

Etude approfondie des sources de variabilité de l'exposition au tacrolimus chez les patients ayant subi une première transplantation rénale et traités par Adoport® dans un contexte de vie réelle

Pierre Marquet, MD¹; Dany Anglicheau, MD²; Antoine Humeau, PhD¹; Sofian Adrouche, MSc³; Lakhdar Saada, MD³; Julie Bisiaux, MSc⁴; Sara Guillemin, MSc⁴; Audrey Lardy-Cléaud, MSc⁴; Lionel Rostaing, MD, PhD⁵

¹CHU de Limoges, Limoges; ²Hôpital Necker, Université Paris Cité, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris; ³SANDOZ S.A.S, Levallois-Perret; ⁴RCTs, Lyon; ⁵CHU de Grenoble, Grenoble

Introduction



Tacrolimus:

- Immunosuppresseur dans la prévention des rejets de greffes
- Grande variabilité pharmacocinétique intra- et inter-patient



- Nombreux facteurs de variabilité connus
- Nécessité d'évaluer, dans un contexte de vie réelle, tous les facteurs simultanément



Investiguer les facteurs influençant la concentration sanguine de tacrolimus normalisée en fonction de la dose ($\log(C_0/D)$) chez des adultes transplantés rénaux durant la 1^{ère} année post-transplantation :

- Primaire: J4-J7
- Secondaire: J8-M3 et M3-M12

Méthodes



Prospective



Non-interventionnelle



Multicentrique



En vie réelle

Critères d'inclusion

- Adultes
- Receveurs d'une 1^{ère} allogreffe rénale
- Traités de novo par le tacrolimus (Adoport®) (1^{ère} dose dans les 24h post-transplantation)

Critères de non-inclusion

- Transplantation combinée
- Prise d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques majeurs dans la 1^{ère} semaine post-transplantation
- Participation à une étude interventionnelle

+70 facteurs testés
en analyses univariées



Significatif
($p < 0,05$)

Analyses multivariées

1 par période
Modèle mixte à données répétées

Résultats



440 patients



Avril 2018 -
Octobre 2020



18 centres en
France



Suivi : 9,5 ±
4,1 mois



65,1%
d'hommes



55,2 ± 15,2
ans

Conclusion

Première étape pour établir un modèle permettant de déterminer la dose appropriée de tacrolimus de manière personnalisée

Analyse multivariée

	J4-J7	
	P value	↑ ou ↓ log (C ₀ /D)
Age du donneur	0.4976	
Age du patient	0.0144	↑
Sexe du patient (femme vs homme)	0.1008	
Ethnie (vs caucasien)	0.1702	
Phénotype CYP3A (intermédiaire vs rapide, lent vs rapide)	0.0001	↑
Phénotype P-gp	0.6829	
Principale cause de l'insuffisance rénale terminale (vs hypertension)	0.0092	*
Maladie cardiovasculaire	0.2052	
Diabète	0.3253	
Dyslipidémie	0.0031	↑
Indice de masse corporelle à J0	0.9895	
Dialyse la 1 ^{ère} semaine	0.6223	
Nombre de dialyses la 1 ^{ère} semaine	0.8081	
Bilirubine totale (données répétées)	0.0261	↑
Gamma GT (données répétées)	0.5840	
Hématocrite (données répétées)	0.0026	↑
Créatinine plasmatique (données répétées)	0.0484	↑
Débit de filtration glomérulaire estimé (données répétées)	0.7606	
Créatinine urinaire (données répétées)	0.2394	
Nombre de mesures C ₀ /D (données répétées)	0.3187	

* Plusieurs modalités :

Glomérulopathie incluant néphropathie à IgA ↑

Néphropathie interstitielle chronique et pyélonéphrite ↓

Néphropathie dysimmunitaire incluant le lupus et la vascularite ↓

Non significatif pour les autres modalités