qui seraient sûrement très fiers de leur petite fille.

A mes oncles et tantes, qui m'ont toujours soutenue.

A ma belle famille, et surtout à mes beaux parents Isabelle et Claude, qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mon travail. Merci aussi à mes beaux frères et belles sœurs avec qui j'adore partager de bons moments pleins de joie de vivre.

A Cécilia, « ma moitié », avec qui je partage tout, les bons comme les mauvais moments. A toutes ces heures passées au téléphone à se raconter l'avancement de nos thèses respectives. Je te souhaite de tout mon cœur d'être épanouie dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mes amis, pour leur soutien et leur bonne humeur, Camille et Nicolas, Marie France et Bertrand, Bart, Thibault, Cédric, Marine et Vincent, Bigoudi, Sarah, Hélène et Clément et toute la fine équipe : Mélanie et Philippe, Emilie et Philippe, Emilie et Bruno, les 2 Seb.

A mes co-internes , avec qui j'ai partagé de bons moments néphrologiques et culinaires Perrine, Pierre, Manon ou les 4 fantastiques, Arnaud, Arielle, Alexandre, Emilie, Ophélie, Benjamin, Johan, Clément et Alexandra. Et aussi à tous les internes que j'ai croisé et qui ont su égayer les stages Aymen, Carole, Macaire, Senem, pour de folles aventures en réanimation, Fanny, Sandy, Tannvir, Justine, Zineb et Amandine pour un semestre 100% féminin en diabétologie et Charlie pour sa bonne humeur et son humour décalé.

A tous les néphrologues que j'ai rencontré, à Madame le Professeur Kessler qui m'a transmis sa passion pour la néphrologie, au Dr Cao qui nous a appris à cajoler les fistules, à Marc qui m'a beaucoup aidé dans ce travail, à Joelle et Nicolas pour leur disponibilité et leur sympathie, à Cécile qui était là pour mes débuts dans la néphrologie, à Julien pour son soutien et son enseignement, à Manue et Steph pour leurs bonnes humeurs et leurs écoutes. A tous les autres médecins néphrologues ou non néphrologues, Laura et Georges deux supers réanimateurs, à Pauline qui m'a appris la diabétologie.

A toutes les équipes paramédicales et à toutes les secrétaires que j'ai pu rencontrer lors de mon internat.

Un remerciement tout particulier au Dr Julien Scala Bertola ainsi qu'à Marc Soudant sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

LISTE DES ABREVIATIONS

Anti ILR2 : Anti InterLeukine 2 Receptor

C0 : taux sanguin résiduel

C2 : taux sanguin à 2h

DIVAT : Données Informatisées VAlidées en Transplantation

HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale

IMC : Indice de Masse Corporelle

PRA : Panel Reactive Antibody

SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire

SOMMAIRE

Préambule	18
Article	24
Résumé	25
Introduction	27
Patients et méthode	28
Résultats	32
Discussion	34
Conclusion	38
Bibliographie.....	40
Tableaux	44
Tableau 1	44
Tableau 2	46
Figures	47
Figure 1.....	47
Figure 2.....	48
Figure 3.....	48
Figure 4.....	49
Figure 5.....	49
Figure 6.....	50
Figure 7.....	50

PREAMBULE

PHARMACOCINETIQUE DES ANTICALCINEURINES

Ciclosporine

Absorption

La solution buvable et capsules de Sandimmun® sont bioéquivalentes. Leur biodisponibilité absolue est de 20 à 50% et la concentration sanguine maximale est atteinte en 3,5 heures en moyenne (1 à 6h) (1).

La solution buvable et les capsules de Néoral® sont également bioéquivalentes. Leur biodisponibilité absolue est supérieure de 29% à celle du Sandimmun®. La concentration maximale est obtenue en 1 heure de moins et est supérieure de 59% à celle observée sous Sandimmun®, tandis que les concentrations résiduelles sont comparables.

L'absorption de la ciclosporine se fait essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est incomplète et fait l'objet d'une grande variabilité intra et interindividuelle. Cette faible absorption pourrait être due, pour le Sandimmun®, à la nécessité de sels biliaires en grande quantité et, pour les deux formes galéniques, à un effet de premier passage intestinal et hépatique par le cytochrome 3A4 (15 à 30% de la dose de ciclosporine serait ainsi métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique) (2).

D'autre part, la ciclosporine est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P qui est une protéine transmembranaire produite par le gène MDR1 (3). Cette protéine est largement distribuée dans l'organisme et notamment au niveau de l'épithélium intestinal (4). Elle agit comme une pompe transportant ses substrats du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire. Une grande variabilité interindividuelle au niveau de l'expression ou de

l'activité de la glycoprotéine P, imputée à des mutations ponctuelles du gène MDR1, pourrait expliquer partiellement la grande variabilité de biodisponibilité de la ciclosporine.

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).

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.

En phase de surveillance (patient stable équilibré), la mesure de la ciclosporine peut être réalisée simplement en résiduelle (C0), plus facile à mettre en oeuvre et permettant la surveillance de la variabilité et de la tolérance, ainsi que la détection des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (1).

Distribution

Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47 % dans le plasma, 10-20 % dans les leucocytes et 41-58 % dans les hématies. Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement aux lipoprotéines (1).

Le volume de distribution de la ciclosporine peut atteindre 6 à 18L/kg (5). Ceci est lié au caractère lipophile de la molécule, qui mis à part une séquestration dans les hématies, est largement distribuée dans l'espace extravasculaire et notamment dans les territoires lipophiles. De ce fait, les concentrations tissulaires sont supérieures à celles observées au niveau sanguin, facteur allant de 3 à 50 (6).

Métabolisme

La ciclosporine est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 3A4 en 30 métabolites au moins (7). Le métabolisme se fait au niveau de la paroi intestinale, du foie et du rein (8). Les voies principales de biotransformation relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et de N-déméthylation oxydante. Tous les métabolites réunis représentent moins de 10% de l'activité immunosuppressive de la molécule mère. Ces métabolites sont moins néphrotoxiques que la ciclosporine

Elimination

L'élimination est essentiellement biliaire : seulement 6 % de la dose sont retrouvés dans les urines après administration orale dont 0,1 % sous forme inchangée (1).

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).

L'état stable est donc atteint en 1 à 4 jours pour le Néoral® et en 2 à 6 jours pour le Sandimmun®.

Tacrolimus

Absorption

Les études chez l'homme ont montré que le tacrolimus peut être absorbé à tous les niveaux du tractus gastro-intestinal (1).

Après administration orale de gélules de Prograf®, les concentrations sanguines maximales de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures environ. Chez certains patients, le tacrolimus semble être absorbé de manière continue sur une période prolongée conduisant à un profil d'absorption relativement plat.

La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et 25 %. La bile ne modifie pas l'absorption de Prograf®.

Il existe une forte corrélation entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'état d'équilibre. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles sur sang total permet donc une bonne estimation de l'exposition systémique.

Distribution

Dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la alpha-1-glycoprotéine acide (1).

Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 l (sujets sains).

La clairance du tacrolimus est faible.

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

Métabolisme

Le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P450-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation

systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus (1).

Elimination

Environ 2 % est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire (1).

PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'OBÈSE

Les modifications physiologiques chez le patient obèse peuvent affecter les différentes étapes du devenir du médicament (9)(10).

Distribution

La distribution tissulaire des médicaments est le plus souvent modifiée et cela se répercute sur le volume de distribution apparent. Des modifications évidentes de distribution sont liées au caractère plus ou moins lipophile des médicaments. Il existe également des modifications de l'hémodynamique et des flux sanguins locaux qui vont nécessairement avoir des conséquences sur la cinétique. En effet, le tissu adipeux reçoit près de 5% du débit cardiaque alors que les organes et le tissu maigre reçoivent respectivement 73 et 22%. La réduction des performances cardiaques du patient obèse pourrait aussi participer à la réduction de la perfusion tissulaire.

Fixation protéique

L'augmentation des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines et des acides gras pourrait favoriser la réduction des capacités de fixation protéique de certains médicaments. En

conséquence, leur fraction libre est augmentée. Il existe peu de modification de l'albumine chez l'obèse. En revanche, une augmentation de certaines molécules comme l'orosomucoïde a été décrite ce qui pourrait, à l'inverse, favoriser la fixation protéique de ces médicaments.

Elimination

Chez le patient obèse, des modifications pouvant altérer le fonctionnement hépatique ont été mises en évidence : altération du flux sanguin splanchnique, stéatose, fibrose, hépatite ou cirrhose.

En ce qui concerne la clairance rénale des médicaments, celle-ci augmente avec l'obésité en rapport avec l'élévation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire.

En conclusion, la pharmacocinétique des médicaments chez le patient obèse, est la résultante de nombreux facteurs : structure du médicament, lipophilie, perfusion tissulaire, fixation protéique et élimination.

ARTICLE

Prescription des anticalcineurines chez les greffés rénaux obèses : l'attitude actuelle est-elle adaptée ?

Prescription anticalcineurins obese kidney transplant recipients: current attitude is appropriate?

Sophie Vallance⁽¹⁾, Nicolas Gambier⁽²⁾, Marc Soudant⁽³⁾, Luc Frimat⁽¹⁾, Nathalie Thilly⁽³⁾,
Marc Ladrière⁽¹⁾

⁽¹⁾Service de Néphrologie, CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁽²⁾Service de Pharmacologie et Toxicologie, CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁽³⁾Service d'Epidémiologie, CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Mots clés : transplantation rénale, obésité, anticalcineurines

RESUME

Introduction : En France, près de 15% de la population générale est obèse. Chez les patients greffés rénaux, l'obésité est source de nombreuses complications. Elle entraîne également des modifications de la pharmacocinétique des médicaments notamment des anticalcineurines, molécules très lipophiles. Nous avons comparé l'évolution des posologies des anticalcineurines entre les patients greffés obèses et non obèses dans les six premiers mois de la greffe et nous y avons corrélé les taux résiduels de ciclosporine et tacrolimus.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique incluant les patients greffés rénaux au CHU de Nancy entre le 01/04/2006 et le 30/06/2011 à l'exception des greffes multiples, des hyalinoses segmentaires et focales primitives et des patients ne recevant ni ciclosporine, ni tacrolimus. Les données de l'inclusion, de 3 et 6 mois ont été extraites de la base DIVAT. Les données concernant la sortie d'hospitalisation ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Tous les taux résiduels d'anticalcineurines ont été récupérés auprès du service de Pharmacologie du CHU de Nancy.

Résultats : 441 patients ont été greffés entre le 01/04/2006 et le 30/06/2011. 19,2% de notre population est obèse. On retrouve une majorité de femmes à 55,2% dans le groupe obèses. Le délai de reprise de fonction du greffon est plus long chez les obèses. Avant la sortie d'hospitalisation, 9,2% des obèses retournent en dialyse contre 1,6% des non obèses. L'incidence d'infection virale est plus importante chez les patients obèses. Pour le tacrolimus, nous ne mettons pas en évidence de différence significative pour l'évolution des taux résiduels et des posologies entre les deux groupes. En revanche pour la ciclosporine, nous montrons que les femmes obèses ont des taux résiduels plus élevés. Les posologies rapportées au poids sont plus faibles chez les patients obèses quelque soit le sexe.

Conclusion : Nous montrons des résultats différents pour les deux anticalcineurines. La prescription de ciclosporine en fonction du poids réel du patient ne semble pas être la méthode la plus adaptée chez le patient obèse. Une étude prospective comparant plusieurs modalités de prescription (surface corporelle, poids idéal,...) pourrait permettre de valider un schéma d'adaptation posologique.

INTRODUCTION

L'obésité est actuellement un problème de santé publique. En France en 2012, près de 15% de la population adulte est obèse contre 8,5% il y a 12 ans (11). Dans ce contexte, l'Etat français s'engage dans la prévention, l'amélioration de la prise en charge et la recherche avec le Plan Obésité 2010-2013 (12).

Cet accroissement de la prévalence de l'obésité se retrouve également dans la population des patients insuffisants rénaux chroniques. 19,2% des patients dialysés au 31/12/2011 ont un IMC supérieur ou égal à 30 en France. En Lorraine, ce chiffre s'élève à 25,4% (prévalence la plus élevée en France métropolitaine) (13).

L'obésité représente un facteur indépendant de progression de l'insuffisance rénale chronique et engendre de nombreuses complications chez les greffés rénaux : chirurgicales (déhiscence et infection de parois, hématome, lymphocèle...) (14,15), métaboliques (diabète de novo, dyslipidémie, syndrome métabolique) (16-19) ainsi qu'une reprise retardée de fonction du greffon et une diminution de la survie des greffons (20,21).

Malgré ces risques, la transplantation rénale permet de réduire de façon significative la mortalité de ces patients comparativement à la dialyse (de 61% pour la greffe à partir de donneur décédé et de 77% pour la greffe donneur vivant) (22,23).

L'obésité entraîne des modifications de la pharmacocinétique de nombreux médicaments. En effet, le volume de distribution est augmenté avec l'excès de tissu adipeux. La fixation protéique est affectée notamment par des concentrations d'orosomucoïde augmentées. L'élimination hépatique peut également être altérée par des lésions de stéatose ou fibrose (9,10). La pharmacocinétique des anticalcineurines chez les patients obèses est très peu étudiée. Dans les années 1980, il a été montré que le volume de distribution et la clairance de

la ciclosporine, à l'époque sous forme Sandimmun®, étaient identiques entre obèses et non obèses quand ces paramètres pharmacocinétiques étaient normalisés par le poids idéal (24,25). Dans notre centre, la prescription des anticalcineurines est standardisée. Partant d'une posologie identique pour tous les patients, nous avons observé la nécessité d'une baisse rapide de la posologie des anticalcineurines en réponse à des taux résiduels dépassant la fourchette thérapeutique chez les obèses.

Grâce à un travail préliminaire non publié, nous avons montré sur une centaine de patients que les posologies de ciclosporine rapportées au poids étaient significativement plus faibles chez les patients greffés rénaux obèses dans les six premiers mois de la greffe.

Partant de cette hypothèse, nous avons voulu confirmer cette observation sur une population plus importante et y corrélérer les taux résiduels. Nous avons également voulu vérifier cette hypothèse pour le tacrolimus.

PATIENTS ET METHODES

Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique incluant les patients greffés au CHU de Nancy entre le 1^{er} avril 2006 et le 30 juin 2011 et traités par ciclosporine ou tacrolimus par voie orale. Nous avons décidé d'exclure les greffes multiples (bigreffe ou rein-pancréas), les hyalinoses segmentaires et focales (HSF) primitives ayant reçu la ciclosporine par voie intra-veineuse ainsi que les patients n'ayant reçu ni ciclosporine ni tacrolimus par voie orale. Le diagramme de flux est représenté à la Figure 1.

Protocole thérapeutique

Dans notre centre, les patients greffés reçoivent un traitement immunosuppresseur associant anticalcineurine, antimétabolite et corticoides après un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire (SAL) ou inhibiteurs du récepteur de l'Interleukine 2 (ILR2). Les anticalcineurines sont prescrites de façon standardisée chez tous les patients à la dose de 6 mg/kg/j pour la ciclosporine (Néoral®) et 0,15 mg/kg/j pour le tacrolimus (Prograf®) en deux prises quotidiennes. La prescription est réalisée en fonction du poids réel du patient (poids constaté sur la balance).

En ce qui concerne l'adaptation posologique, pour la ciclosporine, nous utilisons les taux résiduels (C0) ainsi que les taux à 2 heures (C2) durant la durée de l'hospitalisation. Après la sortie, nous ne réalisons que des C0 en consultation. Dans notre analyse, nous n'avons tenu compte que des C0. Entre 0 et 3 mois, nous adaptons afin d'obtenir des C0 entre 150 et 200 ng/mL puis entre 3 mois et 1 an, l'objectif se situe entre 100 et 150 ng/mL. Pour le tacrolimus, l'objectif de taux résiduel est de 8-10 ng/mL entre 0 et 3 mois puis entre 6 et 8 ng/mL entre 3 mois et 1 an. De plus, nous n'avons pas pour habitude l'épargne en corticoïdes.

Recueil de données

DIVAT

Les données du jour de greffe, de 3 et 6 mois ont été extraites de la base de données informatisée DIVAT (Données Informatisées VAlidées en Transplantation) (26).

Pour chaque patient ont été recueillis l'âge, le sexe, le poids, la taille, la date de la greffe, le numéro de la greffe, la néphropathie initiale, la technique d'épuration extra-rénale, la relation donneur-receveur, l'âge et le sexe du donneur, le temps d'ischémie, le délai de reprise de fonction du greffon, l'apparition de rejet ou de toxicité sur la biopsie du greffon au cours de la première année, la survenue d'une infection virale ou bactérienne dans la première année,

l'immunisation, l'utilisation d'un traitement d'induction, la molécule d'anticalcineurine utilisée (ciclosporine ou tacrolimus) ainsi que la posologie à 3 et 6 mois.

L'IMC a été calculé par le rapport poids/taille². L'obésité a été définie par un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Le temps d'ischémie froide est défini comme le temps entre le clampage de l'aorte du donneur et le déclampage de l'artère du receveur. Le temps d'ischémie tiède est le temps pendant lequel l'organe se réchauffe et n'est pas encore revascularisé (= temps des anastomoses). Le délai de reprise de fonction du greffon est calculé à partir du lendemain de la dernière séance de dialyse. Les épisodes de rejets, prouvés ou non par biopsie, ont été considérés comme significatifs si un traitement s'est avéré requis (y compris lésions borderline de la classification de Banff). Le diagnostic de toxicité est retenu, si des signes anatomopathologiques de toxicité aiguë ou chronique sont retrouvés sur la biopsie du greffon.

Le diagnostic d'infection virale ou bactérienne a été retenu pour tout prélèvement virologique ou bactériologique positif. L'immunisation a été appréciée par le taux de Panel Reactive Antibody (PRA). Les patients ont été divisés en 3 groupes : peu immunisés pour des $PRA < 30\%$, moyennement immunisés pour des PRA entre 30 et 80% et hyperimmunisés pour des $PRA > 80\%$.

Dossier patient

Les données concernant le jour de sortie d'hospitalisation ont été recherchées rétrospectivement dans les dossiers des patients. Ont été recueillis : la date de sortie, le poids du patient et la molécule d'anticalcineurine utilisée ainsi que la posologie du jour de sortie.

Laboratoire de Pharmacologie

Les taux résiduels (C0) des anticalcineurines utilisés ont tous été réalisés dans le laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie du CHU de Nancy. La méthode de dosage utilisée par ce laboratoire est l'immuno-analyse (réactif Siemens).

Pour l'analyse des données avant la sortie d'hospitalisation, nous avons utilisé tous les taux résiduels du jour de la greffe jusqu'au jour de sortie d'hospitalisation +/- 2 jours. Ensuite, nous avons retenu les taux résiduels de 3 et 6 mois +/- 30 jours. Certaines données étaient manquantes. Les patients intégrés dans l'analyse sont ceux pour lesquels nous disposions d'au moins un taux résiduel sur la période donnée.

Analyse statistique des données

Pour la comparaison des obèses et non obèses, nous avons utilisé un test t de Student pour les valeurs quantitatives et un test de χ^2 ou Fisher pour les valeurs qualitatives.

Pour le tacrolimus d'une part, et la ciclosporine d'autre part, une analyse des mesures répétées, a été réalisée pour les taux résiduels et les posologies du jour de sortie jusqu'à 6 mois ainsi qu'une analyse avec estimation de l'effet temps par une fonction spline cubique pour l'évolution des taux résiduels entre le jour de greffe et la sortie. Nous avons recherché systématiquement les facteurs de confusion : l'immunisation, le traitement d'induction, les infections virales ou bactériennes, la toxicité des anticalcineurines, les rejets, le sexe et l'âge du receveur. Pour l'analyse multivariée, seules les variables significatives ont été retenues.

Le seuil de significativité a été choisi à 0,05. Les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel SAS (version 9.3 ; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

RESULTATS

Caractéristiques de la population

441 patients ont été greffés entre le 01/04/2006 et le 30/06/2011. Après les exclusions, 395 patients sont retenus dans notre analyse. Les caractéristiques de cette population sont résumées dans le Tableau 1.

19,2% de notre population est obèse. L'IMC maximal est de 40,1 kg/m². 25% des patients obèses ont un IMC supérieur à 33,8 kg/m².

Comparaison obèses et non obèses

Compte tenu des décès et des retours précoces en dialyse, nous avons travaillé sur 377 patients. Le Tableau 2 compare les caractéristiques de ces deux populations.

On note une majorité de femmes à 55,2% dans le groupe obèses ($p=0,0007$). Les obèses sont plus âgés (55,1 ans contre 50,3 ans, $p=0,0122$). Il existe une différence significative pour l'âge du donneur : les obèses ont des donneurs plus âgés que les non obèses (54,2 ans contre 49,8 ans, $p=0,0275$). Le délai de reprise de fonction du greffon est plus long chez les patients obèses (5,4 jours contre 3,4 jours, $p=0,0105$). En revanche, on ne retrouve pas de différence significative sur l'utilisation de l'anticalcineurine ou du traitement d'induction entre les deux groupes.

9,2% des patients obèses retournent en dialyse avant la sortie d'hospitalisation contre 1,6% des non obèses ($p=0,0026$)

A 3 mois, on note une incidence plus élevée d'infections virales dans le groupe obèses (22,4% contre 12,6%, $p=0,0377$). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue d'un rejet, d'une infection bactérienne ou de signes de toxicité sur biopsie du greffon que ce soit à la sortie d'hospitalisation, à 3 ou à 6 mois.

Résultats pour le tacrolimus

Evolution des taux résiduels avant la sortie d'hospitalisation

Les taux résiduels de tacrolimus ne sont pas différents entre les patients obèses et non obèses jusqu'à la sortie d'hospitalisation ($p=0,9991$). [Figure 2]

Evolution des taux résiduels entre la sortie d'hospitalisation et 6 mois

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour l'évolution des taux résiduels de tacrolimus ($p=0,2510$) [Figure 3]

Evolution des posologies entre la sortie d'hospitalisation et 6 mois

On ne note pas d'effet significatif de l'obésité sur l'évolution des posologies de tacrolimus ($p=0,1596$). [Figure 4]

Résultats pour la ciclosporine

Evolution des taux résiduels avant la sortie d'hospitalisation

Nous montrons un effet obésité chez les femmes ($p= 0,034$). En effet, les femmes obèses ont des taux résiduels plus importants que les femmes non obèses et que les hommes à partir du 5^{ème} jour d'hospitalisation, ensuite les courbes se rapprochent. Chez les hommes, il n'existe pas de différence significative entre obèses et non obèses. On remarque simplement que dans les premiers jours de la greffe, les taux résiduels baissent très rapidement dans les deux groupes. [Figure 5]

Evolution des taux résiduels entre la sortie d'hospitalisation et 6 mois

Cette analyse montre également un effet obésité qui est différent chez les hommes et les femmes. En effet, il s'observe surtout chez les femmes avec des taux résiduels supérieurs aux 3 temps de mesures ($p < 0,001$ à la sortie, $p = 0,012$ à M3 et $p = 0,028$ à M6). [Figure 6]

Evolution des posologies entre la sortie d'hospitalisation et 6 mois

On note une différence significative pour l'évolution des posologies en fonction de l'obésité quelque soit le sexe. Les posologies de ciclosporine (en mg/kg/j) sont retrouvées plus faibles chez les patients obèses versus les non obèses que ce soit à la sortie de greffe ($p < 0,001$), à 3 mois ($p = 0,017$) ou à 6 mois ($p = 0,017$). [Figure 7]

DISCUSSION

Pour le tacrolimus, notre étude ne montre pas de différence significative sur l'évolution des taux résiduels ou des posologies entre obèses et non obèses. En revanche, pour la ciclosporine, elle montre que les femmes obèses ont des taux résiduels plus importants comparés aux femmes non obèses et aux hommes (obèses ou non) à partir du 5^{ème} jour ainsi qu'entre le jour de sortie d'hospitalisation et 6 mois. Parallèlement, les posologies de ciclosporine (en mg/kg/j) sont inférieures chez les obèses, quelque soit le sexe dans les 6 premiers mois de la greffe. Compte tenu des conséquences potentielles d'un surdosage en ciclosporine sur le greffon, éviter une période de surexposition pourrait avoir un effet bénéfique.

Dans notre population, on note une proportion importante d'obèses (19,2%). Ce chiffre est supérieur à celui retrouvé dans la population générale française (11). On retrouve surtout une majorité de femmes obèses (55,2%). Ceci est également vrai dans la population générale

française. En effet, en 2012, la prévalence de l'obésité est de 15,7% chez les femmes contre 14,3% chez les hommes. Dans la population de dialysés français, au 31/12/2011, 19,2% des patients ont un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ avec une majorité de femmes (50,3%) (13).

On observe chez les transplantés obèses un délai de reprise de fonction du greffon significativement plus long, ce qui a également été montré sur le registre américain pour les patients avec un $IMC > 36$. La survie des greffons est aussi moins bonne chez les patients obèses, les pertes de greffons sont précoces (avant la sortie d'hospitalisation). La fréquence des infections virales est également plus élevée dans cette population. Là encore, ces données sont comparables au registre américain (20). En revanche, l'incidence du rejet aigu ne semble pas modifiée par l'obésité.

Dans la littérature, très peu de travaux décrivent l'utilisation des anticalcineurines chez les greffés rénaux obèses. Nos résultats confirment notre hypothèse de départ selon laquelle, au cours des six premiers mois, les posologies de ciclosporine sont diminuées plus rapidement chez les obèses, à partir d'une posologie initiale rapportée au poids semblable. Cette observation a également été réalisée sur une série espagnole, plus à distance de la greffe (>1an) et avec des CO similaires entre les deux groupes (27).

Dans notre cohorte, les taux résiduels de ciclosporine sont plus élevés uniquement chez les femmes obèses. Il est probable que ceci résulte de plusieurs mécanismes à l'origine d'une différence importante de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme (28). Tout d'abord, la biodisponibilité est modifiée. La vidange gastrique est plus lente chez la femme sous l'action des œstrogènes. La distribution du médicament n'est pas la même car la composition corporelle et la liaison aux protéines sont différentes. Les femmes ont plus de tissu adipeux. Le volume plasmatique est plus important chez l'homme alors qu'il varie chez la femme en fonction du cycle menstruel et pendant la grossesse. De plus, l'albumine varie

peu en fonction du sexe, mais chez la femme, le taux d'orosomucoïde est plus faible à cause des œstrogènes et modifie donc le transport des médicaments. Il existe des disparités de transporteurs et d'enzymes au niveau hépatique comme la glycoprotéine p, qui influence la pharmacocinétique de nombreuses molécules dont la ciclosporine (29). Enfin l'excrétion urinaire est modifiée. La clairance rénale est souvent majorée chez l'homme. Finalement, l'influence des œstrogènes sur la pharmacocinétique est majeure chez la femme.

Les courbes de taux résiduels de ciclosporine suggèrent également le rôle possible de la lipolyse concomitante d'une perte de poids durant la période post greffe. Elle pourrait s'accompagner d'un relargage de ciclosporine, molécule très lipophile, et d'une élévation des taux résiduels après le 5^{ème} jour post opératoire. D'autant que de récentes études montrent que les femmes ont une capacité de lipolyse plus accentuée que chez l'homme (30).

La répartition des graisses est également différente selon le sexe, gynoïde chez la femme sous l'influence des œstrogènes. Après la ménopause, le taux d'hormones féminines diminuant, les femmes auront plus tendance à se rapprocher du morphotype masculin avec une redistribution du tissu adipeux plus centrale. Il existe de nombreux autres déterminants génétiques et épigénétiques connus depuis peu. Cette répartition des graisses propre à chaque sexe influence-t-elle différemment la distribution des médicaments lipophiles et notamment de la ciclosporine ? A l'heure actuelle, nous n'avons pas les éléments pour répondre à cette question. Ce résultat observé est probablement la conséquence de nombreux facteurs intriqués dont il est difficile de hiérarchiser l'importance.

En ce qui concerne le tacrolimus, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur l'évolution des taux résiduels ou des posologies entre patients obèses et non obèses. Ces résultats sont discordants de ceux publiés sur une autre série espagnole d'effectif limité qui montrait une corrélation entre IMC élevé et taux résiduel de tacrolimus supérieur à

15 ng/mL (31). Le fait de ne pas montrer de différence pour le tacrolimus comparativement à la ciclosporine n'est pas étonnant. En effet, malgré un mécanisme d'action très proche, leur pharmacocinétique est différente tout comme leurs effets secondaires (1).

Une donnée importante à souligner, concerne la méthode de dosage des anticalcineurines. Tous les taux résiduels ont été réalisés dans le même service de pharmacologie qui utilise l'immuno-analyse. L'inconvénient de cette technique est de ne pas doser que la ciclosporine mais également tous ses métabolites. On considère qu'il en existe une trentaine dont environ 10% sont actifs. Ces métabolites sont moins liposolubles que la ciclosporine et sont donc plus présents dans le volume aqueux que dans le tissu adipeux et pourraient surestimer les dosages retrouvés. Chez l'obèse, le volume aqueux est proportionnellement plus faible que le volume graisseux. Les métabolites sont donc probablement plus concentrés dans le sang chez l'obèse que chez le non-obèse ce qui pourrait être un biais de mesure non négligeable.

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective. L'adaptation posologique n'est pas strictement standardisée mais répond simplement à un objectif d'obtention de taux dans les cibles définies dans le service, non obligatoirement reproductibles sur une autre cohorte. Ces adaptations sont réalisées sur la base de taux résiduels prélevés environ toutes les 48h durant l'hospitalisation puis à chaque consultation. Le fait de ne retenir que l'IMC comme marqueur d'obésité peut être discuté. Nous ne disposons d'aucunes données anthropométriques ni densitométriques. Ceci nous aurait permis de mieux définir les patients et notamment de différencier obésité androïde et gynoïde.

Au vu de ces résultats, notre pratique actuelle pour la prescription des anticalcineurines en fonction du poids réel n'apparaît pas forcément la plus appropriée chez le patient obèse. Il est

possible que le poids idéal soit plus adapté. L'étude de Flechner montrait déjà qu'en prescrivant la ciclosporine en fonction du poids idéal chez les patients obèses, les paramètres pharmacocinétiques devenaient similaires entre les deux groupes (25). A l'époque, la ciclosporine était utilisée sous forme Sandimmun® or, la pharmacocinétique est différente entre les deux formes galéniques (1).

Il existe toutefois très peu de données sur le sujet. Une étude pharmacologique prospective pour comparer plusieurs paramètres de prescription des anticalcineurines (poids idéal, surface corporelle,...) permettrait de mieux comprendre l'intrication des différents facteurs mis en évidence dans notre travail. De plus, un recueil exhaustif de données anthropométriques (tour de taille, tour de hanche, circonférence brachiale, ...) et densitométriques (DEXA) permettraient d'identifier l'influence de la répartition des graisses sur la pharmacocinétique des anticalcineurines.

CONCLUSION

En conclusion, notre travail rapporte l'expérience d'un centre de greffe français où la prévalence de l'obésité est importante. Nous avons montré que les patients greffés rénaux obèses avaient des posologies de ciclosporine (en mg/kg/jour) plus faibles que les patients non obèses dans les 6 premiers mois de la greffe. Les taux résiduels sont plus élevés uniquement chez les femmes obèses suggérant l'intrication de multiples facteurs. Une étude prospective nous permettrait d'éclaircir certains points et peut-être de mettre en place de nouvelles recommandations sur la prescription des anticalcineurines chez les patients greffés rénaux obèses.

DECLARATION D'INTERETS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marquet Pierre. Suivi Thérapeutique Pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier Masson, 2004.- 540p.- (Option bio)
2. Ducharme MP, Verret L, Brouillette D, Sirois G. Ability of a first-pass pharmacokinetic model to characterize cyclosporine blood concentrations after administrations of Sandimmune or Neoral formulations. *Ther Drug Monit.*1998;20:165-171.
3. Van Gelder T, Klupp J, Sawamoto T, Christians U, Morris RE. ATP-binding cassette transporters and calcineurin inhibitors: potential clinical implications. *Transplant Proc.* 2001;33:2420-2421.
4. Anglicheau D, Thervet E, Etienne I, Hurault De Ligny B, Le Meur Y, Touchard G, et al. CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms and cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:422-433.
5. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11:107-132.
6. Humbert H. Metabolites of cyclosporine: blood and tissue levels. Biological activity? *Int J Rad Appl Instrum B.* 1990;17:723-727.
7. Christians U, Sewing KF. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmacol Ther.* 1993;57:291-345.

8. Kronbach T, Fischer V, Meyer UA. Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. Clin Pharmacol Ther. 1988;43:630-635.
9. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;39:215-231.
10. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet. 2010;49:71-87.
11. *ObéPi 2012* [en ligne]. INSERM, Kantar Health, Roche. Disponible à l'adresse : http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf
12. *Plan Obésité 2010-2013* [en ligne]. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Disponible à l'adresse : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Obesite_2010_2013.pdf
13. *Rapport REIN 2011* [en ligne]. Agence Biomédecine. Disponible à l'adresse : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/ra_biomed_2011_bd_web.pdf
14. Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C, Lee DS, Samala N, Englesbe MJ. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. Ann Surg. 2009;250:1014-1020.
15. Singh D, Lawen J, Alkhudair W. Does pretransplant obesity affect the outcome in kidney transplant recipients? Transplant Proc. 2005;37:717-720.
16. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2003;3:178-185.

17. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:416-422.
18. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83:1027-1034.
19. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2710-2718.
20. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73:70-74.
21. Aalten J, Christiaans MH, de Fijter H, Hené R, van der Heijde JH, Roodnat J, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int* 2006;19:901-907.
22. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Pidikiti S, Douzdzian V, Batiuk T. Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis. *Clin Transplant*. 2011;25:401-405.
23. Glanton CW, Kao T-C, Cruess D, Agodoa LYC, Abbott KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int*. 2003;63:647-653.

24. Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ, Cheney CL, Oeser D, Deeg HJ. Effect of obesity on cyclosporine disposition. *Transplantation*. 1988;45:649-651.
25. Flechner SM, Kolbeinson ME, Tam J, Lum B. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1989;47:806-810.
26. Ladriere M, Foucher Y, Legendre C, Kamar N, Garrigue V, Morelon E, et al. The Western Europe Cohort of Kidney Transplanted Recipients : The DIVAT Network. *Clin Transplant* 2010 : 460-461
27. Hortal L, Fernández A, Losada A, Lorenzo M, Baamonde E, Plaza C, et al. Study of the cyclosporine concentration at 2 hours in stable renal transplant patients and relation to body mass index. *Transplant Proc*. 2001;33:3110-3111.
28. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:499-523.
29. Tornatore KM, Brazeau D, Dole K, Danison R, Wilding G, Leca N, et al. Sex differences in cyclosporine pharmacokinetics and ABCB1 gene expression in mononuclear blood cells in African American and Caucasian renal transplant recipients. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:1039-1047
30. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012;3:13.
31. Rodrigo E, de Cos MA, Sánchez B, Ruiz JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, et al. High initial blood levels of tacrolimus in overweight renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:1453-1454.

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population

N=395			
	N	%/moy	ET*
CARACTERISTIQUES RECEVEUR			
Sexe (%)			
M	247	62,5	
F	148	37,5	
Age, ans (moy)	395	51,4	14,2
N° de greffe (%)			
1	320	81	
2	68	17,2	
3	7	1,8	
IMC, kg/m² (moy)	395	25,4	4,8
IMC en classe (%)			
< 25	211	53,5	
25-30	108	27,3	
≥ 30	76	19,2	
Greffe préemptive (%)			
Non	325	84,6	
Oui	59	15,4	
Manquant	11		
Néphropathie (%)			
Glomérulonéphrite	115	29,1	
Polykystose	60	15,2	
Diabète	33	8,4	
Pyélonéphrite	32	8,1	
Vasculaire	30	7,6	
Inconnue/Autre	125	31,6	
Technique d'épuration (%)			
Hémodialyse	261	66,1	
IRC non épurée	59	14,9	
Dialyse péritonéale	50	12,7	
Dialyse péritonéale + Hémodialyse	12	3	
Non précisée	13	3,3	
Ischémie froide, min (moy)	395	952,2	569,9
Ischémie tiède, min (moy)	395	34,8	41,2
Délai greffe - sortie d'hospitalisation, jours (moy)	390	16,1	9,2
Délai de reprise de fonction, jours (moy)	383	3,8	5,7
Ac anti HLA (%)			
Hyperimmunisés (PRA > 80%)	12	3	
Immunisés (PRA entre 30% et 80%)	78	19,8	
Peu immunisés (PRA < 30%)	304	77,2	

* écart-type

Tableau 1 suite. Caractéristiques de la population

		N=395		
		N	%/moy	ET*
CARACTERISTIQUES DONNEUR				
Sexe donneur (%)				
M		232	58,7	
F		163	41,3	
Age donneur, ans (moy)		395	50,8	14,7
Donneur vivant (%)				
Non		316	80	
Oui		79	20	
Cause de décès (%)				
AVC		141	35,8	
Traumatisme crânien		43	10,9	
Autolyse		22	5,6	
Divers		44	11,2	
Rupture anévrisme		23	5,8	
AVP		42	10,7	
Inconnue		79	20	
TRAITEMENTS				
Traitement Immunosuppresseur (%)				
Neoral®		212	53,7	
Prograf®		183	46,3	
Traitement induction (%)		343	86,8	
Type traitement induction (%)				
SAL		219	55,4	
ILR2		124	31,4	
NON		52	13,2	
Durée traitement induction, jours (moy)		299	4,2	1,5

* écart-type

Tableau 2. Comparaison obèses et non obèses

	Non Obèses N=310 (82,2%)			Obèses N=67 (17,8%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe (%)							0,0007
M	207	66,8		30	44,8		
F	103	33,2		37	55,2		
Age, ans (moy)	310	50,3	14,7	67	55,1	12,1	0,0122
N° de greffe (%)							0,0495
1	243	78,4		61	91		
2	60	19,4		6	9		
3	7	2,2		0	0		
IMC, kg/m² (moy)	310	23,6	3,2	67	32,7	2,1	.
Greffe préemptive (%)							0,7786
Non	255	84,7		55	83,3		
Oui	46	15,3		11	16,7		
Manquant	9			1			
Ischémie froide, min (moy)	310	943,9	586,2	67	946,6	517,8	0,9725
Ischémie tiède, min (moy)	310	33,7	39,5	67	39,5	37,4	0,2685
Délai greffe - sortie d'hospitalisation, jours (moy)	310	15,5	8,8	67	17,7	7,8	0,0578
Délai de reprise de fonction, jours (moy)	309	3,4	5,1	67	5,4	7,8	0,0105
Sexe donneur (%)							0,6548
M	185	59,7		38	56,7		
F	125	40,3		29	43,3		
Age donneur, ans (moy)	310	49,8	15,2	67	54,2	12	0,0275
Cause de décès (%)							0,6898
AVC	105	33,9		28	41,8		
Traumatisme cranien	35	11,3		7	10,4		
Autolyse	15	4,8		5	7,5		
Divers	36	11,6		6	9		
Rupture anévrisme	17	5,5		5	7,5		
AVP	34	11		5	7,5		
Inconnue	68	21,9		11	16,3		
Traitement Immunosuppresseur (%)							0,1284
Neoral®	158	51		41	61,2		
Prograf®	152	49		26	38,8		
Traitement induction (%)	269	86,8		59	88,1		0,7766
Type traitement induction (%)							0,6819
SAL	167	53,9		40	59,7		
ILR2	102	32,9		19	28,4		
NON	41	13,2		8	11,9		
Durée traitement induction, jours (moy)	235	4,2	1,4	55	4,3	1,5	0,9717
Ac anti HLA (%)							0,226
Hyperimmunisés (PRA > 80%)	10	3,2		1	1,5		
Immunisés (PRA entre 30% et 80%)	66	21,4		9	13,4		
Peu immunisés (PRA < 30%)	233	75,4		57	85,1		

* écart-type

** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

FIGURES

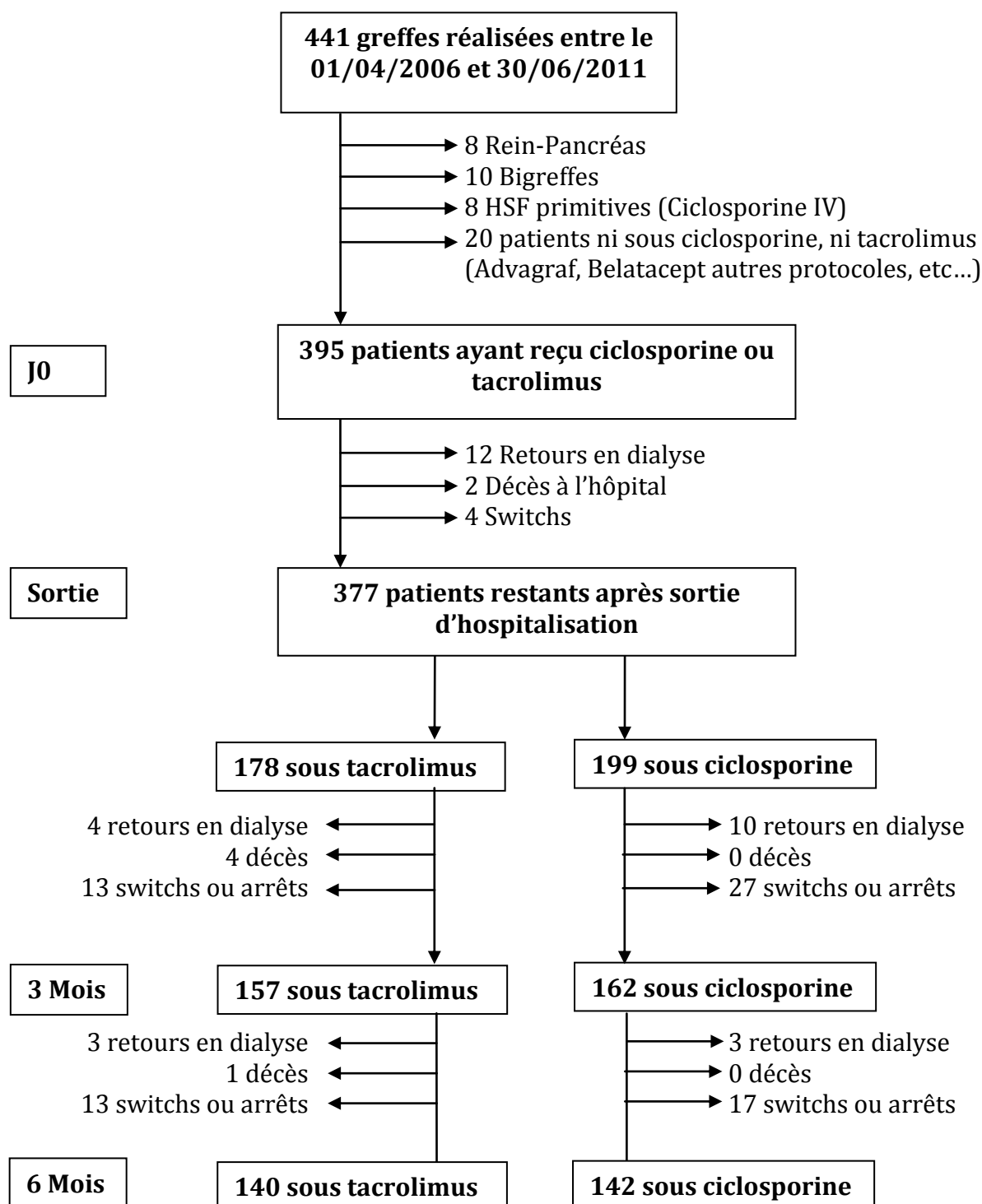


Figure 1. Diagramme de flux

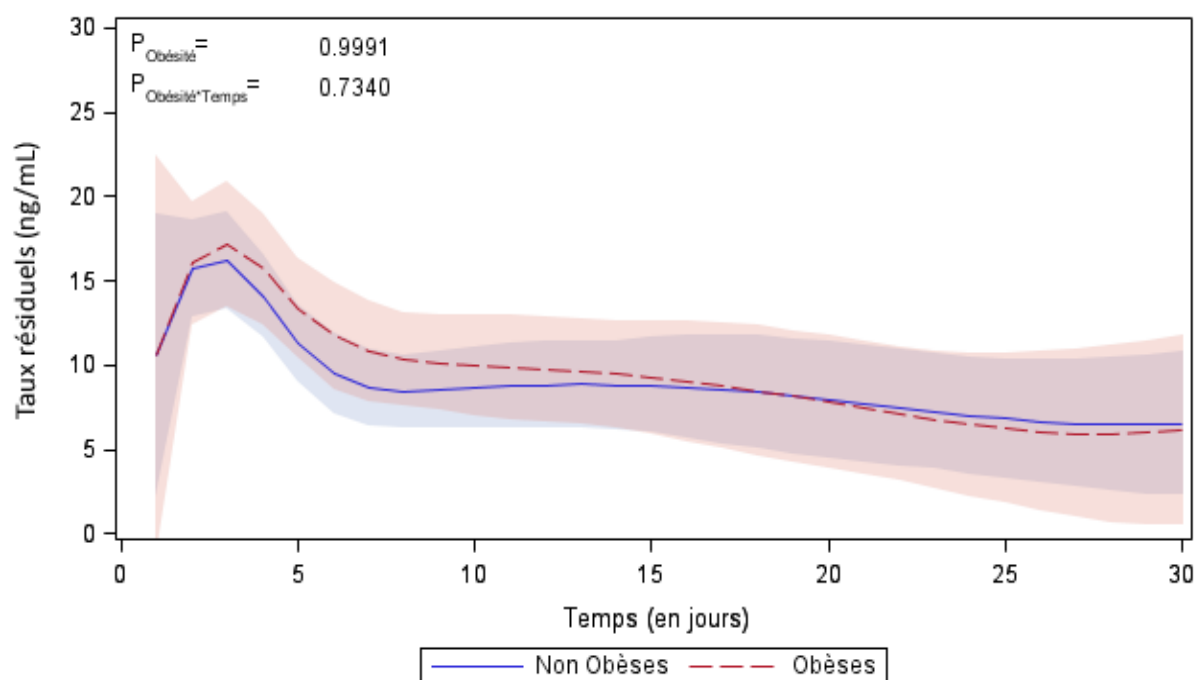


Figure 2. Evolution des taux résiduels de tacrolimus avant la sortie en fonction de l'obésité ajustée sur l'âge, le traitement d'induction et l'immunisation. (n=175)

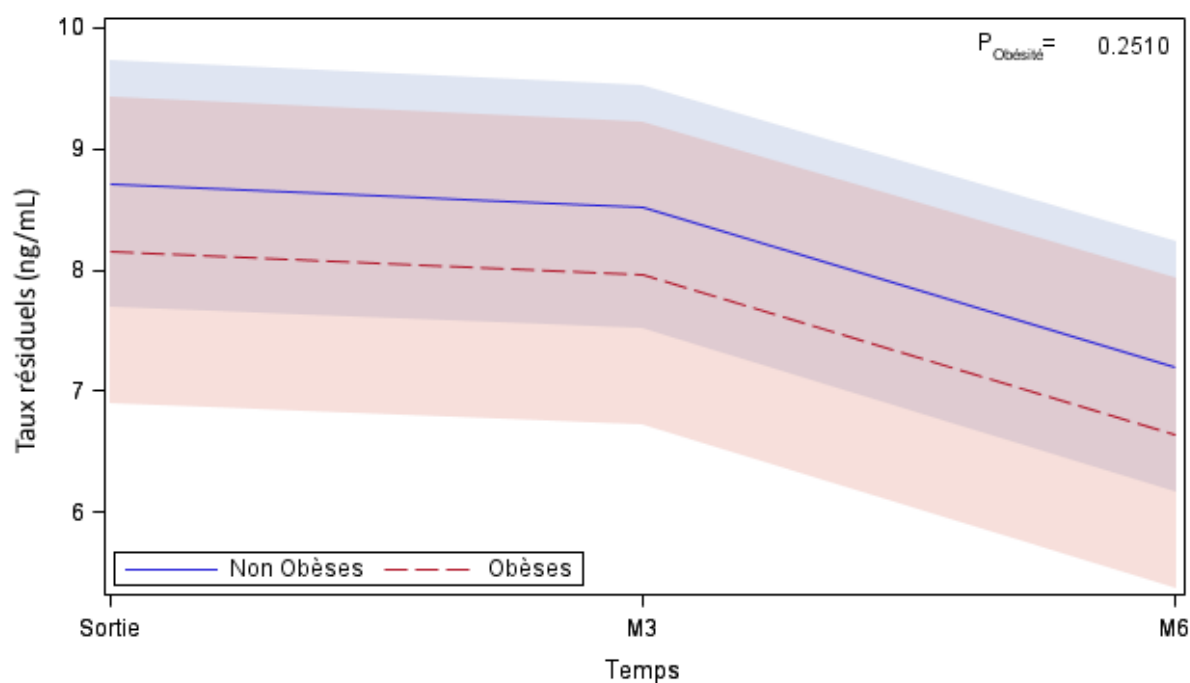


Figure 3. Evolution des taux résiduels de tacrolimus entre la sortie et 6 mois en fonction de l'obésité ajustée sur le traitement d'induction, l'immunisation et la survenue d'infection bactérienne. (n=174)

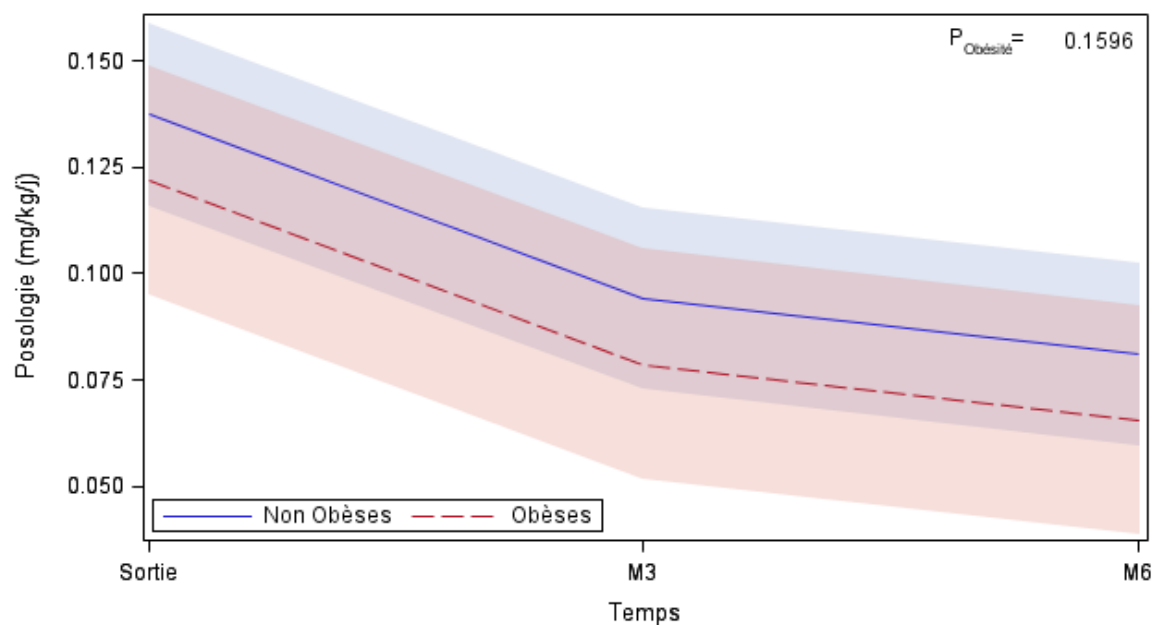


Figure 4. Evolution des posologies de tacrolimus entre la sortie et 6 mois en fonction de l'obésité ajustée sur l'âge, la survenue d'un rejet, le traitement d'induction et l'immunisation. (n=165)

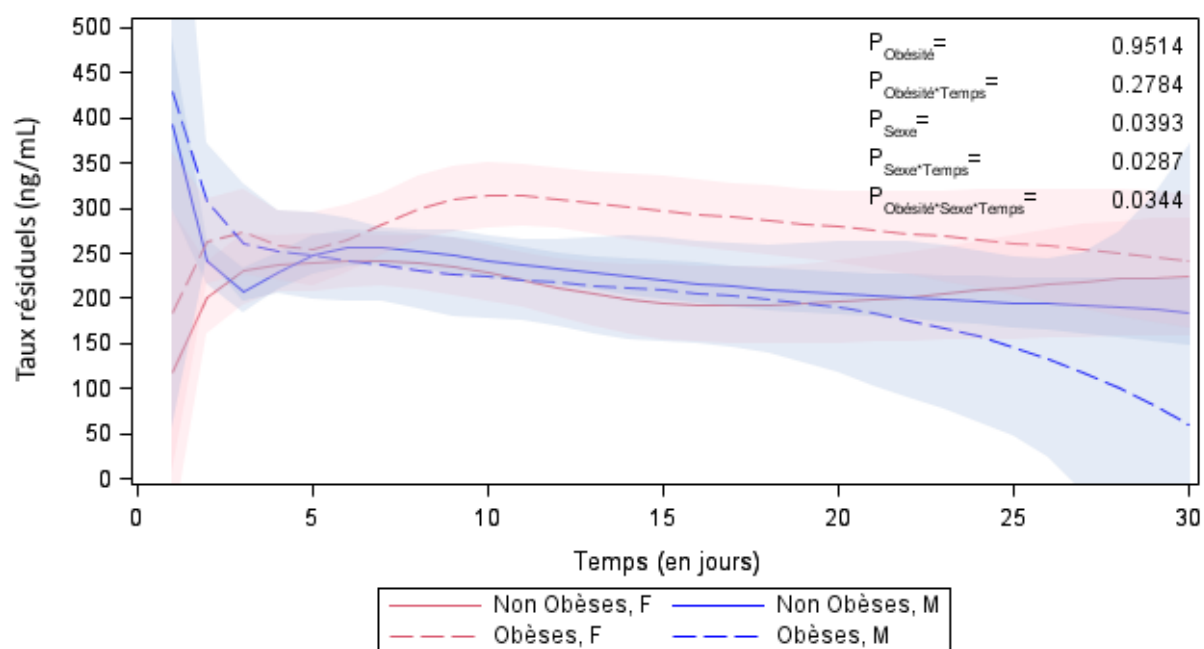


Figure 5. Evolution des taux résiduels de ciclosporine avant la sortie en fonction de l'obésité ajustée sur l'âge, le traitement d'induction et l'immunisation. (n=186)

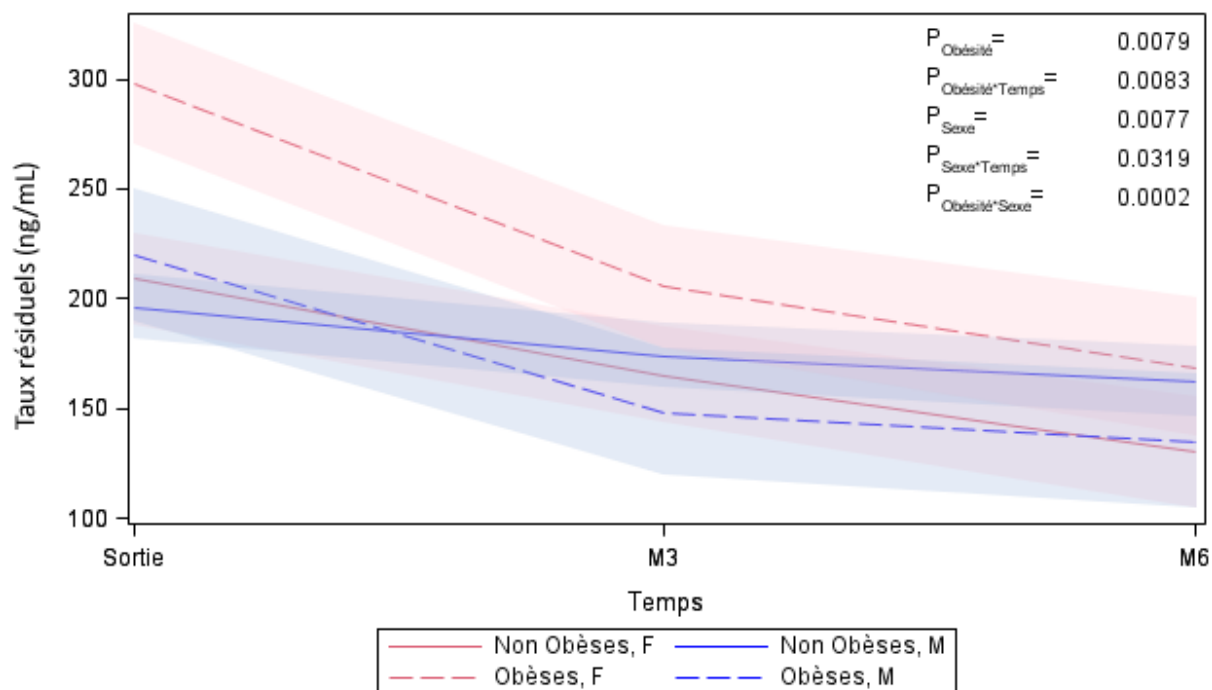


Figure 6. Evolution des taux résiduels de ciclosporine entre la sortie et 6 mois en fonction de l'obésité ajustée sur le traitement d'induction, l'immunisation et la survenue de toxicité. (n=182)

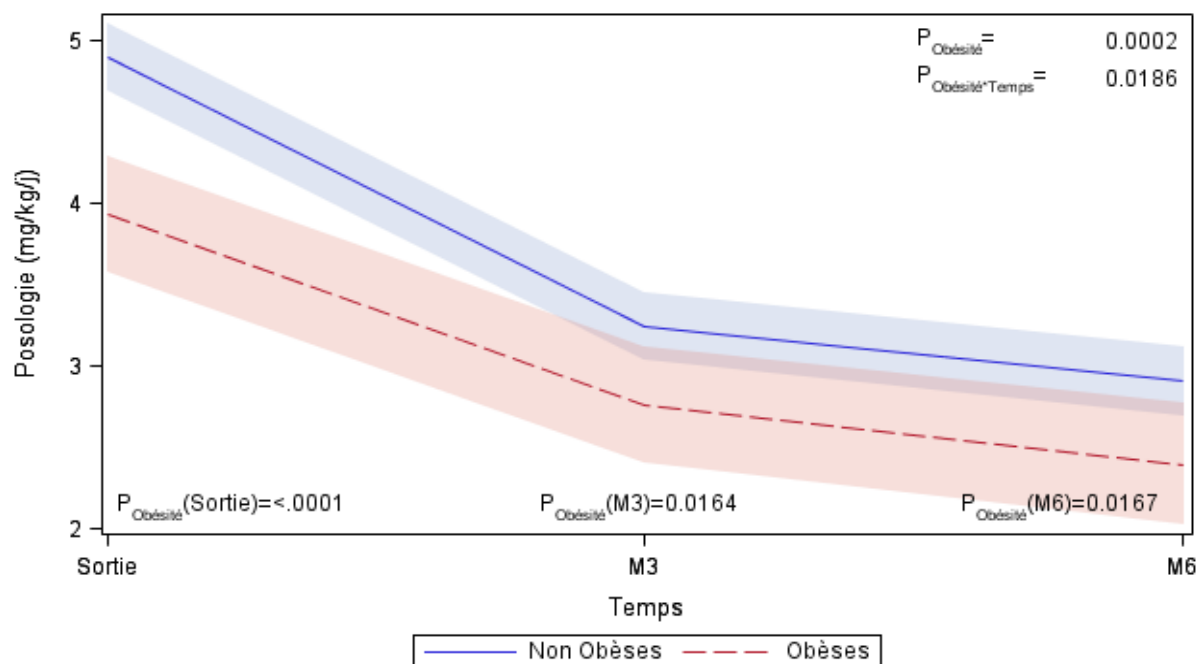


Figure 7. Evolution des posologies de ciclosporine entre la sortie et 6 mois en fonction de l'obésité ajustée sur l'âge, le traitement d'induction et l'immunisation. (n=161)

RESUMÉ

En France, près de 15% de la population générale est obèse. Chez les patients greffés rénaux, l'obésité est source de nombreuses complications. Elle entraîne également des modifications au niveau de la pharmacocinétique des médicaments et notamment des anticalcineurines, molécules très lipophiles. Nous avons comparé l'évolution des posologies des anticalcineurines entre les patients greffés obèses et non obèses dans les six premiers mois de la greffe et nous y avons corrélé les taux résiduels de la ciclosporine et du tacrolimus.

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique incluant les patients greffés rénaux au CHU de Nancy entre le 01/04/2006 et le 30/06/2011 à l'exception des greffes multiples, des HSF primitives et des patients ne recevant ni ciclosporine, ni tacrolimus. Les données de l'inclusion, de 3 et 6 mois ont été extraites de la base DIVAT. Les données concernant la sortie d'hospitalisation ont été recueillies rétrospectivement dans les dossiers médicaux. Tous les taux résiduels d'anticalcineurines ont été récupérés auprès du service de Pharmacologie du CHU de Nancy.

441 patients ont été greffés entre le 01/04/2006 et le 30/06/2011. 19,2% de notre population est obèse. On retrouve une majorité de femmes à 55,2% dans le groupe obèses. Le délai de reprise de fonction du greffon est plus long chez les obèses. Avant la sortie d'hospitalisation, 9,2% des obèses retournent en dialyse contre 1,6% des non obèses. L'incidence d'infection virale est plus importante chez les patients obèses. Pour le tacrolimus, nous ne mettons pas en évidence de différence significative. En revanche pour la ciclosporine, nous montrons que les femmes obèses ont des taux résiduels plus élevés. Les posologies rapportées au poids sont plus faibles chez les patients obèses quelque soit le sexe.

Nous montrons des résultats différents pour les deux anticalcineurines. La prescription de ciclosporine en fonction du poids réel du patient ne semble pas être la méthode la plus adaptée chez le patient obèse. Une étude prospective comparant plusieurs modalités de prescription (surface corporelle, poids idéal,...) pourrait permettre de valider un schéma d'adaptation posologique.

TITLE : Prescription anticalcineurins obese kidney transplant recipients : current attitude is appropriate?

DISCIPLINE : Médecine spécialisée Néphrologie - Année 2013

MOTS CLES : transplantation rénale, obésité, anticalcineurines

ADRESSE DE L'UFR : UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
