

Research Article

Open Access Journal



Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

Safaa El Marnissi^{1*}, Rachid El Jaoudi¹, Yassir Bousliman¹, Mina Ait El Cadi¹

Corresponding Author: Safaa El Marnissi

¹Laboratory of Pharmacology and Toxicology, faculty of medicine and pharmacy, Mohammed V university, Rabat, Morocco.



Abstract:

The monitoring of immunosuppressive treatments is an essential tool in the management of renal transplant patients. Currently, calcineurin inhibitors (cyclosporin and tacrolimus) are used as immunosuppressants in the management of transplant patients. The pharmacokinetics of all these agents are complex and variable. In addition, therapeutic monitoring of these drugs is necessary due to their narrow therapeutic ranges, significant variability in blood concentrations between patients. The different stages of the TDM process (pre-analytical, analytical, clinical) are all important and should not be overlooked. The TDM of IS consists in keeping the exposure of the drug within a range of predefined concentrations (therapeutic targets). This monitoring is often based on the blood assay of the residual concentrations of the drug using different types of techniques available, both immunological and chromatographic, whose specificity and ease of use are highly variable. Immunoassays do not make it possible to distinguish the parent molecule from a large number of its metabolites, as do chromatographic methods which, however, have the disadvantage of being technically more complicated to implement and require a significant financial investment, in particular for the detection by mass spectrometry.

Keywords : Dosage, immunosuppressants, ciclosporin, tacrolimus, kidney transplantation.

Copyright: © 2021 The Authors. Published by Medical Editor and Educational Research Publishers Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

La transplantation rénale est la meilleure alternative pour le traitement de l'insuffisance

rénale terminale en termes de taux de survie, de qualité de vie et de coût social. L'espérance de vie

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

des patients après transplantation d'organe a augmenté de manière significative au cours des dernières décennies, non seulement en raison des progrès des techniques chirurgicales et des soins postopératoires aux patients, mais également en raison du développement de nouveaux agents immunosuppresseurs résultant d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire [1]. Cependant, les deux facteurs limitants majeurs sont, la survenue d'un rejet aigu de greffe et, les effets indésirables et toxiques des médicaments immunosuppresseurs. Le rejet de greffe est caractérisé par une expression et une activation accrue des lymphocytes T par l'implication de l'interleukine 2 (IL-2). Cette cytokine, après fixation sur son récepteur, est capable de potentialiser l'activation des lymphocytes T favorisant ce rejet aigu. C'est pour cela la thérapie immunosuppressive en transplantation rénale est conçue pour prévenir ces rejets aigus en supprimant la fonction des lymphocytes T et B.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs nouveaux médicaments immunosuppresseurs sont entrés dans l'arène clinique et ont réduit l'incidence des rejets. Les inhibiteurs de la calcineurine sont actuellement la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des transplantés rénaux. Ces médicaments sont administrés dans le cadre d'un traitement d'entretien de durée variable et à des doses plus faibles en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Cette thérapie d'entretien associe deux ou, le plus souvent, trois molécules aux mécanismes d'action pharmacologiques différents [2].

Aujourd'hui, grâce à des progrès thérapeutiques majeurs, et, disons-le, grâce aux inhibiteurs de la calcineurine, l'incidence de ce rejet aigu est de l'ordre de 10 à 20 %.

Bien que ces agents immunosuppresseurs aient considérablement amélioré les résultats des greffes rénales, leurs avantages se font souvent au prix d'un risque accru d'infection ainsi que de toxicité.

L'un des plus grands défis à l'utilisation efficace des IS est leur comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique très variable d'un individu à l'autre. Cette variabilité rend difficile la prédiction a priori de la réponse d'un individu à un

médicament suite à l'administration d'une dose particulière.

Dans cette revue, les principes du suivi thérapeutique et pharmacologique des inhibiteurs de la calcineurine dans le cadre d'une transplantation rénale sont décrits. Les chapitres suivants sont consacrés à l'exploration des approches de test basées sur les techniques de dosage immunologique et Chromatographique.

Définition du Suivi thérapeutique et pharmacologique :

Le suivi thérapeutique et pharmacologique des médicaments (STP) fait référence à la pratique consistant à doser les médicaments en fonction de leurs concentrations dans les bio-fluides, généralement du sang total ou du plasma. Il est le plus souvent pratiqué pour les médicaments dits à index thérapeutique étroit. Il s'agit de médicaments pour lesquels l'écart entre les concentrations toxiques et efficaces est relativement faible par rapport aux différentes concentrations observées chez les patients et qui sont donc facilement sur ou sous-dosés [3,4]. Il est donc devenu une approche standard de la thérapie de l'immunosuppression visant à atténuer les risques associés à l'utilisation de ces médicaments.

En général, le STP peut être complété par d'autres tests, comme le dosage sérique de la créatinine pour surveiller les effets néphrotoxiques des médicaments tels que les inhibiteurs de la calcineurine [5,6].

Le STP est conçu pour améliorer l'utilisation des médicaments, dont l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré que les ajustements de dose individuels peuvent améliorer les résultats cliniques pour les patients.

Il est désormais considéré comme une pratique courante pendant le traitement avec la plupart des médicaments immunosuppresseurs après une transplantation d'organe solide [7]. La cyclosporine, le premier inhibiteur de la calcineurine, a été le premier immunosuppresseur en transplantation à être dosé suivant le principe du STP, ce qui a sans aucun doute amélioré l'efficacité et la sécurité de la thérapie à la CsA [8]. De nos jours et en plus de la CsA, la STP est systématiquement réalisée après transplantation pour le tacrolimus et les autres IS.

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

L'étude réalisée par Alakhali et al. [9], sur une période de 6 mois, a trouvé que le dosage pour suivi thérapeutique pharmacologique a été fait chez 69 (46%) patients qui avaient reçu de la cyclosporine contre 81 (54%) qui avaient reçu du tacrolimus. Une autre étude multicentrique faite par Krämer et al. [10] qui a concerné 50 centres de transplantation rénale dans 7 pays européens, est qui a duré 2 ans, a trouvé que le dosage de la cyclosporine et du tacrolimus pour suivi thérapeutique pharmacologique a été fait chez 271 cas pour la cyclosporine et 286 cas pour le tacrolimus. Ces deux études ont montré que le dosage des anticalcineurines dans le cadre d'un STP, joue un rôle très important dans la fonction et la survie du greffon à long terme.

Le suivi thérapeutique régulier de la cyclosporine et du tacrolimus est recommandé pour les raisons suivantes :

- Leur intervalle thérapeutique étroit. Les conséquences d'un sous-dosage sont non seulement épouvantables (rejet de greffon, décès), mais peuvent également résulter d'un surdosage avec une toxicité médicamenteuse importante.
- Leur pharmacocinétique qui montre une grande variabilité intra- et inter-individuelle, notamment en raison de la large gamme de biodisponibilité (pas de corrélation entre la dose et les concentrations sanguines) et du métabolisme par le CYP3A4, cible de nombreuses interactions médicamenteuses.

Phase pré analytique :

1. Matériel de prélèvement et milieu Biologique :

Dans la plupart des cas, les tests sanguins sont effectués à l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq demi-vies après le début du traitement après le dernier changement de dose). Les échantillons sont généralement prélevés à un stade ultérieur de l'élimination pour obtenir des taux résiduels : généralement avant l'administration de la dose suivante [11]. La cyclosporine et le tacrolimus doivent toujours être mesurés dans le sang total car leurs profils plasmatiques varient en fonction de la concentration, du temps et de la température. Ainsi, lorsque la température est abaissée de 37 °C à 21 °C, environ 50 % de la cyclosporine pénètre dans les globules rouges, modifiant ainsi le rapport sang/plasma [12]. Dans ce cas, l'EDTA est

préférable à l'héparine comme anticoagulant car il prévient la formation de micro-caillots. Pour obtenir du plasma, l'anticoagulant est généralement l'héparinate de lithium. Entre le plasma et le sérum, le choix n'a généralement pas d'importance. On peut a priori utiliser du plasma à la place du sérum car on obtient plus de plasma que de sérum à partir du même volume sanguin. Pour la mesure de la fraction libre du médicament, le sérum semble être le mieux utilisé. Pour les médicaments administrés par voie parentérale, la cyclosporine s'adsorbe sur le cathéter utilisé pour la perfusion, entraînant des résultats accrus même des heures après l'arrêt de la perfusion [13].

Le choix du sang total dans le dosage de ces deux immunosuppresseurs est motivé par [14, 15] :

- La distribution est importante dans les érythrocytes, leurs concentrations peuvent donc être mesurées plus aisément dans le sang complet que dans le plasma.
- La distribution érythrocytaire qui dépend de la température et de la concentration en immunosuppresseurs. Des erreurs de reproductibilité ont en effet été observées lorsque le dosage était effectué à partir du plasma. Ces erreurs ont pu être limitées par une standardisation du processus de séparation des deux matrices (centrifugation) à l'aide d'un équilibrage de l'échantillon à une température déterminée pendant au moins 1 heure. Cette pratique n'est cependant plus utilisée en routine [15]. Les concentrations plasmatiques peuvent être influencées par la concentration en lipoprotéines ainsi que par l'hématocrite.

2. Transport et conservation du prélèvement :

Les conditions de conservation du prélèvement pour lequel on veut doser l'immunosuppresseur doit prendre en compte :

- Le délai et la température de conservation entre le prélèvement et la centrifugation ;
- Les conditions de conservation du plasma, du sérum ou du sang total : (à +4°C, -20°C ou -80°C) très souvent, la stabilité de l'échantillon est démontrée entre 24 h à 2-8 °C et entre 1 à 2 semaines à -20 °C. Il est parfois intéressant de connaître la stabilité 30 min à 60°C [16].

Tout ceci est particulièrement important si les sites de prélèvement et de dosage sont éloignés et qu'un transport a lieu. Dans ce cas, les conditions

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

de transport doivent être connues, une fiche de suivi est remplie et suit le prélèvement [17].

3. Renseignement clinico-biologique accompagnant le prélèvement :

L'analyse nécessite généralement des informations sur le patient greffé, le prélèvement et le traitement thérapeutique.

Ces informations sont primordiales et obligatoires, pour interpréter conformément le résultat et répondre à la problématique clinique :

- Données du patient : Identification, Date de naissance, Poids, Taille, Fonction organique perturbée, Diagnostic, Bilan (Hépatique, rénal et hématologique). Ces données peuvent expliquer les concentrations plasmatiques imprévues et/ou des paramètres pharmacocinétique altérés. Ce qui est indispensable pour l'adaptation posologique.

- Données sur l'échantillon : La nature de l'échantillon, type d'anticoagulant, Date et heure du prélèvement, ce qui permet un traitement et une analyse correcte de l'échantillon.

- Données du traitement : Date du début de traitement, Dernier changement de la posologie, Moment de la dernière administration, Posologie et intervalle, Voie d'administration, Durée de perfusion si intraveineuse, Indication du traitement, Indication du dosage. En effet, il faut savoir si le dosage est effectué à l'état d'équilibre ou non, avant prise du médicament (taux résiduel), au temps du pic plasmatique ou à tout autre temps même si le prélèvement est effectué dans l'urgence, au moment de signes toxiques par exemple.

De plus, il est obligatoire, pour situer le prélèvement destiné à un dosage de médicament dans la chronologie des événements chez le patient transplanté, de savoir la date de début de traitement et la posologie (qui est toujours une quantité rapportée à un temps, quelle que soit la voie d'administration) [18].

Phase analytique :

De nombreuses méthodes d'analyse ont été développées pour le dosage sanguin des immunodépresseurs. Il s'agit essentiellement d'immuno-essais, mais également de méthodes séparatives par chromatographie liquide (HPLC) couplées à la spectrophotométrie d'absorption de l'ultra-violet (LC-UV), à la spectrométrie de

masse (LC-MS) et également à la spectrométrie de masse en mode tandem (LC-MS/MS). Pour la ciclosporine, le tacrolimus, les immuno-essais sont largement utilisés. Ces techniques dévoilent l'avantage par rapport aux méthodes séparatives conventionnelles de pouvoir réaliser des analyses avec un débit relativement élevé et une certaine facilité de manipulation. Ces méthodes ont néanmoins l'inconvénient de donner des réactions croisées avec certains métabolites pouvant ainsi amener à une surestimation des taux réels en médicament. En raison de leur spécificité pour les molécules mères, les techniques par LC-UV et surtout par LC-MS ou LC-MS/MS sont maintenant considérées comme les méthodes de choix pour le dosage des immunosuppresseurs [19, 20, 21].

1. Ciclosporine :

a- Techniques immunologiques :

Plusieurs techniques utilisent des anticorps anti-ciclosporine ont été commercialisés pour le dosage de ce médicament dans le sang complet :

- Fluorescence polarisation immunoassay avec anticorps polyclonaux non spécifiques pour la ciclosporine et ses métabolites (FPIA-Poly).
- Fluorescence polarisation immunoassay avec anticorps monoclonaux spécifiques (FPIA-Mono).
- Radioimmunoassay avec anticorps monoclonaux non spécifiques (RIA-NS).
- Radioimmunoassay avec anticorps monoclonaux spécifiques (RIA-SP).
- Cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA).
- Enzyme multiplied immunoassay technique, extraction méthanolique ou avec « green liquid » breveté (EMIT).
- Antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA).

Le choix entre ces immuno-essais réside dans la facilité d'emploi, la spécificité pour la molécule mère par rapport aux métabolites et l'exactitude.

Néanmoins, deux ne sont pas spécifiques et se caractérisent par une forte réactivité croisée avec les métabolites. Il s'agit de FPIA-poly utilisant des anticorps polyclonaux reconnaissant la ciclosporine et ses métabolites et de RIA-NS utilisant des anticorps monoclonaux non spécifiques.

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

Les résultats obtenus avec ces méthodes non spécifiques sont respectivement de 3 à 5 fois et 5 à 7 fois supérieurs à ceux obtenus à l'aide de la HPLC. Le rapport entre les immun-dosages non spécifiques et les techniques HPLC variera en fonction du rapport entre la concentration de cyclosporine et la concentration de métabolite dans le sang, selon le type de greffe, le temps écoulé après la greffe et la capacité métabolique et l'état du patient. Les résultats obtenus à l'aide de ces techniques ont montré une faible corrélation avec les événements cliniques [22].

Les autres immuno-essais dits « spécifiques » admettent cependant un certain degré de réactivité croisée, variable selon la méthode, ne donnant pas forcément le même résultat pour un échantillon donné [22,23].

Une étude a dévoilé que les ratios métaboliques, évalués d'après le rapport des valeurs obtenues avec une technique non spécifique sur celles obtenues par LC-UV, changeaient jusqu'à 10 fois selon les patients et correspondaient aux biais observés dans divers dosages immunologiques monoclonaux. La grande variabilité interindividuelle observée dans les ratios de métabolites paraît coïncider à la variabilité catalytique du CYP 3A4 qui peut également s'élever jusqu'à un facteur de 10 [24].

Des concentrations sanguines élevées de métabolites sont observées dans certaines situations cliniques, comme lors de cholestase, seules les méthodes chromatographiques spécifiques peuvent doser avec fidélité les taux sanguins concrets de ciclosporine [23].

Il paraît que les dosages effectués à la concentration maximale (C_{max}) exposent moins de dissemblances entre les différents essais que celles réalisés à C_0 en raison de la plus faible proportion de métabolites aboutissant à des réactions croisées à C_{max} [25].

b- Techniques chromatographiques :

- Méthodes par LC-UV :

En raison des concentrations proportionnellement élevées de la ciclosporine atteintes dans la matrice (entre 100 et 1500 ng/ml selon le moment de prélèvement), la sensibilité des méthodes par LC-UV est suffisante pour sa quantification dans le sang complet.

Depuis 1981, un grand nombre de techniques par LC-UV ont été développées pour le dosage de cette molécule [26-39], y compris la détermination simultanée des principaux métabolites ont également été publiées [40-42]. La préparation des échantillons était effectuée essentiellement par SPE (Extraction liquide-solide) off-line manuelle ou parfois automatisée en utilisant des robots, l'échantillon peut également être injecté directement dans la colonne analytique par LLE (Extraction liquide-liquide) off-line ou après simple précipitation des protéines. La limite de quantification est comprise entre 15 et 100 ng/ml et le temps de séparation chromatographique est compris entre 6 et 60 minutes. La large gamme de concentrations rencontrées pour la cyclosporine pose des problèmes de linéarité, et la plupart des méthodes n'étendent pas leur gamme de dosage à des concentrations élevées, celles rencontrées lors de l'échantillonnage C_2 (2 heures après l'administration, pour estimer l'absorption) qui nécessitent une certaine dilution de l'échantillon. Les méthodes LC-UV sont sensibles aux interférences de la matrice ainsi que d'autres médicaments administrés simultanément, et nécessitent souvent des procédures de pré-extraction fastidieuses et chronophages. Pour limiter les interférences, une bonne séparation chromatographique est également requise, ce qui entraîne dans la plupart des cas des temps d'élution relativement longs, ce qui peut poser problème en utilisation courante dans certains centres de transplantation qui effectuent de nombreuses analyses par jour.

- Méthodes par LC-MS et LC-MS/MS :

En utilisant la méthode LC-MS et en particulier LC-MS/MS, nous pouvons obtenir une meilleure spécificité ainsi qu'une limite inférieure de quantification. Les procédures de préparation des échantillons peuvent être simplifiées et les temps de séparation chromatographique raccourcis. Les méthodes LC-MS [43] et LC-MS/MS [44 - 46] ont été développées pour le dosage de la ciclosporine dans le sang total. Les techniques de préparation des échantillons sont la SPE off-line, la LLE off-line ou la simple précipitation des protéines par injection directe du surnageant dans le système analytique. La limite de quantification était dans la gamme de 1-5 ng/ml et le temps de

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

séparation chromatographique était de 2 à 20 minutes.

2. Tacrolimus :

a- Techniques immunologiques :

La mesure des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus est plus difficile qu'avec la ciclosporine du fait des faibles concentrations détectées (< 30 ng/ml). Différents immunodosages utilisant des anticorps monoclonaux anti-tacrolimus sont disponibles pour quantifier cette molécule [47] :

- Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
- Microparticle enzyme-linked immunoassay (MEIA)
- Enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT)

Semblable à la ciclosporine, les trois immunodosages réagissent de manière croisée avec les métabolites [48, 49]. Il a été estimé que la détection non spécifique de métabolites peut atteindre jusqu'à 30 % des concentrations apparentes de tacrolimus [50]. La quantité et le type de métabolite trouvé dans le sang dépendent du type de greffe, du temps écoulé depuis la greffe et de la fonction hépatique. L'accumulation de métabolites, en particulier ceux de deuxième génération (di-déméthyl- et didéméthyl-hydroxy-tacrolimus), a été mise en évidence chez des patients présentant des troubles hépatiques (en particulier une cholestase), en raison d'une excrétion biliaire réduite. En revanche, des corrélations peuvent être établies entre plusieurs marqueurs de la fonction hépatique (taux sériques de glutamyltransférase, phosphatase alcaline et alanine aminotransférase) et l'augmentation des taux sanguins de certains métabolites [51]. Une étude a rapporté qu'un nombre important d'échantillons provenant de patients présentant une insuffisance hépatique présentaient un biais inacceptable dans les dosages immunologiques du tacrolimus [52]. En raison de ces différences, la méthode LC-MS ou LC-MS/MS est maintenant considérée comme la méthode de choix pour le test du tacrolimus, en particulier chez les patients présentant une fonction hépatique altérée [53].

b- Techniques Chromatographiques :

Le tacrolimus n'a pas de chromophore et ne peut donc pas être mesuré par LC-UV [54]. Une méthode de dosage du sang total par HPLC et détection de fluorescence a été proposée après dérivatisation à l'aide de dansylhydrazine [55]. La préparation des échantillons consiste en une extraction liquide-liquide (LLE off-line) suivie d'une double extraction en phase solide (SPE on-line). La limite de quantification était de 3 ng/ml.

- Méthodes par LC-MS

Plusieurs méthodes LC-MS ont été développées pour le dosage du tacrolimus dans la limite inférieure de quantification, ce qui est important pour les faibles concentrations rencontrées (5-20 ng/ml). Une méthode par LC-MS (ionisation chimique) [56, 57] a été proposée pour doser cette molécule avec ses métabolites, avec préparation d'échantillons par SPE off-line. La séparation chromatographique a duré 12,5 minutes et la limite de détection obtenue était de 0,25 ng/ml. Des modifications apportées à cette méthode (simplification de la SPE et optimisation de la séparation chromatographique) permettent d'obtenir un temps d'éluion de 3 minutes [58]. Une méthode de préparation d'échantillons utilisant une SPE automatisée hors ligne suivie d'une analyse LC-MS a été développée récemment, séparation chromatographique en moins de 1 minutes [59].

- Méthodes par LC-MS/MS

Plusieurs méthodes LC-MS/MS ont été développées pour le dosage du tacrolimus. La préparation des échantillons a été réalisée à l'aide de LLE off-line [60] ou de SPE off-line [50, 61-64], avec des temps de séparation chromatographique allant de 1,5 à 4 minutes. La limite de quantification se situe entre 0,1 et 0,2 ng/ml. Une autre technique par LLE off-line suivie d'une séparation chromatographique de 17 minutes pour la quantification du tacrolimus et de ses 7 métabolites [65]. Une méthode utilisant un système miniature à 96 puits a été développée [66], ce qui réduit considérablement le temps de préparation des échantillons. Après simple précipitation des protéines, les échantillons ont été injectés directement sur la colonne analytique. Le temps d'analyse était de 2,5 minutes et la limite de quantification était de 0,5 ng/ml.

Tableau I : Prélèvements et méthodes d'analyse des Inhibiteurs de la calcineurine

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

	Ciclosporine	Tacrolimus		
Prélèvement	Sang total Tube à EDTA Stabilité : 24h à 2-8 C°	Sang total Tube à EDTA Stabilité : 24h à 2-8 C°		
Méthodes d'analyse	Techniques Immunochimiques :			
	FPIA-Mono CEDIA EMIT ACMIA	ELISA MEIA EMIT		
	Techniques chromatographiques :			
	Méthodes	Techniques de séparation	Méthodes	Techniques de séparation
LC-UV LC-MS/MS	SPE Off-line LLE Off-line Precipitation Protéines	des	LC-MS C-MS/MS	LLE on-line suivie de double SPE on-line SPE Off-line LLE Off-line

Interprétation des Résultats : (Tableau II)

Le but du dosage d'un médicament dans un contexte biologique est d'aider à personnaliser la posologie. La maîtrise du traitement immunosuppresseur optimal est un élément essentiel dans la prévention du rejet du greffon.

La Surveillance thérapeutique de ces médicaments, y compris individualisation de la posologie sur la base de l'hémoconcentration individuelle, a été acceptée comme un outil indispensable dans la prise en charge des patients transplantés et a contribué à l'augmentation de l'espérance de vie observée ces dernières années chez ces patients. La corrélation entre les concentrations sanguines et l'efficacité thérapeutique et la toxicité, ainsi que l'absence d'une mesure clinique simple de l'effet recherché, sont des critères importants pour le suivi du traitement.

1. Ciclosporine :

Le suivi thérapeutique de la ciclosporine est introduit en pratique clinique depuis plus de 20 ans. La valeur la plus généralement utilisée est la concentration sanguine minimale ou résiduelle (C0), mesurée juste avant l'administration de la dose suivante. Cependant, il est actuellement considéré que la corrélation entre le C0 et l'exposition totale au médicament est sous-optimale et la valeur prédictive de ce paramètre en cas d'un rejet aiguë et de néphrotoxicité est limitée [67]. Cependant, la mesure de l'exposition

totale nécessite de nombreux échantillons, ce qui est coûteux et difficile à réaliser en pratique. Cependant, il a été démontré que l'Aire sous la courbe ASC0-12h est mieux corrélée que la C0 avec la survie du rein greffé [68]. Le suivi thérapeutique basé sur l'ASC0-12 peut être simplifié en utilisant des stratégies d'échantillonnage limitées et en estimant ce paramètre selon l'un des nombreux algorithmes évolués, comme le dosage à 2 h (C2) et à 6 h (C6) après l'administration pour estimer l'absorption et élimination [69].

De plus, il a été montré que la plus grande modification de la pharmacocinétique survient dans les 4 heures suivant l'administration des microémulsions de ciclosporine et l'utilisation de l'ASC de la phase d'absorption (ASC0-4) permet de prédire une bonne évolution clinique précoce. Des valeurs d'ASC0-4 plus faibles ont été observées chez les patients présentant un rejet aigu par rapport à ceux sans cette complication, tandis que les concentrations résiduelles étaient similaires dans les deux groupes. Il a également été observé que les effets pharmacodynamiques les plus importants se produisent dans les 2 heures suivant l'administration, d'où l'importance de vérifier les concentrations à ce moment [70, 67]. En revanche, il a été montré que la mesure de C2 donnait une bonne estimation de l'ASC0-4 [71]. Un taux de rejet aigu plus faible a été observé chez les patients avec une dose ajustée en C2, par rapport aux témoins ayant reçu une dose cible basée sur le C0, avec une tolérance identique dans

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

2 groupes. Il est désormais admis que le suivi d'un traitement par cyclosporine basé sur la détermination de C2 représentait un indicateur plus sensible que C0 pour prédire la survenue d'un épisode aigu [72]. Des tests sanguins doivent être effectués 1 à 2 jours après la transplantation, puis 2 à 3 fois/semaine pendant les 3 à 6 premiers mois jusqu'à ce que le patient soit stable. Les mesures ultérieures de concentration sanguine peuvent être espacées de plusieurs mois, en l'absence de modification de dose, de traitements concomitants ou de l'état clinique du patient [73]. En général, les recommandations initiales sont de surveiller les concentrations minimales de cyclosporine (C0). Au début des années 80, plusieurs études s'intéressent au C0 [74-77]. Au cours de cette étude, il est apparu que les patients ayant de faibles valeurs de C0 (<200 ng/ml) étaient les plus susceptibles au rejet aigu. En revanche, les patients présentant des valeurs élevées de C0 (> 300-400 ng/ml) présentent un risque accru de néphrotoxicité induite par la cyclosporine. En conséquence, la communauté de la transplantation

a rapidement adopté le concept de suivi une thérapeutique à base de C0 et des "fourchettes thérapeutiques" ont été déterminées. Facilement utilisable en pratique et ancrée dans les routines des cliniciens, le dosage à C0 reste un indicateur largement utilisé pour l'ajustement posologique des médicaments immunosuppresseurs chez les patients transplantés d'organes dans les pays en développement [78].

2. Tacrolimus :

Une bonne corrélation a été démontrée entre l'exposition totale au tacrolimus et les concentrations résiduelles. Cette valeur est devenue la norme dans l'optimisation des thérapies. Cependant, d'autres études ont observé des corrélations très variables entre C0 et ASC et il semble probable que la mesure de la concentration en C2 ou C4 soit utile [79]. Des études complémentaires sont souhaitées dans ce domaine pour améliorer la qualité de l'ajustement posologique [71].

Tableau II : Marges thérapeutiques des Inhibiteurs de la calcineurine [71,80-83]

Cyclosporine				
Moment du prélèvement	Fonction rénale	Période post-transplantation (mois)	Valeur cible (ng/ml)	
C0	Normale	1	200-400	
		2	100-250	
		≥ 3	100-150	
	Diminuée	-	100-125	
C2	-	1	1700	
		2	1500	
		3	1300	
		4-6	1100	
		7-12	900	
		>12	800	
		Tacrolimus		
C0	-	1-3	7-20	
		> 3	5-15	

Conclusion :

Le dosage sanguin immunosuppresseur est une mesure d'accompagnement nécessaire pour le suivi du traitement des patients transplantés rénaux. Le STP implique des ajustements de dose individuels en fonction des taux sanguins de médicament du patient. Les deux principaux

objectifs de la surveillance sont, d'une part, la réduction le taux d'échec thérapeutique lié à une mauvaise observance ou à une dose inadaptée, et d'autre part la fréquence des événements indésirables et/ou des toxiques des médicaments. Initialement limitée aux méthodes d'immunodosage, la détermination des concentrations de médicaments dans le sang s'est

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

maintenant ouverte aux méthodes chromatographiques. A l'origine longues et peu sensibles, les méthodes chromatographiques d'aujourd'hui permettent de mesurer les concentrations sanguines avec une telle précision et une telle rapidité qu'elles peuvent désormais être utilisées comme méthodes conventionnelles et alternatives aux méthodes immunologiques. Mais avant d'envisager de passer de l'immunodosage à la chromatographie, ces dernières doivent être comparées sur une large série d'essais pour étudier leur équivalence dans le rendu des résultats. De plus, l'IATDMCT (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology) recommande d'envisager un ajustement posologique avant et après le traitement. Par conséquent, le STP à priori consiste à déterminer la dose initiale pour un patient donné sur la base des relations pharmacocinétique-pharmacodynamique connues, et capable de distinguer entre des sous-groupes nécessitant des doses différentes en raison de leur génétique démographique, clinique ou même pharmacologique [84]. Le STP à posteriori est basé sur la mesure spécifique de l'activité ou de la toxicité d'un médicament dans le milieu biologique. Il nécessite une interprétation de ce résultat en tenant compte des conditions d'analyse, des informations cliniques et de la posologie prescrite. Cette interprétation sera facilitée par des modèles pharmacocinétiques ou pharmacocinétiques-pharmacodynamiques prédéfinis associés à des méthodes de mesure de paramètres individuels. Nous pensons que le dosage optimal de ces agents peut être atteint grâce à l'utilisation d'algorithmes de quantification (quantification informatisée) qui intègrent des données génétiques pharmacologiques (par exemple CYP3A4 et CYP3A5) et cliniques (par exemple l'âge et la surface corporelle) [85]. Il s'agit d'un domaine de recherche actif en transplantation rénale. En attendant, des progrès pharmacologiques devraient permettre de mieux mesurer l'immunosuppression individuelle au quotidien [86]. La détermination des niveaux de médicament dans le sang n'est pas le seul ou le meilleur moyen de surveiller le traitement médicamenteux. Ainsi, le STP n'a pas pour seul objectif de "examiner l'activité thérapeutique" d'un médicament, mais en facilitant son ajustement posologique, de concourir à son efficacité et de

prévenir une toxicité médicamenteuse, voire de suspecter une non-observance. Quelle que soit la méthode utilisée, pour un meilleur suivi du traitement, le consensus international recommande l'utilisation d'une seule méthode spécifique tout au long du suivi des patients greffés.

Acknowledgment section : There are no potential conflicts of interest to declare.

Références :

1. Hariharan S et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 605-12.
2. Thervet E. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie*. 2017;15(2):1-16.
3. Oellerich M, Kanzow P, Walson PD. Therapeutic drug monitoring - key to personalized pharmacotherapy. *Clin Biochem* 2017;50(7-8):375-9.
4. Shipkova M, Christians U. Improving therapeutic decisions: pharmacodynamic monitoring as an integral part of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2019;41(2):111-4.
5. Shipkova M, Christians U. Improving therapeutic decisions: pharmacodynamic monitoring as an integral part of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2019; 41(2):111-4.
6. Michael C. Milone. Overview of the pharmacology and toxicology of immunosuppressant agents that require therapeutic drug monitoring. Chapter 1.
7. Keown PA, Ulan RA, Wall WJ, et al. Immunological and pharmacological monitoring in the clinical use of cyclosporin A. *Lancet* 1981;317(8222):686-9.
8. Keown PA, Ulan RA, Wall WJ, et al. Immunological and pharmacological monitoring in the clinical use of cyclosporin A. *Lancet* 1981;317(8222):686-9.
9. Alakhali Khaled M, Selim M, Hammad Mohamed A. Evaluation of therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in kidney transplant patients. *JPCS*.2014;Vol (8):p18-25.
10. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

- in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(5): 968-73.
11. Shenfield, G. 2000. Therapeutic drug monitoring. *Pharmacol*. 2000, pp. 53-63.
 12. Grosbois, P et Girard, S. 2009. Les antiépileptiques. *Association epilepsie-France*. [En ligne] 2009. <http://www.epilepsiefrance.fr>.
 13. Busca A, Miniero R, Vassallo E, Leone L, Oddenino O, Madon E. Monitoring of cyclosporine blood levels from central venous lines : a misleading assay? *Ther drug Monit* 1994 ; 16 : 71-74.
 14. Morris RG, Tett SE, Ray JE. Cyclosporin A monitoring in Australia : consensus recommendations. *Ther Drug Monit*.1994;16:507-6.
 15. Jusko WJ et al. Consensus Document : Therapeutic Monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drugs monit*.1995;17:606-14.
 16. National Academy of clinical biochemistry. standards of laboratory practice: guidelines for the maintaining of a modern therapeutic drug monitoring service. *CLIN chem* 1998 ; 44 : 1072-1140.
 17. GBEA. Arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal officiel de la république Française*, 4 décembre 1994.
 18. A Roux. Dosage des médicaments: du prélèvement au résultat, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 14, Issue 1, 1999, Pages 32-36.
 19. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine and Tacrolimus. *Clin Biochem* 1998; 31: 309-16.
 20. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 339-50.
 21. Deters M, Kaever V, Kirchner GI. Liquid Chromatography/Mass Spectrometry For Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressants. *Analytica Chimica Acta* 2003; 492: 133-45.
 22. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 339-50.
 23. Tredger JM et al. Comparison of Five Cyclosporin Immunoassays with HPLC. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (11): 1205-7.
 24. Steimer W. Performance and Specificity of Monoclonal Immunoassays for Cyclosporine Monitoring: How Specific Is Specific? *Clin Chem* 1999; 45(3): 371-81.
 25. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Clinical Practice. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(3): 330-50.
 26. Sawchuk RJ, Cartier LL. Liquid-Chromatographic Determination of Cyclosporine A in Blood and Plasma. *Clin Chem* 1981; 27(8): 1368-71.
 27. Lensmeyer GL, Fields BL. Improved liquid-chromatographic determination of cyclosporine, with concomitant detection of a cell-bound metabolite. *Clin Chem* 1985; 31(2): 196-201.
 28. Annesley T, Matz K, Balogh L, Clayton L, Giacherio D. Liquid-chromatographic analysis for cyclosporine with use of a microbore column and small sample volume. *Clin Chem* 1986; 32(7): 1407-9.
 29. Moyer TP, Johnson P, Faynor SM, Sterioff S. Cyclosporine: a review of drug monitoring problems and presentation of a simple, accurate liquid chromatographic procedure that solves these problems. *Clin Biochem* 1986; 19(2): 83-9.
 30. Moyer TP, Charlson JR, Ebnet LE. Improved Chromatography of Cyclosporine. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 466-8.
 31. Sangalli L, Bonati M. Reversed-phase High-Performance Liquid Chromatography Determination of Cyclosporine in Human Blood. *Ther Drug Monit* 1987; 9(3): 353-7.
 32. Kabra PM, Wall JH, Dimson P. Automated Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography for Assay of Cyclosporine in Whole Blood. *Clin Chem* 1987a; 33/12: 2272-4.
 33. Kabra PM, Wall JH. Liquid Chromatographic determination of cyclosporine in whole blood with the advanced automated sample processing unit. *Journal of Chromatography* 1987b; 385: 305-10.
 34. Charles BG, Norris RLG, Ravenscroft PJ. A modified Assay for Cyclosporine in Blood Using Solid-Phase Extraction with High-Performance Liquid Chromatography. *Ther Drug Monit* 1988; 10: 97-100.

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

35. Bowers LD. Cyclosporine Analysis by High-Performance Liquid Chromatography: Precision, Accuracy, and Minimum Detectable Quantity. *Transplant Proc* 1990; 22(3): 1150-4.
36. Holman JW, Felder RA. Robotic automation of cyclosporine analysis in whole blood. *Clin Chem* 1992; 38: 1440-3.
37. Salm P, Norris RL, Taylor PJ, Davis DE, Ravenscroft PJ. A reliable high-performance liquid chromatography assay for high-throughput routine cyclosporin A monitoring in whole blood. *Ther Drug Monit* 1993; 15(1): 65-9.
38. Poirier JM, Lebot M, Cheymol G. Cyclosporine in Whole Blood : Drug Monitoring Difficulties and Presentation of a Reliable Normal-Phase liquid Chromatographic Assay. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 388-394.
39. Amini H, Ahmadiani A. Simple determination of cyclosporine in human whole blood by highperformance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 795(2): 209-14.
40. Christians U et al. Liquid-Chromatography Measurement of Cyclosporin A and Its Metabolites in Blood, Bile, and Urine. *Clin Chem* 1988a; 34(1): 34-9.
41. Christians U et al. Measurement of Cyclosporine and 18 Metabolites in Blood, Bile, and Urine by High-Performance Liquid Chromatography. *Transplant Proc* 1988b; 20 (2 Suppl 2): 609-13.
42. Brozmanova H, Grundmann M, Safarcik K, Jegorov A. High-performance liquid chromatographic method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine A and its two metabolites in renal transplant patients. *Journal of Chromatography B* 2000; 749: 93-100.
43. Zhou L et al. Optimized analytical method for cyclosporin A by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 2001; 754: 201-7.
44. Simpson J, Zhang Q, Ozaeta P, Aboleneen H. A Specific Method for the Measurement of Cyclosporin A in Human Whole Blood by Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 294-300.
45. Taylor PJ et al. Microscale high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry assay for cyclosporin A in blood. *J. Chromatogr. B* 1998; 705: 289-94.
46. Keevil BG, Tierney DP, Cooper DP, Morris MR. Rapid Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Routine Analysis of Cyclosporin A Over an Extended Concentration Range. *Clin Chem* 2002; 48(1): 69-76.
47. Salm P, Rutherford DM, Taylor PJ, Black MJ, Pillans PI. Evaluation of Microparticle Enzyme Immunoassay against HPLC-Mass Spectrometry for the Determination of Whole-Blood Tacrolimus in Heart- and Lung-Transplant Recipients. *Clin Biochem* 2000a; 33: 557-62.
48. Murthy JN, Davis DL, Yatscoff RW, Soldin SJ. Tacrolimus Metabolite Cross-Reactivity in Different Tacrolimus Assays. *Clin Biochem* 1998; 31: 613-7.
49. Holt DW et al. International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 59-67.
50. Staatz CE, Taylor PJ, Tett SE. Comparison of an ELISA and an LC/MS/MS Method for Measuring Tacrolimus Concentrations and Making Dosage Decisions in Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 607-15.
51. Gonschior AK et al. Tacrolimus (FK506) metabolite patterns in blood from liver and kidney transplant patients. *Clin Chem* 1996; 42 (9): 1426-32.
52. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Biochem* 2001; 34: 9-16.
53. MacFarlane GD et al. Analysis of Whole Blood Tacrolimus Concentrations in Liver Transplant Patients Exhibiting Impaired Liver Function. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 585-92.
54. Alak AM. Measurement of Tacrolimus (FK506) and Its Metabolites: A Review of Assay Development and Application in Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics Studies. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 338-51.

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

55. Beysens AJ et al. Determination of tacrolimus (FK 506) in whole blood using liquid chromatography and fluorescence detection. *Chromatographia* 1994; 39: 490-6.
56. Christians U et al. High-Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry of FK 506 and Its Metabolites in Blood, Bile, and Urine of Liver Grafted Patients. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6): 2741-4.
57. Christians U et al. Specific and Sensitive Measurement of FK506 and Its Metabolites in Blood and Urine of Liver-Graft Recipients. *Clin Chem* 1992; 38(10): 2025-32.
58. Gonschior AK, Christians U, Winkler M, Schiebel HM, Linck A, Sewing KF. Simplified High-Performance Liquid Chromatography-mass Spectrometry Assay for Measurement of Tacrolimus and its Metabolites and Cross-Validation with Microparticle Enzyme Immunoassay. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 504-10.
59. Lensmeyer GL, Poquette MA. Therapeutic Monitoring of Tacrolimus Concentrations in Blood :Semi-Automated Extraction and Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 239-49.
60. Alak AM et al. An HPLC/MS/MS assay for tacrolimus in patient blood samples. Correlation with results of an ELISA assay. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1997; 16: 7-13.
61. Taylor PJ, Jones A, Balderson GA, Lynch SV, Norris RLG, Pond SM. Sensitive, specific quantification analysis of tacrolimus (FK506) in blood by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996; 42: 279-85.
62. Taylor PJ, Hogan NS, Lynch SV, Johnson AG, Pond SM. Improved Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus (FK506) by Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43: 2198-90.
63. Taylor PJ, Lynch SV, Balderson GA, Johnson AG. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus (FK506) Using Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 240-1.
64. Salm P et al. High-Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry as a Reference for Analysis of Tacrolimus to Assess Two Immunoassays in Patients With Liver and Renal Transplants. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 694-700.
65. Zhang Q, Simpson J, Aboleneen HI. A Specific Method for the Measurement of Tacrolimus in Human Whole Blood by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 470-6.
66. Keevil BG, McCann SJ, Cooper DP, Morris MR. Evaluation of a rapid micro-scale assay for tacrolimus by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39(5): 487-92.
67. Sindhi R, LaVia MF, Paulling E, McMichael J, Burckart G, Shaw S, et al. Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+ rapamycin regimen. *Transplantation.* 2000;69:432-6.
68. Grevel J, Kahan BD. Area under the curve monitoring of cyclosporine therapy: the early posttransplant period. *Ther Drug Monit.* 1991 ;13:89-95.
69. David OJ, Johnston A. Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithms. *Ther Drug Monit.* 2001; 23:100-14.
70. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation.* 1999;68:1356-61.
71. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther.* 2002;24:330-50.
72. Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc.* 2004; 36:396S-403S.
73. Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta.* 2001; 313:241-253.
74. Kahan BD, Wideman CA, Ried M et al. The value of serum through cyclosporine levels in human renal transplantation. *Transplant Proc.* 1984;16(119):5-9.
75. Kahan BD, Van Buren CT, Flechner SM et al. Clinical and experimental studies with cyclosporin in renal transplantation. *Surgery.* 1985;125:97-104.

Dosage Des Inhibiteurs De La Calcineurine En Transplantation Rénale

76. Rogerson ME, Marsden JT, Reid KE et al. Cyclosporine blood concentrations in the management of renal transplant recipients. *Transplantation*.1986;41:276-84.
77. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit*.1995;17:642-54.
78. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*;2000;47:247—57.
79. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*.2000;35:660-6.
80. Shibata N, Minouchi T, Hayashi Y, Shibata H, Ono T, Shimakawa H. Effect of temperature and endogenous factors in blood on concentrations of cyclosporine in plasma measured by high performance liquid chromatography. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.1989;37:77-80.
81. Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy : Recent developments. *Ther Drug Monit* 2006;28:720-5.
82. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: A systematic review. *Transplantation* 2007;83: 15 25-35.
83. Wallemacq PE. Therapeutic monitoring of immuno suppressant drugs. Where are we ? *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1204-11.
84. Florian Lemaitre, Caroline Monchaud, Jean-Baptiste Woillard, Nicolas Picard, Pierre Marquet, Synthèse des recommandations de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) sur le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus, *Therapies*, Volume 75, Issue 6, 2020, Pages 681-685,
85. Francke MI, Andrews LM, Le HL, et al. Avoiding tacrolimus under- and overexposure with a dosing algorithm for renal transplant recipients: a single arm prospective intervention trial. *Clin Pharmacol Ther* 2021;Jan 15. <https://doi.org/10.1002/cpt.2163>. Epub ahead of print.
86. Hertig, E. Rondeau, Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans, *Volume 587, Issue 4, 08/2006, Pages 243-327*.

How to Cite : EL MARNISSI, S., ELJAOUDI, R., BOUSLIMAN, Y., & AIT EL CADI, M. (2023). Dosage des Inhibiteurs de la calcineurine en Transplantation rénale. Journal of Medical Research and Health Sciences, 6(4), 2490–2502. <https://doi.org/10.52845/JMRHS/2023-6-4-1>