

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 162

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État  
Mention Néphrologie

PAR

LEMONNIER Lisa  
Née le 17/09/1993 à Soissons

Titre de la Thèse

Utilisation de la forme à libération prolongée du Tacrolimus (Envarsus®) et influence du génotype du  
Cytochrome 3A5 chez des patients transplantés rénaux

Président de thèse : Professeur MOULIN Bruno

Directeur de thèse : Professeur CAILLARD Sophie

## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2021  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)  
(1983-1989)  
(1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel  
M. SIBILIA Jean  
M. DERUELLE Philippe  
M. DORNER Marc  
M. MANTZ Jean-Marie  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUCES Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. GALY Michaël

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héléne      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Séiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	- Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	- IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0082	RPô CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0085	NRPô CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0086	NRPô CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0083	NRPô NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	- Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	- Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	- Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Anaud P0183	NRPô NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	- Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP</li> <li>- Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle Tête et Cou</li> <li>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute pierre</li> </ul>	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSP : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Soins palliatifs / NHC</li> </ul>	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle Hépato-digestif</li> <li>- Service de Gastro-Entérologie - NHC</li> </ul>	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC</li> </ul>	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pôle Tête-Cou</li> <li>- Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP</li> </ul>	

**B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

M0142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0080		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0088		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0089		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	89.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

---

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

---

### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015) 53.03 Médecine générale
---	-------	---

---

### C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire Dre SANSELME Anne-Elisabeth Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) Médecine générale Médecine générale
---	--	--

---

## D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**  
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
HERBRECHT Raoul (Hématologie)  
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTESS Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WATTIEZ Amand (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAL UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.88

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.82.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 98 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°38 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

A Monsieur le Professeur MOULIN, qui a accepté de présider ce jury de thèse, merci également pour la formation prodiguée au cours de ces quatre années d'internat, et de me recevoir pour mon premier stage de docteur junior que je suis heureuse de faire dans le service de transplantation.

A Madame le Professeur CAILLARD, merci pour votre aide au cours de cette dernière étape de mon internat, mais également pour tous les conseils et les enseignements au cours des années précédentes.

A Monsieur le Professeur KESSLER, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'examiner mon travail.

A Madame le Docteur PERRIN, travailler avec toi au cours de ces 4 années a toujours été un plaisir, merci également de faire partie de mon jury de thèse.

A monsieur le Professeur HANNEDOUCHE, merci pour votre enseignement lors de mes passages dans votre service.

Merci à tous les chefs de néphrologie pour tout ce que vous m'avez appris : Gaby, Noelle, Manu, Jérôme, Eric, Thierry, Marlène, Jonas, Iliès, Laura, Françoise, Nico, Dorothée, Maxime et Arnaud. Merci également pour votre disponibilité, que ce soit en journée ou pendant les gardes, et pour la bonne ambiance générale dans le service.

A mes cointernes Thomas, Mylène, Clément et Margaux, Augustin, Romain, Adrien, Anna, Marc, Dimitri, Clément, Marion, Valentin, Yann, et ceux devenus chefs et partis dans d'autres services Briec, Lisa. Merci pour les bons moments passés à l'hôpital ou à l'extérieur, et pour l'esprit d'entraide qu'il y a toujours eu entre internes.

A mes collègues covidologues de Colmar, parce qu'on a quand même bien rigolé pendant ces 6 mois.

Aux équipes paramédicales, infirmières aides-soignants et secrétaires avec qui il y a toujours été agréable de travailler.

A ma mère, ma sœur et toute ma famille d'avoir toujours été présentes même malgré la distance. A mon père qui de toute façon n'aurait jamais douté de ma réussite.

A Solène et Pauline, parce que même si chacune de nous est dans une ville différente, on a fini par y arriver ensemble.

# Table des matières

I.	Introduction.....	20
A.	Pharmacocinétique .....	20
B.	Pharmacodynamie.....	23
C.	Pharmacogénétique .....	24
D.	Néphrotoxicité.....	26
a.	Aigue.....	26
b.	Chronique .....	26
c.	Facteurs de risque .....	27
E.	Surveillance thérapeutique pharmacologique .....	32
F.	Envarsus® .....	34
II.	Patients et méthodes .....	37
III.	Résultats .....	39
A.	Caractéristiques des patients.....	39
B.	Posologie d'Envarsus® .....	43
a.	Evolution de la posologie au sein de chaque génotype entre J0 et M3.....	43
b.	Comparaison en fonction des génotypes.....	47
C.	Evolution de la fonction rénale .....	50
a.	Evolution de la créatininémie au sein de chaque génotype entre J0 et M3.....	50
b.	Evolution de la créatininémie selon le génotype .....	52
c.	Evolution de la créatininémie selon le ratio C/D.....	53
d.	Patients avec amélioration de la fonction rénale après le relais .....	55
D.	Evolution des effets secondaires.....	59
IV.	Discussion .....	63
V.	Conclusion .....	67
	Annexes .....	68
	Bibliographie.....	74

Figure 1 : diagramme de flux.....	39
Figure 2 : raison du switch chez les patients non expresseurs (*3/*3).....	40
Figure 3 : raison du switch chez les patients expresseurs (*1/*3 et *1/*1) .....	40
Figure 4 : évolution des posologies de Tacrolimus chez les patients *3/*3 non expresseurs.....	44
Figure 5 : évolution des taux résiduels chez les patients *3/*3 non expresseurs .....	44
Figure 6 : évolution des posologies nécessaires pour les patients *1/*1 et *1/*3 exprimant le cytochrome.....	46
Figure 7 : évolution des taux résiduels chez les patients *1/*1 et *1/*3 expresseurs du cytochrome	46

Tableau 1 : caractéristiques générales des patients dans les groupes expresseurs et non expresseurs du CYP3A5 .....	42
Tableau 2: Evolution des posologies nécessaires, des taux résiduels et atteinte de la cible thérapeutique de J0 jusqu'à M3 du suivi en fonction du génotype.....	49
<i>Tableau 3 : Evolution de la fonction rénale dans le groupe non expresseurs (*3/*3), en prenant tous les patients et en excluant ceux avec une autre cause d'insuffisance rénale aigue.....</i>	<i>50</i>
Tableau 4 : Evolution de la fonction rénale dans le groupe expresseurs (*1/*3 et *1/*1), en prenant tous les patients et en excluant ceux avec une autre cause d'insuffisance rénale aigue .....	51
Tableau 5 : Comparaison de la fonction rénale de J0 à M3 dans les 2 groupes .....	52
Tableau 6 : paramètres pharmacocinétiques et évolution de la fonction rénale selon la classification en 2 groupes selon le ratio Concentration/Dose chez les patients switchés à plus de 3 mois de greffe .....	54
Tableau 7 : Comparaison entre les patients avec et sans amélioration de la fonction rénale dans le groupe non expresseurs *3/*3 .....	56
Tableau 8 : comparaison des patients avec et sans amélioration de la fonction rénale dans le groupe expresseurs *1/*1 et *1/*3 .....	58
Tableau 9 : comparaison des patients en fonction de la persistance ou de l'amélioration des tremblements.....	60

Annexe 1 : raison du switch pour les patients *3/*3 non expresseurs du cytochrome .....	68
Annexe 2 : raison du switch chez les patients *1/*1 et *1/*3 expresseurs du cytochrome .....	68
Annexe 3 : caractéristiques générales des patients en fonction des 3 génotypes différents.....	69
Annexe 4 : évolution de la posologie nécessaire pour les patients *1/*1 de J0 à M3.....	70
Annexe 5 : évolution de la posologie nécessaire pour les patients *1/*3 de J0 à M3.....	70
Annexe 6 : évolution des taux résiduels de Tacrolimus pour les patients *1/*1 de J0 à M3 .....	71
Annexe 7 : évolution des taux résiduels de Tacrolimus pour les patients *1/*3 de J0 à M3 .....	71
Annexe 8 : évolution des posologies nécessaires, des taux résiduels et atteinte de la cible thérapeutique en fonction des 3 génotypes.....	72
Annexe 9 : évolution de la fonction rénale en fonction des 3 génotypes différents.....	73
Annexe 10 : Evolution de la créatininémie de J0 à M3 dans les 3 génotypes.....	73

## ABBREVIATIONS

AUC : air sous la courbe

BKV : Virus BK

Cmax : Concentration maximale

CYP : Cytochrome

DSA : Donor Specific Antibody

P-gp : Glycoprotéine-P

PBG : ponction biopsie du greffon

Ratio C/D : ratio Concentration/Dose

T0 : taux résiduel

## I. Introduction

Le Tacrolimus est un macrolide isolé pour la première fois en 1985, synthétisé par une bactérie présente dans le sol, *Streptomyces tsukubaensis*. Il fait partie de la classe des anticalcineurines, et possède une action similaire à la Ciclosporine malgré une structure moléculaire différente. Le Tacrolimus a une action immunosuppressive dix fois plus puissante que la ciclosporine in vivo (1).

Le Tacrolimus est aujourd'hui l'anticalcineurine utilisé en première intention en transplantation rénale, en raison d'une plus faible incidence de rejet associée à une meilleure survie du greffon.

### A. Pharmacocinétique

#### a. Absorption

La biodisponibilité orale du Tacrolimus varie considérablement entre les individus, elle est en moyenne de 25% (5-95%) (2). Le tacrolimus est lipophile, et donc peu soluble dans le liquide gastro-intestinal (3).

Cinquante pourcent du Tacrolimus qui pénètre dans les cellules intestinales est métabolisé dans l'intestin par le Cytochrome 3A4 (CYP 3A4), puis un effet de premier passage hépatique limite encore sa biodisponibilité (3,4). La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire qui excrète le Tacrolimus dans la lumière intestinale, celui-ci pouvant alors être réabsorbé.

#### b. Distribution

Quatre-vingt-dix-neuf pourcent du Tacrolimus absorbé est fixé aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques et seule la portion libre peut pénétrer dans le système lymphatique pour y jouer son rôle immunosuppresseur (4). La baisse de l'hématocrite et de l'albuminémie entraîne une

augmentation transitoire de la fraction libre compensée par une augmentation de la clairance de celle-ci, conduisant finalement à une activité identique au prix d'une augmentation de la dose requise (5). Le volume de distribution du Tacrolimus est important (1300mL), la majorité se distribue dans les tissus, hors du compartiment sanguin.

### c. Métabolisme

Le Tacrolimus est métabolisé par le système des Cytochromes 3A (CYP 3A) : CYP3A5 essentiellement, qui est notamment exprimé dans le foie, l'intestin et les cellules tubulaires proximales et distales rénales, mais également CYP 3A4, exprimé dans le foie et l'intestin (6).

Plusieurs métabolites du Tacrolimus sont connus, les principaux étant le 13-O-Déméthyltacrolimus, le 31-O-Déméthyltacrolimus, le 15-O-Déméthyltacrolimus, et le 21-Hydroxyltacrolimus. Il existe également des métabolites de seconde génération, issus des métabolites de première génération. Même si la plupart des métabolites n'ont pas d'activité, certains sont actifs et gardent une activité immunosuppressive (7). Une corrélation a été montrée entre la concentration de certains métabolites et la survenue d'effets secondaires (8).

### d. Elimination

La demi-vie du Tacrolimus est de 12h en moyenne (4-41h), 95% est éliminé par voie biliaire, et 2% par voie urinaire. Moins de 1% du Tacrolimus est éliminé sous forme inchangé dans les urines et les selles (9).

### e. Interactions

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le métabolisme du Tacrolimus. Les corticoïdes sont inducteurs du CYP 3A4, et une baisse ou un arrêt de la corticothérapie entraîne une augmentation des taux résiduels de Tacrolimus (10). Le Sirolimus à une dose supérieure à 2mg par jour diminue l'aire sous la courbe (AUC) du Tacrolimus. Le Cellcept en revanche n'a pas d'incidence sur l'AUC du Tacrolimus (4).

La prise du Tacrolimus pendant un repas diminue son absorption. En cas de diarrhée, la biodisponibilité est meilleure, par augmentation de la présence du Tacrolimus dans le colon, où l'absorption est meilleure et la quantité de CYP 3A4 moins importante (5). Ceci entraîne donc en général une augmentation des taux résiduels de Tacrolimus.

De nombreuses autres molécules interagissent avec le métabolisme du Tacrolimus via l'induction ou l'inhibition des CYP : la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, certains antirétroviraux sont inducteurs du CYP 3A5, accélèrent le métabolisme du Tacrolimus et diminuent sa concentration sanguine conduisant à un risque de rejet ; les inhibiteurs calciques, les antifongiques azolés, l'amiodarone, certains antirétroviraux, les macrolides, sont des inhibiteurs du CYP, ils ralentissent le métabolisme du tacrolimus et augmentent sa concentration, conduisant à un risque de toxicité, en particulier rénale (7).

Certaines interactions médicamenteuses peuvent également être médiées par la P-gp, la plupart des médicaments actifs sur le CYP le sont également sur la P-gp.

Le Prograf® est la forme à libération immédiate de Tacrolimus, nécessitant 2 prises quotidiennes à 12h d'intervalle et à heure fixe. C'est la première forme de Tacrolimus à avoir été commercialisée. L'Advagraf® est la forme à libération prolongée, donnée en une prise unique quotidienne, disponible depuis 2007. Finalement, l'Envarsus®, approuvé en 2014, est également une forme à libération retardée.

## B. Pharmacodynamie

Le Tacrolimus est un immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet de greffe rénale, qui possède un index thérapeutique étroit, des taux bas conduisant à un risque accru de rejet, et des taux élevés augmentant le risque de toxicité (11).

Le Tacrolimus agit en se fixant à une protéine intracellulaire, la FKBP12, qui inhibe l'activité phosphatase de la calcineurine. Il en découle une inhibition de la translocation du facteur nucléaire d'activation cellulaire T (NFAT), et donc la production d'IL2 et l'activation du lymphocyte T (12). Néanmoins, la voie de la calcineurine n'est pas spécifique de l'activation cellulaire T et son inhibition conduit également à des effets indésirables.

Les effets secondaires métaboliques sont fréquents : diabète post-greffe, hypertension artérielle, dyslipidémie, contribuant à l'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire des patients transplantés.

Le Tacrolimus cause également divers troubles électrolytiques : hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperuricémie, hypercalciurie, hypomagnésémie (5).

La néphrotoxicité est également un effet indésirable fréquent. Elle peut être retrouvée à n'importe quel moment après la greffe et à n'importe quelle concentration résiduelle, même si elle est plus fréquente en cas de surdosage et de taux résiduel > 20ng/mL (11). Dans une étude réalisée chez 120 patients greffés rein pancréas, des lésions de néphrotoxicité sont retrouvées chez tous les patients sous anticalcineurines après 10 ans de greffe (13). La néphrotoxicité était dans cette étude la principale étiologie des lésions de néphropathie d'allogreffe retrouvées tardivement. L'équilibre entre surexposition et risque de néphrotoxicité et sous-exposition et risque de rejet est délicat à trouver, et la raison de la dysfonction des greffons n'est pas encore élucidée, certaines études plaidant pour une imputabilité des lésions de néphrotoxicité chronique, d'autres pour une origine immunologique via l'immunisation à bas bruit et le rejet chronique (14).

Des effets secondaires neurologiques sont également décrits, les plus fréquents étant les tremblements, aggravés par le mouvement et gênant les activités quotidiennes. Ceux-ci surviennent surtout au pic de concentration et ne sont pas associés au taux résiduel. Ils s'améliorent néanmoins après une baisse de posologie. Les autres signes de neurotoxicité décrits sont l'aphasie, des crises tonico-cloniques, des cauchemars, des myoclonies, des céphalées, une insomnie, et des neuropathies périphériques (15). La survenue de PRESS syndrome a également été rapportée (11).

Finalement, du fait de son pouvoir immunosuppresseur, le Tacrolimus favorise les infections et les cancers.

### C. Pharmacogénétique

Plusieurs polymorphismes génétiques sont susceptibles d'affecter la pharmacocinétique du Tacrolimus.

Le principal concerne le CYP 3A5, dont le polymorphisme explique 40 à 50% de la variabilité de dose nécessaire. Le polymorphisme le plus fréquent est une mutation dans l'intron 3, remplaçant une base A par une base G en position 6986, conduisant à la production d'une enzyme non fonctionnelle. Il s'agit de l'allèle CYP3A5\*3, ou allèle muté, qui concerne 80% de la population caucasienne (2). Ces patients sont appelés « non expresseurs ». Les patients exprimant au moins un allèle sauvage du CYP 3A5, c'est-à-dire les patients \*1/\*3 (hétérozygotes, possédant un allèle sauvage codant pour une protéine fonctionnelle et un allèle muté codant pour une protéine non fonctionnelle) ou \*1/\*1 (homozygotes sauvages) sont dits « expresseurs » du CYP 3A5 (16).

Il a été montré dans de nombreuses études que les patients exprimant le CYP 3A5 ont un taux résiduel plus bas pour une même posologie de Tacrolimus (17–21). La posologie nécessaire est deux fois plus élevée chez les sujets \*1/\*1 comparé aux sujets \*3/\*3 (18,22), et intermédiaire chez les

sujets hétérozygotes (23). Le ratio C/D (concentration résiduelle/posologie journalière) est 50% plus faible chez les sujets exprimant le CYP 3A5 (24).

Concernant les paramètres pharmacocinétiques, l'AUC ajustée sur la dose est plus basse chez les sujets non mutés (expresseurs). La concentration maximale (C<sub>max</sub>) ajustée sur la dose est également diminuée chez les sujets exprimant le CYP 3A5, mais leur posologie journalière étant plus importante pour obtenir un même taux résiduel, la C<sub>max</sub> est finalement plus élevée (25).

Kyupers et al ont montré que la différence de posologie nécessaire entre les différents génotypes persiste jusqu'à 5 ans après la greffe (19). Par ailleurs, dans cette étude, la dose corrigée par le poids de Tacrolimus diminue au cours du temps chez les patients CYP 3A5 \*3/\*3 et la posologie journalière de Tacrolimus peut être progressivement baissée, alors que le ratio reste à peu près constant chez les sujets porteurs d'un allèle sauvage, chez lesquels la posologie de Tacrolimus est moins diminuée.

Il existe plusieurs polymorphismes pour le cytochrome P450 3A4, les 2 plus fréquents étant la mutation en position -392, dans la région promotrice du gène, conduisant à l'expression d'une base G à la place d'une base A, l'allèle \*1B, associé à une activité accrue de la protéine, et la mutation dans l'intron 6 conduisant à l'expression d'une base T à la place d'une base C, l'allèle \*22, associée à une activité moindre la protéine (2).

L'effet seul des polymorphismes du CYP 3A4 est difficile à apprécier, car le génotype CYP 3A4\*1 est souvent associé au génotype CYP 3A5\*1, et ces mutations concernent une faible proportion de sujets.

## D. Néphrotoxicité

### a. Aigue

Le Tacrolimus peut induire une néphrotoxicité aigue, dont le mécanisme est vasculaire, par un effet hémodynamique de vasoconstriction de l'artériole afférente. Plusieurs voies sont impliquées. Tout d'abord, il existe une augmentation de la production d'angiotensine II et une activation du système rénine angiotensine aldostérone. L'activation du système sympathique conduit elle aussi à une augmentation de la réabsorption sodée, une augmentation de la production de rénine, et une augmentation des résistances vasculaires rénales. Un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs dont la production est augmentée (endothéline, radicaux libres oxygénés), et les agents vasodilatateurs dont la production est inhibée (oxyde nitrique NO, prostaglandine E2 PGE2, prostacycline) est également impliqué (26,27). Cet effet hémodynamique est rapidement régressif après l'arrêt du traitement. Les lésions histologiques retrouvées dans cette situation sont des vacuolisations tubulaires isométriques voire des lésions de microangiopathie thrombotique témoignant d'une agression endothéliale (11,28). Les vacuolisations tubulaires sont liées à un mécanisme ischémique, mais une toxicité tubulaire directe des anticalcineurines est également possible. Des vacuolisations tubulaires peuvent être retrouvées dans d'autres contextes que la néphrotoxicité des anticalcineurines, essentiellement en cas d'exposition à un agent osmotique (mannitol, inuline, glucose) ou à des immunoglobulines, les vacuolisations sont dans ce cas plutôt de taille variable.

### b. Chronique

Le mécanisme de la néphrotoxicité chronique est principalement vasculaire, mais également par toxicité tubulaire directe. L'hypoxie du compartiment tubulo-interstitiel secondaire à la vasoconstriction conduit à la formation de radicaux libres et radicaux libres oxygénés. Ceci entraîne

une augmentation de la production de TGF- $\beta$ , qui est pro-fibrosant, et stimule la production de matrice extra-cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse. Au niveau histologique, les lésions de néphrotoxicité chronique peuvent toucher différentes structures du greffon. Au niveau des artérioles, la présence de dépôts hyalins de l'artériole afférente est la lésion la plus caractéristique de la toxicité des anticalcineurines, pouvant aller jusqu'à une oblitération de celle-ci (29). Au niveau tubulo-interstitiel, on décrit de la fibrose interstitielle, de l'atrophie tubulaire, des microcalcifications tubulaires, parfois une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. Finalement, au niveau glomérulaire, peuvent se voir des lésions ischémiques, une glomérulosclérose globale ou parfois focale. Aucune de ces lésions n'est spécifique, elles peuvent être trouvées dans de nombreuses conditions : pré-existantes chez le donneur, au cours du vieillissement, en cas d'hypertension artérielle, de diabète, d'ischémie rénale (11,12,28). Ces altérations sont irréversibles et se manifestent par une dysfonction progressive du greffon (27).

### c. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de néphrotoxicité des anticalcineurines ont été décrits.

#### 1. Exposition systémique

Tout d'abord, il existe une corrélation entre un taux systémique élevé de Tacrolimus et le risque de toxicité. Cinquante pour cent des patients ayant un taux résiduel  $> 15\text{ng/mL}$  ont une augmentation significative de leur créatininémie, ce pourcentage se majorant en parallèle avec l'augmentation du taux résiduel (30). Des lésions peuvent néanmoins être observées en l'absence de surdosage. Le ratio Taux résiduel/posologie pourrait être un meilleur indicateur du risque de néphrotoxicité, avec un ratio plus élevé chez les patients présentant des lésions de néphrotoxicité à la biopsie du greffon (19). Dans une étude, à taux résiduels identiques, une posologie corrigée par le

poids plus élevée était un facteur de risque de néphrotoxicité, le risque étant élevé pour une posologie > 0,2 mg/kg/j, et faible pour une posologie < 0,1 mg/kg/j, avec respectivement 25% et 4,6% de lésions histologiques de néphrotoxicité (31).

## 2. Exposition rénale

L'exposition locale rénale au Tacrolimus intervient également dans le risque de néphrotoxicité. La concentration locale est plus élevée que la concentration sanguine, mais les facteurs influençant cette accumulation locale ne sont pas bien connus (12). La P-gp, qui est présente à la face apicale des cellules tubulaires rénales, est responsable de l'excrétion du Tacrolimus (32). Dans une étude menée in vitro sur des cellules épithéliales rénales, le Sirolimus, qui entre en compétition pour l'élimination de la ciclosporine avec la P-gp, augmente la concentration intracellulaire de celle-ci, renforçant la preuve de ce transport (33). Ce mécanisme peut expliquer la potentialisation de l'effet néphrotoxique de la Ciclosporine ou du Tacrolimus avec le Sirolimus.

Il a aussi été montré une augmentation de l'expression de la P-gp dans les greffons de patient traités par Ciclosporine. Les patients présentant des signes de néphrotoxicité n'avaient pas cette surexpression de la P-gp, comparés à des patients avec de la nécrose tubulaire aigüe ou un rejet, pouvant indiquer que la néphrotoxicité est liée à l'accumulation de la Ciclosporine chez ces patients (34). Des résultats similaires ont été rapportés chez des patients traités par Tacrolimus (35). Dans une étude avec une majorité de patients sous Tacrolimus, on notait une diminution de l'intensité de l'expression de la P-gp au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires sur les biopsies de greffon des patients ayant des signes de néphrotoxicité comparés à des sujets contrôles (36).

Le génotype TT de l'allèle 3435 du gène ABCB1 codant pour la P-gp est associé à une moindre expression de la protéine. Une étude chez des patients sous Ciclosporine a montré que ce génotype

chez le donneur, donc porté par le greffon, était associé à un surrisque de néphrotoxicité. Le génotype du receveur n'avait pas d'influence (37). Dans une autre étude chez des patients sous Tacrolimus, la présence du génotype TT à la fois chez le donneur et le receveur était associée à un risque accru de néphrotoxicité (38).

### 3. Exposition aux métabolites des anticalcineurines

Un autre facteur susceptible d'intervenir dans le potentiel néphrotoxique du Tacrolimus serait l'exposition à ses métabolites. La néphrotoxicité de certains métabolites de la Ciclosporine a été montrée, mais il n'y a pas eu d'étude équivalente pour ceux du Tacrolimus. Néanmoins, certains métabolites du Tacrolimus ont un effet immunosuppresseur et sont donc possiblement inducteurs de néphrotoxicité également (12).

Une étude menée chez des patients traités par Tacrolimus et Kétoconazole, un inhibiteur enzymatique qui interagit avec le métabolisme du Tacrolimus, pourrait suggérer un rôle des métabolites du Tacrolimus dans la néphrotoxicité. Dans cette étude, les taux résiduels ont été maintenus identiques par une diminution de la posologie de Tacrolimus, et les auteurs ont constaté au cours du suivi une meilleure fonction rénale chez les patients prenant du Kétoconazole par rapport à ceux n'en prenant pas. L'inhibition du métabolisme et donc la diminution de la formation des métabolites pourrait expliquer une baisse de la néphrotoxicité et la meilleure fonction du greffon. Néanmoins cette étude n'était pas prévue pour étudier la néphrotoxicité et peu de biopsies ont été réalisées (39).

#### 4. Influence du génotype du CYP 3A5

Le CYP 3A5 participe au métabolisme local au niveau rénal du Tacrolimus et évite son accumulation. Les données sont contradictoires concernant une éventuelle relation entre le génotype du CYP 3A5 et le risque de néphrotoxicité.

Kuypers et Al ont montré un risque plus élevé de néphrotoxicité chez les patients CYP 3A5 \*1/\*1 (expresseurs) (19). Les mêmes auteurs ont rapporté des résultats similaires dans une autre étude avec une plus large cohorte, la néphrotoxicité étant définie par l'apparition de lésions de hyalinose artériolaire à la biopsie (31). A contrario, une étude a décrit plus de néphrotoxicité sur des biopsies systématiques à 1 mois de greffe chez les patients non expresseurs \*3/\*3, sans différence sur la fonction rénale, mais les patients étaient traités par une dose initiale de Tacrolimus standard sans tenir compte du génotype, et ces patients \*3/\*3 avaient des taux résiduels plus élevés (23). Une autre étude sur un petit nombre de patients a montré une tendance à plus de néphrotoxicité chez les patients \*3/\*3, sans que la différence ne soit statistiquement significative (22). Plusieurs autres études n'ont pas montré d'influence du génotype du cytochrome sur la survenue de lésions de néphrotoxicité chronique (24,38,40). Finalement, une méta-analyse a montré un sur-risque de néphrotoxicité chronique chez les patients exprimant le CYP 3A5 (donc porteurs de l'allèle \*1), sans influence sur la néphrotoxicité aigue (41).

Une étude a étudié l'influence du génotype du CYP 3A5 du donneur et du receveur dans la survenue de la néphrotoxicité (42). Le génotype \*3/\*3 du donneur était associé à un risque 3 fois plus élevé. Le génotype du receveur n'avait pas d'influence, même si la posologie quotidienne de Tacrolimus était un facteur de risque indépendant de toxicité. L'association d'un donneur n'exprimant pas le cytochrome à un receveur exprimant le cytochrome était la combinaison la plus à risque de néphrotoxicité.

Dans une étude chez des patients greffés hépatiques, le génotype \*1/\*1 du receveur était associé à une meilleure fonction rénale. L'hypothèse est que l'expression du CYP 3A5 au niveau du

rein de ces patients conduit à une moindre exposition aux métabolites, pouvant expliquer la moindre incidence de la néphrotoxicité. Le génotype du greffon hépatique n'avait pas d'influence (43).

Une étude a montré une diminution de l'expression du CYP 3A5 par immunohistochimie au niveau des membranes apicales des cellules tubulaires distales et proximales de patients sous Tacrolimus et ayant des lésions de néphrotoxicité, les sujets contrôles étant des patients greffés sans signe de néphrotoxicité à la biopsie du greffon (44). Dans une autre étude, la présence de néphrotoxicité était associée à une moindre expression du CYP 3A5 au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires distales, et à une expression plus importante au niveau tubulaire proximal, par rapport à des sujets contrôles ayant des biopsies normales ou un rejet (35).

Au total, l'expression du CYP dans le foie conduit à plus grande exposition au Tacrolimus et à ses métabolites par augmentation de la posologie nécessaire pour atteindre les taux résiduels cibles, et donc à une augmentation de la néphrotoxicité, alors que l'expression du CYP dans greffon entraîne une diminution de l'accumulation locale du Tacrolimus et donc une moindre néphrotoxicité (12).

##### 5. Facteurs de susceptibilité du greffon

Finalement, des facteurs locaux propres aux reins interviennent aussi dans la sensibilité à la néphrotoxicité.

Une étude a comparé la sensibilité à la Ciclosporine de greffons issus de même donneur en augmentant progressivement la posologie de celle-ci. Pour chaque couple de receveurs issus d'un même donneur, la conséquence a été une augmentation similaire de la créatininémie, suggérant un mécanisme lié au greffon (45).

Les reins des sujets âgés perdant une partie de leur autorégulation, l'effet vasoconstricteur des anticalcineurines peut être aggravé chez ces patients. Sur le long terme, il a été montré que l'âge élevé du donneur est associé à la présence de hyalinose artériolaire, qui est également une lésion

présente en cas de néphrotoxicité (46). L'influence de l'âge du donneur sur la survenue de lésion de néphrotoxicité est suggérée dans une étude chez des patients ayant eu des biopsies pré-implantatoires et après 3 ans de suivi. Même en l'absence de lésion à la biopsie pré-implantatoire, qui aurait donc été issues du donneur, les patients ayant reçu un greffon de donneur plus âgé développaient plus de lésions de chronicité et notamment de hyalinose artériolaire au cours du suivi, suggérant que les anticalcineurines induisent plus de lésions sur les greffons de donneurs âgés (38).

L'utilisation d'AINS aggrave les lésions de néphrotoxicité. La déplétion sodée pourrait également être un facteur aggravant. L'utilisation de bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone pourrait être protecteur. L'utilisation de corticoïdes est associée à un sur-risque de néphrotoxicité, probablement en lien avec les interactions via le cytochrome (31).

Il n'a pas été trouvé d'autre polymorphisme génétique que celui du cytochrome 3A5 associé à un risque augmenté de néphrotoxicité dans une étude sur plus de 2000 polymorphismes portant sur des gènes impliqués dans l'immunité, la signalisation cellulaire, et le métabolisme (47).

## E. Surveillance thérapeutique pharmacologique

La surveillance thérapeutique pharmacologique du Tacrolimus est rendue nécessaire par une mauvaise corrélation entre la posologie et le taux résiduel sanguin chez différents patients (variabilité inter-individuelle), mais également en raison d'une variabilité intra-individuelle importante, ainsi que d'un index thérapeutique étroit.

L'AUC est le paramètre le mieux corrélé à l'exposition au Tacrolimus mais sa réalisation en pratique de routine n'est pas possible en raison des dosages répétés nécessaires. Il y a néanmoins une bonne corrélation entre l'AUC et la concentration résiduelle, et c'est ce taux résiduel qui est utilisé pour les adaptations thérapeutiques (4). La cible de chaque patient est définie en fonction de l'ancienneté de la greffe et du risque immunologique et infectieux.

Les épisodes de sur-immunosuppression ou de sous-immunosuppression peuvent mettre en péril la fonction du greffon. Une grande variabilité intra-individuelle dans les taux de Tacrolimus est associée à plus d'effets secondaires, de rejet et à une moins bonne survie du greffon (48–50), surtout dans la première année post-greffe (50).

La posologie initiale de Tacrolimus en post-greffe immédiat peut être guidée par le génotype du CYP 3A5 du patient. Cette pratique est associée à une plus grande proportion de patients dans la cible thérapeutique à J10 (16). Dans cette étude française, tous les patients du groupe avec adaptation atteignaient au moins la limite inférieure, alors que les patients du groupe contrôle exprimeurs du CYP 3A5 étaient encore largement sous-dosés 3 jours après l'introduction du traitement. Inversement, les patients non exprimeurs étaient surdosés avec un taux résiduel moyen à 16,6 ng/mL. Le nombre de modifications thérapeutiques était également plus faible dans le groupe avec posologie adaptée. Néanmoins, il n'a pas été montré de bénéfice à court terme de cette stratégie en termes de rejet, de fonction du greffon ou d'effet secondaire du traitement. Il n'a pas non plus été décrit d'impact positif à plus long terme dans une autre étude (51).

Actuellement, la surveillance thérapeutique du Tacrolimus est une surveillance de paramètres pharmacocinétiques, rendue nécessaire par l'importante variabilité inter-individuelle du Tacrolimus. Néanmoins il est nécessaire de définir une fenêtre des taux résiduels cibles précise, qui varie en fonction de l'ancienneté de la transplantation, des caractéristiques du greffon et du receveur, et des traitements immunosuppresseurs associés. Or il y a peu d'essais prospectifs randomisés visant à déterminer ces taux résiduels cibles, notamment à distance de la greffe, et ceux-ci sont fréquemment définis de manière empirique. Aussi, la concentration sanguine de Tacrolimus n'est pas forcément le reflet de l'efficacité biologique sur les cellules immunitaires pour un patient donné. Une autre approche pourrait donc être la surveillance de paramètres pharmacodynamiques reflétant l'activité immunosuppressive du traitement, même s'il n'y a pas de tel marqueur utilisable actuellement en pratique quotidienne (52).

## F. Envarsus®

L'Envarsus® est une nouvelle forme de Tacrolimus à libération prolongée, nécessitant une prise unique quotidienne. Sa biodisponibilité et son absorption sont augmentées par l'utilisation d'une technologie Meltdose : les particules du médicament sont broyées jusqu'à la plus petite taille possible, la taille moléculaire, permettant une augmentation de la surface d'échange et une absorption plus rapide, qui s'effectue tout le long du tractus gastro-intestinal (53). L'absorption se fait principalement dans la partie distale l'intestin grêle et le colon, où l'expression du CYP 3A4 est la plus faible, donc le métabolisme pré-systémique est diminué et la biodisponibilité améliorée.

Concernant la pharmacocinétique de l'Envarsus®, une étude a été menée par Tremblay et Al chez 30 patients ayant pris successivement du Prograf®, de l'Advagraf® et de l'Envarsus® avec un ratio de posologie respectivement à 1/1/0,8 (54). Les résultats ont montré que l'AUC de l'Envarsus® est plus élevée, la fluctuation entre le pic et le creux de concentration est diminuée de 30%, la concentration maximale (Cmax) est diminuée de 17%, le temps auquel est atteint cette Cmax est retardé. La biodisponibilité est augmentée de 50%. Une baisse de posologie de 30% est recommandée pour une conversion du Prograf® vers l'Envarsus®. Ce facteur de conversion est confirmé par une étude de phase 2, dans laquelle des patients sous Prograf® sont passés à l'Envarsus®, une baisse de posologie de 30% permet d'obtenir des taux résiduels et une AUC sur 24h comparables (55). Une baisse de 36% est recommandée pour la conversion de l'Advagraf® vers l'Envarsus®.

La fréquence de survenue des effets secondaires est similaire entre l'Envarsus® et le Prograf® dans plusieurs études, concernant 60 à 80% des patients (56–58). La plupart des effets secondaires sont légers ou modérés. Les plus fréquents sont les diarrhées, les infections urinaires, l'élévation de la créatininémie, les infections respiratoires, l'HTA.

Une étude de phase III a montré la sûreté de l'utilisation de l'Envarsus® en post-greffe immédiat (58), avec des taux d'échec de traitement, défini par la mortalité toute cause, la perte du

greffon ou le rejet similaire entre l'Envarsus® et le Prograf®, et un pourcentage d'effets secondaires identique entre les deux groupes. Ces résultats ont ensuite été confirmés dans une autre étude avec un suivi sur 2 ans (57). Si l'on compare l'Advagraf® et l'Envarsus® en post-greffe immédiat, il n'y a pas de différence en terme de reprise différée de fonction rénale ou de fonction rénale à 28 jours, ni plus d'effets secondaires sous Envarsus® (59).

Pour les patients exprimant le cytochrome et traités par Envarsus®, la posologie d'Envarsus® nécessaire reste supérieure pour atteindre un même taux résiduel. Par contre, et contrairement aux autres formes de Tacrolimus, la Cmax et l'AUC sont similaires pour les patients expresseurs et non expresseurs. La conversion vers l'Envarsus® permet également une baisse de 30% de la Cmax par rapport au Prograf®, et l'augmentation de la biodisponibilité de 30% pour les patients exprimant le cytochrome (60). Il a été montré, chez les patients Africains souvent expresseurs du CYP3A5, que l'Envarsus® est associé à moins d'échec de traitement comparé au Prograf® (61).

Plusieurs bénéfices peuvent être attendus après un relais pour l'Envarsus®. Tout d'abord, il a été montré avec ce traitement une diminution de la variabilité intra-individuelle des taux résiduels (62), paramètre qui est associé à plus de développement d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon, de rejet et une moins bonne survie du greffon (63). Deuxièmement, la diminution de la posologie nécessaire entraîne une diminution du ratio C/D. Il a été montré dans une étude que les patients avec un ratio C/D élevé développent plus de lésion de chronicité (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire) au cours du suivi, sur des biopsies réalisées à 7 semaines puis à 1 an post-greffe (64). Troisièmement, l'amélioration de l'adhérence secondaire à une prise unique quotidienne est associée à une meilleure survie du greffon. Finalement, une diminution de la néphrotoxicité pourrait être attendue, secondaire à une diminution de la concentration maximale du Tacrolimus (taux de pic). Une étude a en effet montré une incidence moindre de la néphrotoxicité chez les patients métaboliseurs lents chez qui la concentration de tacrolimus 2h après la prise du traitement était moins élevée (65).

Néanmoins, peu de données existent à l'heure actuelle concernant l'impact du génotype du CYP3A5 sur l'évolution des paramètres pharmacocinétiques et des effets secondaires rencontrés chez les patients transplantés rénaux traités par des formes classiques de tacrolimus puis par la nouvelle formulation de cette molécule. Nous avons donc étudié, chez des patients transplantés rénaux traités initialement par Prograf® ou Advagraf® et passés à l'Envarsus®, l'évolution de la posologie, des taux résiduels de Tacrolimus et des effets secondaires du traitement. Nous avons cherché à savoir si les changements observés étaient dépendants du génotype du CYP 3A5 du receveur.

## II. Patients et méthodes

La population de notre étude est constituée de patients transplantés rénaux suivi au CHU de Strasbourg, âgés de plus de 18 ans, traités par Tacrolimus avec une formulation classique (Prograf® ou Advagraf®), qui ont été mis sous Envarsus® au cours de l'année 2020 (« switch »), et pour lesquels le génotype du Cytochrome était connu. Il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur l'étude du dossier médical du patient.

Les caractéristiques générales des patients ont été recueillies : sexe, âge, origine géographique, date de la greffe et néphropathie initiale, traitement immunosuppresseur, génotype des cytochromes 3A4 et 3A5. La date du relais pour l'Envarsus® et le délai depuis la greffe, la raison de ce changement et la cible du taux résiduel sont renseignés. Pour détecter un éventuel effet sur la fonction rénale, nous avons recueilli la créatininémie à J0 qui correspond à la fonction rénale juste avant le changement de traitement, puis à J7, J14, M1 et M3, ainsi que les taux résiduels et les posologies de Tacrolimus correspondants. Nous avons étudié le pourcentage de patients dont le taux résiduel de Tacrolimus se trouvait dans la cible thérapeutique. En cas d'augmentation de la posologie, le patient était considéré en dessous de la cible, en cas de diminution de la posologie, le patient était considéré au-dessus de la cible. Les cibles standard dans notre centre sont habituellement 10 à 12 ng/mL dans les 3 premiers mois de la greffe, puis 8 à 10 ng/mL de M3 à M12, 6 à 8 ng/mL de M12 à M24 et enfin 5 à 7 ng/mL à partir de M24. La survenue d'effets secondaires liés au traitement a été relevée, ainsi que leur évolution après la modification thérapeutique. Des biopsies rénales ont été réalisées au cours de suivi, certaines de façon systématique, d'autres pour cause, et la présence de lésions de néphrotoxicité a été recueillie.

Les groupes ont été comparés grâce au test de Student pour les variables continues et au test du chi-deux pour les variables quantitatives. Un test Anova a été réalisé pour la comparaison des

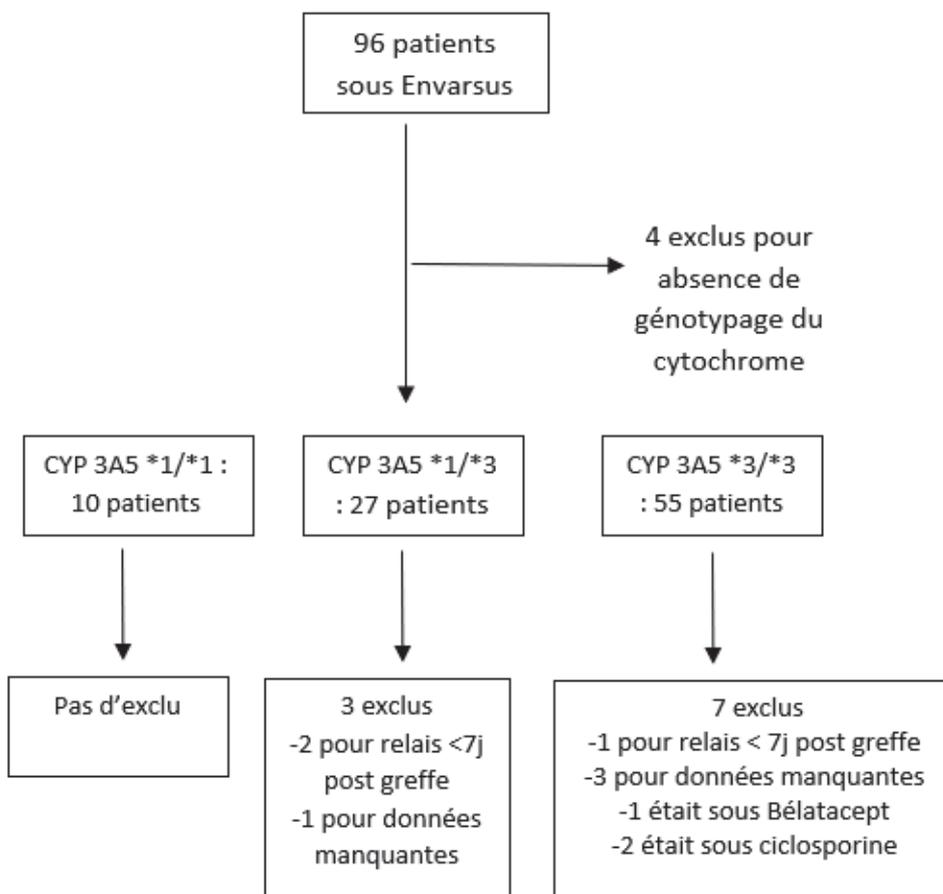
mesures répétées. Une valeur  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative. Les statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels excel et SPSS 20.0.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patients

Quatre-vingt-seize patients ont été traités par Envarsus® pendant la durée de l'étude. Quatre ont été exclus pour cause d'absence de génotypage du CYP 3A5. Parmi les 9 patients restants, la répartition des génotypes est la suivante : 55 sont de génotype \*3/\*3, 27 sont de génotype \*3/\*1, 10 patients sont de génotype \*1/\*1. Dix patients ont été exclus, 4 pour données de suivi manquantes, 3 pour un relais effectué moins de 7 jours après la greffe, 2 patients qui étaient sous ciclosporine et 1 patient qui était sous Bélatacept avant le traitement par Envarsus®. Quarante-deux patients ont finalement été analysés dans notre travail (Figure 1).

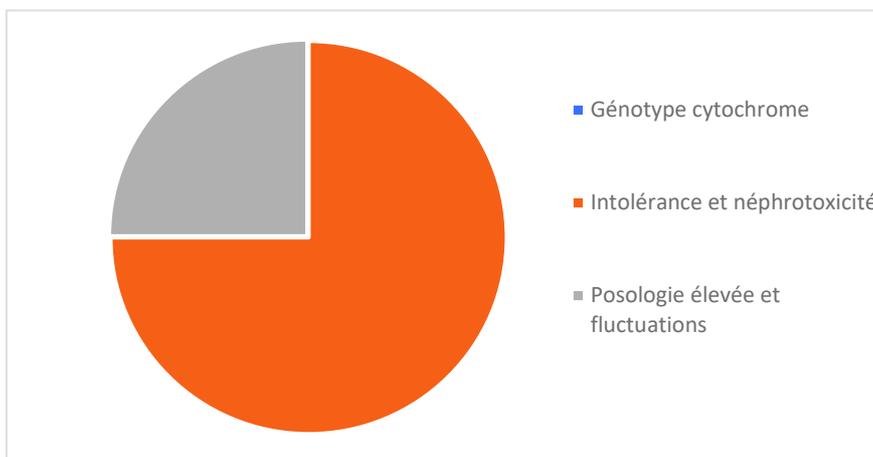
Figure 1 : diagramme de flux



Le tableau 1 représente les caractéristiques des patients. Il s'agit d'une majorité d'hommes, 53 hommes et 29 femmes, d'un âge moyen de 52 ans. Les patients de génotype \*3/\*3 sont tous d'origine Caucasienne. Les patients Africains représentent 12% des sujets \*1/\*3 et 70% des sujets \*1/\*1.

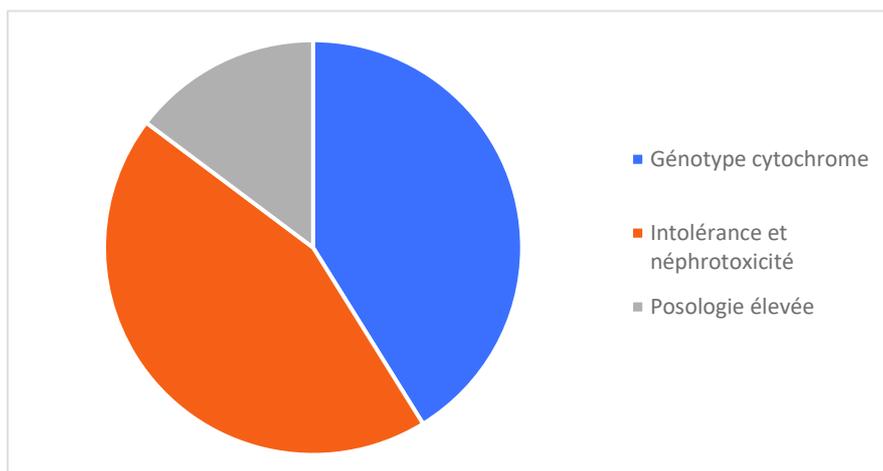
Les raisons ayant motivé le relais vers Envarsus® ne sont pas réparties de la même façon selon le génotype des patients. Chez les patients non expresseurs (\*3/\*3) la majorité ont été switchés en raison de signes d'intolérance au Tacrolimus (figure 2, tableau 1).

Figure 2 : raison du switch chez les patients non expresseurs (\*3/\*3)



En revanche, les patients expresseurs (\*1/\*1 ou \*1/\*3) ont majoritairement été switchés d'emblée en raison de la connaissance du génotype du CYP3A5 afin de prévenir l'utilisation de fortes doses de Prograf® ou d'Advagraf® ou en raison d'une intolérance au Tacrolimus (figure 3, tableau 1).

Figure 3 : raison du switch chez les patients expresseurs (\*1/\*3 et \*1/\*1)



Le génotype du CYP 3A4 est également connu chez les patients de notre étude, et 95% des patients ont une expression normale du CYP 3A4 (génotype \*1/\*1). Trois patients n'expriment aucun des deux cytochromes (CYP 3A4\*1/\*22 et CYP 3A5 \*3/\*3), 1 patient exprime uniquement le CYP 3A5 (CYP 3A4 \*1/\*22 et CYP 3A5 \*1/\*3). Étant donné le faible nombre de patients ayant une mutation du CYP 3A4, celui-ci n'a pas été pris en compte dans l'analyse statistique.

Tableau 1 : caractéristiques générales des patients dans les groupes expresseurs et non expresseurs du CYP3A5

	<b>Génotype *3/*3 (non expresseurs) n = 48</b>	<b>Génotypes *1/*3 et *1/*1 (expresseurs) n = 34</b>	<b>p</b>
<b>Hommes/Femmes (%)</b>	31/17 (65/35)	22/12 (65/35)	NS
<b>Age (moyenne, ± écart type)</b>	51 (±14,2)	53 (±14,3)	0,71
<b>Origine géographique (%)</b>			
*Europe	39 (81)	18 (53)	0,002
*Afrique	0 (0)	8 (23)	
*Antilles	0 (0)	2 (6)	
*Maghreb	7 (15)	5 (15)	
*Turquie	2 (4)	1 (3)	
<b>Néphropathie initiale (%)</b>			
*Diabétique et/ou vasculaire	9 (19)	8 (23)	0,25
*Glomérulaire	15 (31)	6 (18)	
*Interstitielle	3 (6)	5 (15)	
*Indéterminée	11 (23)	7 (21)	
*polykystose	10 (21)	8 (23)	
<b>Génotype CYP 3A4 (%)</b>			
*1/*1	45 (94)	33 (97)	0,49
*1/*22	3 (6)	1 (3)	
<b>Raison du switch (%)</b>			< 0,001
*Génotype expresseur du CYP 3A5	0 (0)	14 (41)	
*Tremblements	29 (61)	11 (32)	
*Néphrotoxicité	3 (6)	2 (6)	
*Intolérance Tacrolimus autre formulation	4 (8)	2 (6)	
	5 (10)	0 (0)	
*Taux résiduels instables	7 (15)	5 (15)	
*Posologie élevée Tacrolimus			
<b>Délai depuis la greffe (mois, moyenne ± écart type)</b>	11,1 (±25,8)	7,2 (±22,6)	0,47
<b>Traitement avant relais (%)</b>			
*Advagraf®	31 (65)	17 (50)	0,418
*Prograf®	16 (33)	16 (47)	
*Adoport®	1 (2)	1 (3)	
<b>Traitement immunosuppresseur associé</b>			
*Corticoïdes	45 (94)	34 (100)	0,493
*Cellcept	45 (94)	33 (97)	0,493
*Certican	3 (6)	1 (3)	0,945

## B. Posologie d'Envarsus®

### a. Evolution de la posologie au sein de chaque génotype entre J0 et M3

Pour les patients de génotype \*3/\*3 (non expresseurs), la posologie de Tacrolimus diminue après le passage à l'Envarsus®, comme représenté dans la figure 4, où chaque patient est correspond à une ligne. La posologie de Tacrolimus baisse chez la majorité des patients au cours du suivi. Elle passe en moyenne de  $9,4 \pm 5,8$  mg/j à J0 à  $5 \pm 4,3$  mg/j à M3 ( $p < 0,0001$ ) (tableau 2), ce qui représente une baisse moyenne de posologie de  $44 \pm 25$  %. La figure 5 représente l'évolution des taux résiduels pour ces patients. Le taux résiduel moyen passe de  $8,6 \pm 2,7$  ng/mL à J0 à  $7 \pm 3$  ng/mL à M3 ( $p = 0,02$ ) (tableau 2), ce qui représente une diminution significative de 12%.

Figure 4 : Evolution des posologies de Tacrolimus chez les patients \*3/\*3 non expresseurs

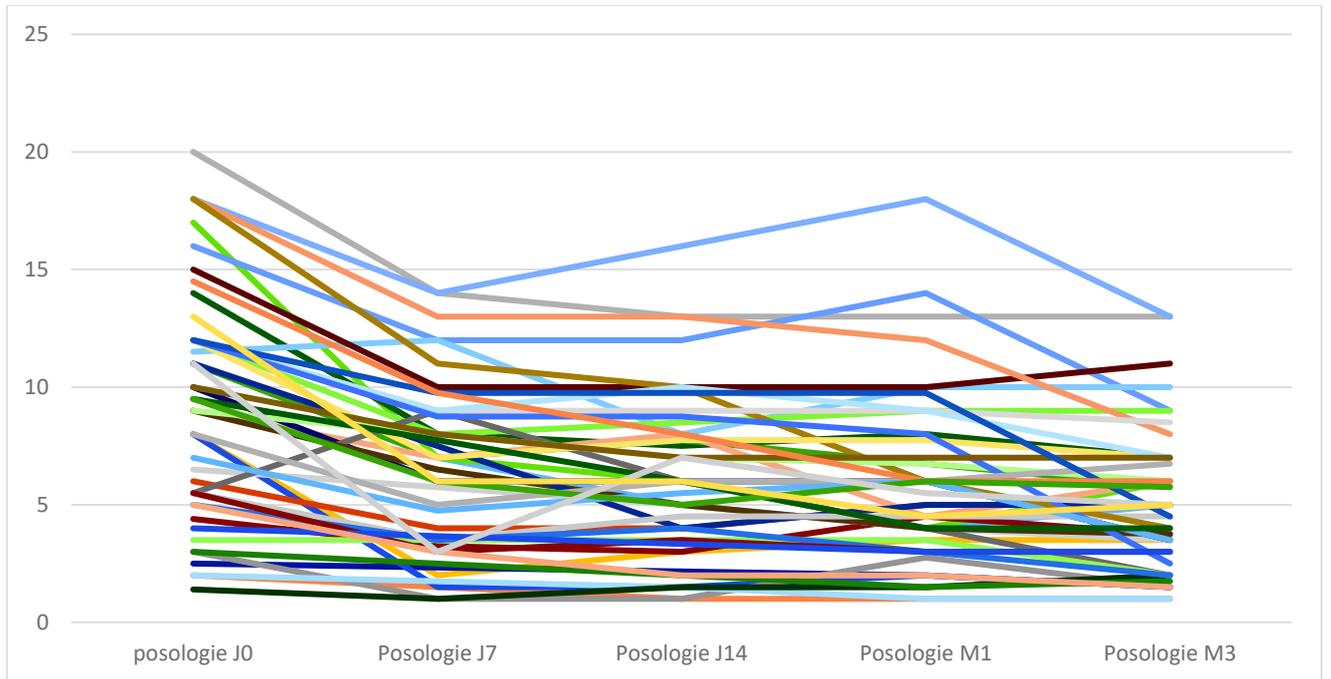
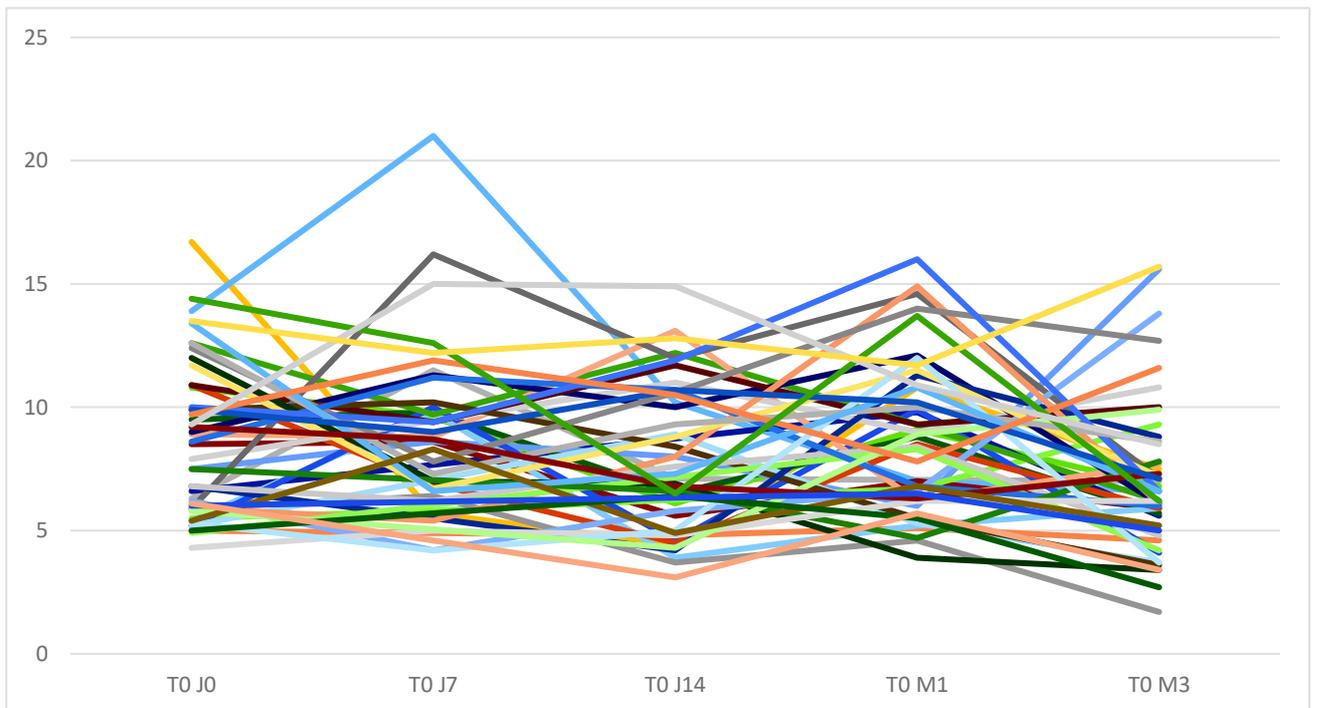


Figure 5 : évolution des taux résiduels chez les patients \*3/\*3 non expresseurs



Chez les patients \*1/\*3 et \*1/\*1 (expresseurs du cytochrome), la posologie moyenne de Tacrolimus baisse également au cours du suivi (figure 6), elle passe de  $16,4 \pm 5,9$  mg/j à J0 à  $10,8 \pm 4,3$  mg/j d'Envarsus® à M3 ( $p < 0,0001$ ) (tableau 2). La posologie baisse en moyenne de  $30 \pm 25$  %. Sept patients avaient une posologie de Tacrolimus supérieure ou égale à 20 mg/j avant le switch. Chez 5 patients, la posologie de Tacrolimus augmente après le relais pour l'Envarsus®. Concernant les taux résiduels (figure 7), le taux moyen passe de  $7,8 \pm 2,6$  ng/mL à J0 à  $7,6 \pm 2,8$  ng/mL à M3 ( $p = 0,66$ ), et reste stable au cours du suivi. Les figures 10 et 11 en annexe représentent l'évolution des posologies et les figures 12 et 13 des taux résiduels séparément pour les patients \*1/\*1 et \*1/\*3.

Figure 6 : évolution des posologies nécessaires pour les patients \*1/\*1 et \*1/\*3 exprimant le cytochrome

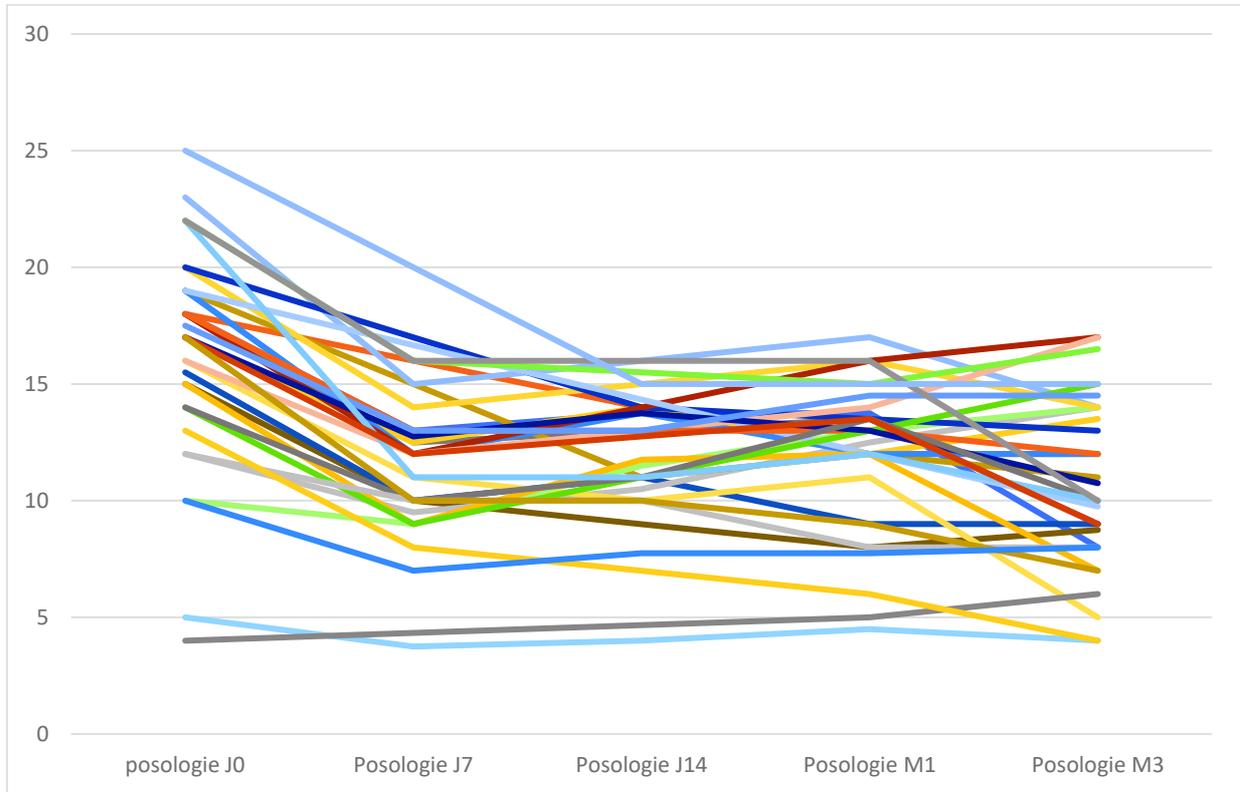
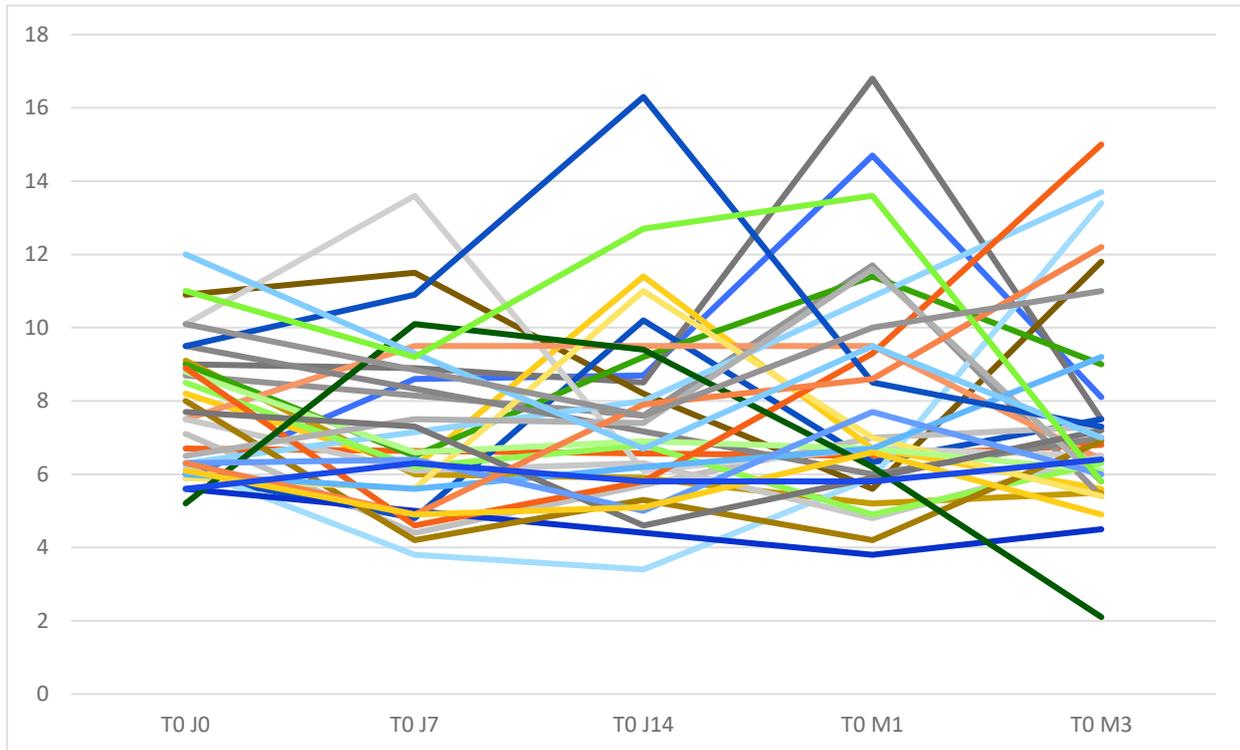


Figure 7 : évolution des taux résiduels chez les patients \*1/\*1 et \*1/\*3 exprimeurs du cytochrome



## b. Comparaison en fonction des génotypes

Le Tableau 2 montre l'évolution des posologies, des taux résiduels et le pourcentage de patients dans la cible thérapeutique aux différents temps de suivi après le switch.

A J0, avant le passage à l'Envarsus®, la posologie nécessaire de Tacrolimus est significativement supérieure chez les patients exprimant le cytochrome par rapport aux patients non exprimeurs, pour atteindre un taux résiduel comparable. Le ratio concentration/dose (C/D) est donc supérieur chez les patients non exprimeurs ( $1,3 \pm 1,06$  vs  $0,53 \pm 1,07$  chez les exprimeurs,  $p = 0,0008$ ). Le pourcentage moyen de diminution de posologie est plus élevé chez les patients non exprimeurs ( $44 \pm 25\%$  vs  $30 \pm 25\%$  chez les exprimeurs,  $p = 0,01$ ).

Sous Envarsus®, la posologie des patients exprimant le cytochrome reste supérieure à celle des patients non exprimeurs pour des taux résiduels qui restent comparable au cours du suivi. Par exemple à M3 du switch, la posologie moyenne pour les patients non exprimeurs est de  $5 \pm 4,3$  mg/j contre  $10,8 \pm 4,3$  mg/j pour les sujets exprimeurs du CYP 3A5 ( $p < 0,0001$ ), alors que le taux résiduel moyen n'est pas statistiquement différent (patients non exprimeurs  $7 \pm 3$  ng/mL, vs  $7,6 \pm 2,8$  ng/mL chez les exprimeurs,  $p = 0,41$ ).

Le ratio C/D des patients non exprimeurs est plus de deux fois supérieur à celui des patients non exprimeurs (à M3, ratio C/D des patients non exprimeurs  $1,8 \pm 1,1$  vs  $0,76 \pm 1,08$  pour les patients exprimeurs,  $p < 0,0001$ ).

En comparant les patients \*1/\*1 et \*1/\*3, nous constatons que même si les patients \*1/\*3 ont une posologie nécessaire et un ratio C/D intermédiaires entre les patients \*3/\*3 et \*1/\*1, leur profil se rapproche des patients homozygotes sauvages (tableau 11 en annexe).

Concernant l'atteinte de la cible thérapeutique, le pourcentage de patients qui sont dans la cible baisse à J7 après le passage à l'Envarsus®, de façon plus importante chez les patients exprimant le cytochrome. En effet, parmi eux, 47% sont dans la cible à J0, puis ce pourcentage baisse à 12% à

J7, puis 17% à J14, avec la majorité des patients qui ont un taux résiduel inférieur à la cible fixée. Pour les patients n'exprimant pas le cytochrome (\*3/\*3), 48% sont dans la cible à J0, 29% à J14, avec une répartition égale entre sur et sous-dosages. Finalement à M3, un peu moins de la moitié des patients sont dans la cible dans chaque groupe.

Pour passer du Prograf® vers l'Envarsus®, la posologie de Tacrolimus a été réduite de 41% dans le groupe \*3/\*3, et de 29% dans le groupe \*1/\*1 et \*1/\*3. Pour passer de l'Advagraf® vers l'Envarsus®, la réduction était de 29% de la dose dans le groupe non expresseurs et de 33% dans le groupe expresseurs.

Tableau 2: Evolution des posologies nécessaires, des taux résiduels et atteinte de la cible thérapeutique de J0 jusqu'à M3 du suivi en fonction du génotype

	<b>Génotype *3/*3 (non expresseurs) n = 48</b>	<b>Génotypes *1/*3 et *1/*1 (expresseurs) n = 34</b>	<b>p</b>
<b>J0</b> (N = 82)			
Posologie (mg/j)	9,4 ± 5,8	16,4 ± 5,9	<0,0001
T0 (ng/mL)	8,6 ± 2,7	7,8 ± 2,6	0,21
Ratio C/D	1,3 ± 1,06	0,53 ± 1,07	0,0008
Cibles (%)			0,337
*atteinte	23 (48)	16 (47)	
*au dessus de la cible	14 (29)	12 (35)	
*en dessous de la cible	11 (23)	6 (18)	
<b>J7</b> (N = 66)			
Posologie (mg/j)	6,9 ± 3,8	11,1 ± 3,8	<0,0001
T0 (ng/mL)	9 ± 3,2	7,1 ± 3	0,01
Ratio C/D	1,9 ± 1,43	0,68 ± 1,38	0,0002
Cibles (%)			0,003
*atteinte	12 (25)	4 (12)	
*au dessus de la cible	15 (31)	4 (12)	
*en dessous de la cible	11 (23)	20 (59)	
<b>J14</b> (N = 75)			
Posologie (mg/j)	6,3 ± 4,2	12 ± 4,2	<0,0001
T0 (ng/mL)	7,8 ± 2,9	7,7 ± 2,7	0,85
Ratio C/D	1,7 ± 1,07	0,7 ± 1,08	<0,0001
Cibles (%)			0,192
*atteinte	14 (29)	6 (17)	
*au dessus de la cible	15 (31)	8 (23)	
*en dessous de la cible	15 (31)	17 (50)	
<b>M1</b> (N = 80)			
Posologie (mg/j)	5,7 ± 4,5	11,9 ± 4,5	<0,0001
T0 (ng/mL)	8,7 ± 3	7,9 ± 3,1	0,26
Ratio C/D	2,1 ± 1,19	0,7 ± 1,18	<0,0001
Cibles (%)			0,376
*atteinte	20 (42)	15 (44)	
*au dessus de la cible	19 (40)	9 (26)	
*en dessous de la cible	8 (17)	9 (26)	
<b>M3</b> (N = 82)			
Posologie (mg/j)	5 ± 4,3	10,8 ± 4,3	<0,0001
T0 (ng/mL)	7 ± 3	7,6 ± 2,8	0,41
Ratio C/D	1,8 ± 1,1	0,76 ± 1,08	<0,0001
Cibles (%)			0,959
*atteinte	22 (46)	15 (44)	
*au dessus de la cible	10 (21)	8 (24)	
*en dessous de la cible	16 (33)	11 (32)	
<b>Réduction de dose après conversion (%)</b>			
Prograf®	41 ± 19	29 ± 18	0,03
Advagraf®	29 ± 19	33 ± 18	0,57
<b>Réduction de dose à M3 (%)</b>	44 ± 25	30 ± 25	0,01

### C. Evolution de la fonction rénale

#### a. Evolution de la créatininémie au sein de chaque génotype entre J0 et M3

L'évolution de la fonction rénale pour les patients n'exprimant pas le cytochrome (\*3/\*3) est représentée dans le tableau 3. La créatininémie moyenne reste stable entre J0 et M3 du switch puisqu'elle passe de  $145 \pm 50$   $\mu\text{mol/L}$  à J0 à  $143 \pm 43$   $\mu\text{mol/L}$  à M3 ( $p = 0,49$ ). Les résultats sont similaires en excluant les patients qui avaient une autre cause d'élévation de la créatinine à M3, qui représentent 6 patients dans ce groupe.

*Tableau 3 : Evolution de la fonction rénale dans le groupe non expresseurs (\*3/\*3), en prenant tous les patients et en excluant ceux avec une autre cause d'insuffisance rénale aigue*

	<b>Population entière N = 48</b>	<b>Population sans autre cause d'IRA N = 42<sup>1</sup></b>
<b>Créatinine J0 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	145 $\pm$ 50	145 $\pm$ 54
<b>Créatinine J7 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	142 $\pm$ 49	138 $\pm$ 50
<b>Créatinine J14 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	145 $\pm$ 46	141 $\pm$ 48
<b>Créatinine M1 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	151 $\pm$ 47	150 $\pm$ 54
<b>Créatinine M3 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	143 $\pm$ 43	136 $\pm$ 42

*1 : 6 patients exclus ; 3 patients avec surdosage en Tacrolimus à M3, 2 patients infectés à M3, 1 patient avec une néphropathie à BKV à la PBG à M3*

Pour les patients exprimant le cytochrome (\*1/\*1 et \*1/\*3), les résultats sont présentés dans le tableau 4. La créatininémie reste stable au cours du suivi, passant de  $128 \pm 51$   $\mu\text{mol/L}$  à J0 à  $132 \pm 43$   $\mu\text{mol/L}$  à M3 ( $p = 0,77$ ). Si l'on exclut les patients avec une autre cause d'élévation de la créatininémie, c'est-à-dire 6 patients, les résultats sont similaires.

Le tableau 12 et la figure en annexe montrent les résultats en fonction des 3 différents génotypes. Il y a une tendance à l'augmentation de la créatininémie pour les patients expresseurs homozygotes \*1/\*1, mais non statistiquement significative (créatinine  $114 \pm 44$   $\mu\text{mol/L}$  à J0 vs  $133 \pm 42$   $\mu\text{mol/L}$  à 3,  $p = 0,77$ ).

*Tableau 4 : Evolution de la fonction rénale dans le groupe expresseurs (\*1/\*3 et \*1/\*1), en prenant tous les patients et en excluant ceux avec une autre cause d'insuffisance rénale aigue*

	<b>Population entière N = 34</b>	<b>Population sans autre cause d'IRA N = 28<sup>1</sup></b>
<b>Créatinine J0 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	128 $\pm$ 51	133 $\pm$ 51
<b>Créatinine J7 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	126 $\pm$ 50	131 $\pm$ 50
<b>Créatinine J14 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	126 $\pm$ 47	129 $\pm$ 47
<b>Créatinine M1 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	131 $\pm$ 48	129 $\pm$ 48
<b>Créatinine M3 (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	132 $\pm$ 43	125 $\pm$ 43

<sup>1</sup> : 6 patients exclus ; 3 patients avec surdosage à M3, 1 patient déshydraté à M3 ; 1 patient infecté à M3, 1 patient avec un rejet mixte à la PBG à M3

b. Evolution de la créatininémie selon le génotype

Le tableau 5 montre la comparaison entre les patients expresseurs et non expresseurs au cours du suivi. La créatininémie moyenne n'est pas significativement différente au cours du suivi entre les 2 groupes, même si elle a tendance à être plus basse dans le groupe expresseurs de J0 à M3.

Tableau 5 : Comparaison de la fonction rénale de J0 à M3 dans les 2 groupes

	<b>Génotype *3/*3 (non expresseurs) n = 48</b>	<b>Génotypes *1/*3 et *1/*1 (expresseurs) n = 34</b>	<b>p</b>
<b>Créatinine J0 (µmol/L)</b>	145 ± 50	128 ± 51	0,12
<b>Créatinine J7 (µmol/L)</b>	142 ± 49	126 ± 50	0,23
<b>Créatinine J14 (µmol/L)</b>	145 ± 46	126 ± 47	0,09
<b>Créatinine M1 (µmol/L)</b>	151 ± 47	131 ± 48	0,08
<b>Créatinine M3 (µmol/L)</b>	143 ± 43	132 ± 43	0,26

### c. Evolution de la créatininémie selon le ratio C/D

Les patients ont été classés dans 2 groupes selon leur ratio C/D à J0 : métaboliseurs lents en cas de ratio  $\geq 1,05$ , ou métaboliseurs rapides en cas de ratio  $< 1,05$ . En raison de l'interaction du Tacrolimus avec les corticoïdes et de l'utilisation de posologie parfois élevée de corticoïdes en début de greffe, les patients à moins de 3 mois de greffe ont été exclus de cette analyse, laissant 18 patients métaboliseurs rapides et 16 patients métaboliseurs lents (tableau 6).

Les taux résiduels restent comparables tout au long du suivi, avec une posologie d'Envarsus® deux fois supérieure chez les patients métaboliseurs rapides. Le ratio C/D augmente dans les 2 groupes entre J0 et M3, mais reste supérieure pour les patients métaboliseurs rapides, hormis à J7 où la différence n'est pas significative. La fonction rénale reste stable dans les 2 groupes entre J0 et M3, et comparable entre les 2 groupes.

Tableau 6 : paramètres pharmacocinétiques et évolution de la fonction rénale selon la classification en 2 groupes selon le ratio Concentration/Dose chez les patients switchés à plus de 3 mois de greffe

	<b>Métaboliseurs rapides (C/D&lt;1,05) N = 18</b>	<b>Métaboliseurs lents (C/D≥1,05) N = 16</b>	<b>p</b>
<b>Génotype CYP 3A5</b> *3/*3 *3/*1 et *1/*1	9 (50) 9 (50)	14 (88) 2 (12)	0,02
<b>Délai depuis la greffe</b> (mois, moyenne ± écart type)	22 ± 35	20 ± 37	0,82
<b>Raison switch</b> *effet secondaire *pharmacocinétique *génotype cytochrome	10 (56) 5 (28) 3 (16)	14 (88) 1 (6) 1 (6)	0,12
<b>T0 (ng/mL)</b> J0 J7 J14 M1 M3	6,4 ± 1,9 7,8 ± 2,6 6,8 ± 3,2 7,5 ± 2,2 7,2 ± 3,1	7,2 ± 2,4 9,7 ± 5,9 7,3 ± 2,9 7 ± 2,7 5,4 ± 2,1	0,32 0,34 0,68 0,55 0,06
<b>Posologie (mg/j)</b> J0 J7 J14 M1 M3	13,4 ± 4,4 8,8 ± 2,9 8,7 ± 3,5 8,3 ± 3,4 8,3 ± 3,6	4,8 ± 2,8 4,7 ± 2,6 3,4 ± 1,8 3,2 ± 1,4 2,9 ± 1,6	< 0,0001 0,0004 < 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
<b>T0/posologie</b> J0 J7 J14 M1 M3	0,51 ± 0,14 1,31 ± 1,71 0,94 ± 0,66 1,18 ± 1,07 0,98 ± 0,57	1,68 ± 0,57 2,43 ± 1,67 2,64 ± 1,49 2,62 ± 1,43 2,32 ± 1,32	< 0,0001 0,16 0,0004 0,002 0,0004
<b>Créatininémie (µmol/L)</b> J0 J7 J14 M1 M3	145 ± 58 153 ± 55 135 ± 45 149 ± 49 137 ± 32	153 ± 46 160 ± 63 162 ± 62 156 ± 60 144 ± 49	0,67 0,79 0,24 0,73 0,64
<b>% réduction de posologie M3</b>	39 ± 18	37 ± 28	0,22

d. Patients avec amélioration de la fonction rénale après le relais

Les patients avec une amélioration de la fonction rénale, définie par une baisse de la créatininémie d'au moins 15% à M3 ont été analysés dans chaque groupe de génotype.

Parmi les patients n'exprimant pas le cytochrome (Tableau 7), 23 % présentent une amélioration de leur fonction rénale. Leur créatininémie passe de  $177 \pm 70$   $\mu\text{mol/L}$  à J0 à  $124 \pm 32$   $\mu\text{mol/L}$  à M3 ( $p = 0,05$ ). Il y a une tendance à une moindre posologie d'Envarsus® et des taux résiduels plus bas dans le groupe des patients qui améliorent leur fonction rénale. Le pourcentage de baisse de posologie est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale s'améliore :  $58 \pm 14$  % vs  $41 \pm 22$  % pour les autres ( $p=0,03$ ).

Neuf patients qui avaient des signes de néphrotoxicité sur une biopsie de greffon avant le passage à l'Envarsus® n'ont pas vu leur fonction rénale s'améliorer.

Tableau 7 : Comparaison entre les patients avec et sans amélioration de la fonction rénale dans le groupe non exprimeurs \*3/\*3

	<b>Amélioration N = 9</b>	<b>Pas d'amélioration N = 39</b>	<b>p</b>
<b>Délai depuis la greffe</b> (mois, moyenne ± écart type)	26 ± 34	8 ± 23	0,06
<b>Raison switch</b> *effet secondaire *pharmacocinétique	6 (67) 3 (33)	30 (77) 9 (23)	0,522
<b>Créatininémie (μmol/L)</b>			
J0	177 ± 70	138 ± 47	0,06
J7	163 ± 68	138 ± 53	0,31
J14	161 ± 64	141 ± 46	0,29
M1	168 ± 76	147 ± 48	0,30
M3	124 ± 32	148 ± 48	0,17
<b>T0 (ng/mL)</b>			
J0	8,7 ± 4,3	8,5 ± 2,8	0,85
J7	10,3 ± 5,4	8,7 ± 2,8	0,33
J14	7,5 ± 2,7	7,9 ± 3,2	0,69
M1	8,4 ± 2,3	8,8 ± 3,2	0,72
M3	5,8 ± 2,5	7,3 ± 3,1	0,18
<b>Posologie (mg/j)</b>			
J0	10,2 ± 5	9,2 ± 4,8	0,59
J7	6,2 ± 3,8	7 ± 3,6	0,62
J14	5,3 ± 3,1	6,6 ± 3,5	0,35
M1	4,2 ± 2,2	6,1 ± 3,6	0,14
M3	4 ± 2	5,3 ± 3,2	0,23
<b>% réduction de dose à M3</b>	58 ± 14	41 ± 22	0,03
<b>T0/posologie</b>			
J0	1,15 ± 0,75	1,35 ± 1,36	0,66
J7	2,56 ± 2,25	1,81 ± 1,56	0,32
J14	1,99 ± 1,69	1,62 ± 1,08	0,41
M1	2,59 ± 1,56	1,93 ± 1,15	0,15
M3	1,89 ± 1,09	1,83 ± 1,25	0,91
<b>Surdosage J0 (%)</b>	3 (33)	11 (28)	0,95
<b>Nombre moyen de surdosages</b>	1,6	1,05	
<b>Néphrotoxicité à la PBG</b>			
Avant switch	1 (11)	9 (23)	0,47
Après switch	1 (11)	7 (18)	

Au sein des patients expresseurs (\*1/\*1 et \*1/\*3, tableau 8), l'amélioration de la fonction rénale concerne 26% des patients. Les patients avec une amélioration de la fonction rénale ont une moins bonne fonction rénale à l'initiation de l'Envarsus® qui s'améliore au cours du suivi. Au contraire, les patients sans amélioration de la créatininémie ont une meilleure fonction rénale à J0 avec une tendance à la majoration de la créatininémie, qui devient similaire dans les 2 groupes à partir de M1. Dans ce groupe, il n'y pas de différence en termes de taux résiduels de Tacrolimus, de posologie d'Envarsus®, d'épisodes de surdosage après le switch ou de néphrotoxicité sur la biopsie du greffon entre les patients qui améliorent et ceux qui n'améliorent pas leur fonction rénale.

Tableau 8 : comparaison des patients avec et sans amélioration de la fonction rénale dans le groupe exprésseurs \*1/\*1 et \*1/\*3

	<b>Amélioration N = 9</b>	<b>Pas d'amélioration N = 25</b>	<b>p</b>
<b>Délai depuis la greffe</b> (mois, moyenne ± écart type)	3 ± 2	9 ± 26	0,48
<b>Raison du switch</b> *effet secondaire *pharmacocinétique *génotype cytochrome	4 (45) 2 (22) 3 (33)	10 (40) 4 (16) 11 (44)	0,721
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>			
J0	170 ± 37	113 ± 35	0,0002
J7	154 ± 32	116 ± 36	0,02
J14	151 ± 37	115 ± 31	0,01
M1	135 ± 36	130 ± 32	0,69
M3	130 ± 37	133 ± 36	0,85
<b>T0 (ng/mL)</b>			
J0	7,9 ± 1,4	7,8 ± 2	0,89
J7	6,8 ± 2,9	7,2 ± 2,3	0,69
J14	6,8 ± 2,1	8 ± 2,8	0,26
M1	5,6 ± 1,5	8,8 ± 3,1	0,07
M3	6,8 ± 2,2	7,8 ± 3	0,36
<b>Posologie (mg/j)</b>			
J0	14,9 ± 6,2	16,9 ± 3,9	0,27
J7	11,5 ± 3,5	11 ± 2,4	0,69
J14	12,3 ± 3,6	12 ± 2,3	0,86
M1	11,6 ± 4,2	12,1 ± 2,8	0,67
M3	11,7 ± 5,3	10,5 ± 2,9	0,39
<b>% réduction de dose à M3</b>	15 ± 32	35 ± 24	0,06
<b>T0/posologie</b>			
J0	0,69 ± 0,44	0,48 ± 0,14	0,04
J7	0,70 ± 0,47	0,68 ± 0,26	0,88
J14	0,65 ± 0,40	0,71 ± 0,32	0,69
M1	0,56 ± 0,24	0,75 ± 0,27	0,07
M3	0,73 ± 0,45	0,75 ± 0,23	0,36
<b>Surdosage J0 (%)</b>	1 (11)	5 (20)	0,01
<b>Nombre moyen de surdosages</b>	0,6	1	
<b>Néphrotoxicité à la PBG</b>			
Avant switch	1 (11)	2 (8)	0,67
Après switch	1 (11)	5 (20)	

#### D. Evolution des effets secondaires

Les effets secondaires, dont les tremblements étaient majoritaires dans notre cohorte, étaient une des raisons principales ayant conduit au relais pour l'Envarsus®. En effet, plus de la moitié des patients non expresseurs (\*3/\*3) sont traités par Envarsus® pour cette raison, et 32% des patients exprimant le cytochrome (tableau 9).

Chez les patients non expresseurs, une amélioration des tremblements a été constatée au cours du suivi chez 22 patients sur les 29 (76%) traités par Envarsus® pour cette raison. Chez les patients non expresseurs, ce pourcentage est de 73% (8 patients sur 11). Il n'y a pas de différence au cours du suivi entre les 2 groupes en ce qui concerne le taux résiduel de Tacrolimus, la posologie d'Envarsus® ou le ratio concentration/dose. De même, les patients présentant toujours des tremblements n'étaient pas plus fréquemment surdosés, avec un nombre moyen de surdosages au cours du suivi de 1,2, contre 1,4 pour le groupe avec amélioration. La créatininémie est également comparable.

Tableau 9 : comparaison des patients en fonction de la persistance ou de l'amélioration des tremblements

	<b>Amélioration N = 30</b>	<b>Pas d'amélioration N = 10</b>	<b>p</b>
<b>Homme/femme (%)</b>	21 / 9 (70/30)	8 / 2 (80/20)	0,54
<b>Age</b>	52 ± 11	52 ± 15	0,90
<b>Génotype CYP 3A5</b>			
*3/*3	22 (73)	7 (70)	0,84
*1/*3 et *1/*1	8 (27)	3 (30)	
<b>Délais depuis la greffe (mois)</b>	7,6 ± 16	21 ± 43	0,13
<b>T0 (ng/mL)</b>			
J0	8,9 ± 2,7	8,8 ± 3	0,86
J7	10,2 ± 3,5	7,2 ± 2,4	0,05
J14	8,7 ± 3,1	8,8 ± 1,9	0,96
M1	9,1 ± 3,3	8,9 ± 3,2	0,88
M3	7,2 ± 3,2	7 ± 2,2	0,80
<b>Posologie (mg/j)</b>			
J0	11,2 ± 2,9	9 ± 6,4	0,89
J7	7,2 ± 3,6	7,3 ± 3,9	0,29
J14	7,2 ± 4,3	6,6 ± 4,1	0,56
M1	6,5 ± 4,2	5,4 ± 4,3	0,42
M3	5,8 ± 4	4 ± 5,3	0,45
<b>T0/posologie</b>			
J0	1,07 ± 0,65	1,11 ± 0,76	0,86
J7	2,02 ± 1,66	0,95 ± 0,43	0,11
J14	1,71 ± 1,04	1,67 ± 1,76	0,95
M1	1,99 ± 1,29	1,72 ± 1,4	0,58
M3	1,83 ± 1,41	1,55 ± 1	0,58
<b>Surdosage J0 (%)</b>	8 (27)	2 (20)	0,85
<b>Nombre moyen de surdosages au cours du suivi</b>	1,4	1,2	
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>			
J0	144 ± 51	135 ± 51	0,65
J7	144 ± 52	124 ± 42	0,37
J14	142 ± 44	140 ± 60	0,91
M1	152 ± 49	140 ± 60	0,51
M3	144 ± 39	133 ± 38	0,44

Trois patients ont développé des rejets précocement après le switch.

Le premier patient est un homme de 78 ans, non immunisé, greffé pour une néphropathie diabétique. Le relais par l'Envarsus® a été effectué 2 mois après la greffe en raison de tremblements. Le patient est de génotype \*1/\*3. La biopsie, réalisée à M3 du switch dans un contexte de dégradation progressive de la fonction du greffon, a montré une suspicion de rejet humoral chronique actif. L'Envarsus® a été poursuivi avec une cible de taux résiduel à 8-10ng/mL. La fonction du greffon est restée stable jusqu'au décès du patient 6 mois plus tard secondairement à une pneumopathie.

Le 2ème patient est un homme de 78 ans, immunisé sans DSA, greffé pour une néphropathie vasculaire. Le relais par l'Envarsus® a été effectué 1,5 mois post-greffe devant des posologies élevées de Tacrolimus, le patient étant de génotype \*1/\*3. Une biopsie de greffon 3 mois après le switch a montré un rejet humoral avec microangiopathie thrombotique et une néphropathie à BK virus. La cible de taux résiduel pour ce patient était de 7 à 10 ng/mL, avec 2 sous-dosages lors du suivi.

Le 3ème patient est un homme de 60 ans, greffé pour une polykystose rénale, immunisé avec un DSA préformé. Le patient est de génotype \*1/\*1, et l'Envarsus® a été débuté 2 mois après la greffe en raison de ce génotype. Une biopsie réalisée 1 mois après la greffe en raison d'un DSA préformé a montré un rejet humoral. Sur la biopsie réalisée 3 mois après le passage à l'Envarsus® en raison d'une dégradation de la fonction du greffon, il y avait des signes de rejet humoral et de rejet aigu cellulaire borderline. Les cibles de taux résiduel de Tacrolimus étaient de 8 à 10ng/mL, avec des taux résiduels majoritairement dans la cible thérapeutique.

Même si la tolérance du traitement a été bonne, 4 patients ont arrêté l'Envarsus® pour un traitement par Bélatacept.

Le premier est un patient de génotype \*1/\*3, qui avait une dysfonction de greffon et des signes de MAT supposés en lien avec de la néphrotoxicité. Les taux résiduels étaient entre 6 et 7 ng/mL. La fonction rénale est restée stable après le relais pour le Bélatacept, avec une disparition des lésions de MAT sur la PBG de contrôle.

Le deuxième patient est un homme de 70 ans, de génotype \*3/\*3, relayé à 5 ans après la greffe pour des tremblements. Ceux-ci ont persisté sous Envarsus® et malgré des taux résiduels dans la cible (4 à 6 ng/mL), et l'Envarsus® a été arrêté pour le Bélatacept.

Le troisième patient est un homme de 72 ans, greffé pour la 2ème fois pour une polykystose, de génotype \*3/\*3. Le relais par Envarsus® a été effectué pour des tremblements, qui se sont améliorés. Néanmoins, la fonction rénale s'est progressivement dégradée, dans un contexte de néphrotoxicité sur une biopsie antérieure, et l'Envarsus® a été arrêté pour être relayé par du Bélatacept.

La quatrième patiente est une femme de 52 ans, de génotype \*3/\*3, dont le traitement a été relayé à l'Envarsus® en raison de tremblements, s'étant partiellement améliorés. La biopsie systématique, réalisée sous Envarsus®, a montré des signes de néphrotoxicité. La posologie d'Envarsus® a été diminuée, mais la fonction rénale ne s'est pas améliorée, et le traitement a été modifié pour du Bélatacept.

## IV. Discussion

L'Envarsus® est une nouvelle formulation de Tacrolimus avec une meilleure biodisponibilité et une plus faible variabilité. Nous avons suivi des patients traités par Prograf® ou Advagraf® dont le traitement a été remplacé par l'Envarsus® afin d'étudier la baisse de posologie nécessaire et l'atteinte des taux résiduels cibles en fonction du génotype du Cytochrome P450 3A5 qui est la principale enzyme responsable du métabolisme du Tacrolimus.

Dans notre étude, le passage à l'Envarsus® permet une réduction de la posologie nécessaire de Tacrolimus, quel que soit le génotype du Cytochrome. Cette réduction de posologie est néanmoins plus importante pour les patients non exprimeurs, puisqu'elle est en moyenne de 43% pour les patients non exprimeurs et 30% chez les patients exprimeurs du Cytochrome. Cette réduction de posologie est comparable à celle d'autres études réalisées chez des patients greffés hépatiques ou rénaux après relais à l'Envarsus® (54,66). Comme attendu, la posologie d'Envarsus® reste supérieure pour les patients exprimeurs tout au long du suivi.

De même, le ratio concentration/dose, supérieur pour les patients \*3/\*3 au cours du suivi, augmente sous Envarsus® pour tous les patients quel que soit le génotype. Dans leur étude, Thölking et Al ont utilisé le ratio Concentration/Dose pour définir les patients métaboliseurs rapides ou lents du Tacrolimus. Les patients métaboliseurs rapides, définis par un ratio C/D < 1,05 avait une moins bonne fonction rénale après 2 ans de suivi, et plus de lésions de néphrotoxicité et de néphropathie à BK virus à la biopsie (65). Le génotype du Cytochrome n'était pas connu dans cette étude. Le ratio C/D pourrait être utilisé comme un marqueur de facteur de mauvais pronostic rénal, puisqu'il a en effet été montré dans plusieurs études qu'un ratio C/D < 1,05 était associé à une moins bonne survie du greffon (51,63,67). Dans autre étude avec un suivi de 5 ans, le métabolisme rapide du Tacrolimus basé sur le ratio C/D était associé à une moins bonne survie du patient et du greffon, à une accélération du déclin de la fonction du greffon et à plus de rejets (68). A l'inverse, les résultats des différentes études sont divergents concernant le lien entre le génotype du Cytochrome, le risque de

néphrotoxicité et la fonction du greffon. Dans notre étude, il existe pour certains patients des discordances entre le génotype et le phénotype (ratio C/D). En effet, avant le passage à l'Envarsus® la moitié des patients de génotype \*3/\*3, n'exprimant pas le cytochrome et ayant donc un génotype de métaboliseur lent, ont un ratio C/D < 1,05 et donc un phénotype de métaboliseur rapide. Parmi eux, 66% étaient à moins de 3 mois de la transplantation et l'utilisation fréquente d'une dose élevée de corticoïdes, qui sont inducteur du CYP et interagissent donc avec le Tacrolimus, peut expliquer ce résultat. A M3 du suivi, la proportion de patients \*3/\*3 ayant un ratio < 1,05 a diminué à 23%. Au contraire, tous les patient expresseurs du cytochrome homozygotes (\*1/\*1), donc ayant un génotype de métaboliseur rapide, ont effectivement un ratio < 1,05 et un phénotype de métaboliseur rapide. Dans notre étude, en excluant les patients à moins de 3 mois après la greffe et donc sous corticoïdes, nous n'avons pas montré de différence sur l'évolution de la fonction rénale sous Envarsus® en fonction du phénotype métaboliseur rapide ou lent, mais la durée de suivi est plus courte par rapport aux autres études.

Traités par Prograf® ou Advagraf®, un pourcentage important de patients n'étaient pas dans la cible thérapeutique théorique au moment du switch, puisque dans chaque groupe un peu moins de la moitié des patients l'étaient. Après le relais pour l'Envarsus®, ce pourcentage diminue initialement, pour atteindre environ 50% à M3 dans les 2 groupes. Ce faible pourcentage de patients dans la cible peut s'expliquer par une fenêtre de taux résiduel étroite dans notre centre. En effet, la cible du taux résiduel de Tacrolimus, est de 10 à 12ng/mL dans les 3 premiers mois de la greffe, puis de 8 à 10 ng/mL de M3 à M12, de 6 à 8 ng/mL de M12 à M24 et enfin de 5 à 7 ng/mL à partir de M24. L'intervalle thérapeutique cible est en général plus important dans les autres études (55,56). Néanmoins, il a été montré une diminution de la variabilité intra-individuelle des taux résiduels de Tacrolimus sous Envarsus® comparé au Prograf® ou à l'Advagraf® dans une étude où les taux résiduels étaient également dans une fenêtre thérapeutique étroite (62). De plus, ces cibles thérapeutiques ont été revues à la baisse chez 22 patients (27%). Ces adaptations sont liées à des effets secondaires (néphrotoxicité sur une biopsie de greffon pour 10 patients, infection à BK virus

pour 2 patients, persistance des tremblements pour 1 patient, infections à répétition pour 1 patient), ou au délai après la transplantation pour 10 patients relayés rapidement après la greffe. Ces modifications des cibles peuvent en partie expliquer la faible proportion de patients dans la fenêtre cible.

Concernant l'évolution de la fonction rénale, notre hypothèse était que le passage à l'Envarsus® permettrait une amélioration de la fonction rénale par baisse de la néphrotoxicité, au vu de la posologie moins importante nécessaire et des propriétés pharmacocinétiques du l'Envarsus® permettant une concentration de pic plus basse. La fonction rénale est restée stable jusqu'à 3 mois du relais, et ce quel que soit le génotype du cytochrome. En excluant les patients ayant une autre cause d'élévation de la créatininémie, les résultats étaient similaires. Finalement, en analysant uniquement les patients chez lesquels la fonction rénale s'est améliorée et en les comparant aux autres patients pour chaque génotype, nous pouvons remarquer que les patients pour lesquels la fonction rénale s'est améliorée avaient une fonction rénale moins bonne à J0, et donc peut-être plus de néphrotoxicité avant le switch. De plus, pour les patients de génotype \*3/\*3, ceux s'améliorant avaient une baisse de posologie plus importante que les autres patients. Néanmoins, le nombre de patients s'améliorant dans chaque groupe est peu important et l'étude manque de puissance pour définir chez quels patients le passage à l'Envarsus® pourrait permettre une amélioration de la fonction du greffon. Dans une étude réalisée chez des patients greffés hépatiques après 12 mois de suivi, le relais pour l'Envarsus® a permis une amélioration de la fonction rénale (DFG + 4,7mL/min/1,73m<sup>2</sup>), par rapport à des patients maintenus sous Prograf® ou Advagraf® (DFG - 4,3mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (66). L'hypothèse des auteurs pour expliquer cet effet bénéfique sur la fonction rénale est la diminution de la concentration maximale sous Envarsus®. Thölkling et Al ont effectivement montré dans leur étude une augmentation du risque de néphrotoxicité chez les patients métaboliseurs rapides, les taux résiduels de Tacrolimus étant comparables mais le C2 plus élevé chez ces patients (65).

Finalement, nous avons étudié l'évolution des effets secondaires du Tacrolimus ayant motivé le passage à l'Envarsus®, essentiellement les tremblements, qui représentent un motif fréquent de switch. Pour 70% des patients dans les deux groupes, le passage à l'Envarsus® a permis une amélioration des tremblements. Il faut souligner que le recueil de cette évolution se faisait rétrospectivement sur consultation du dossier médical du patient, et que l'évaluation du patient est subjective. Les tremblements concernent près de 50% des patients sous Tacrolimus, et surviennent principalement au pic de concentration. Dans l'étude STRATO, Langone et Al ont mesuré de façon objective l'évolution des tremblements après le passage du Prograf® vers l'Envarsus®, grâce à des échelles de tremblements et de qualité de vie et un appareil mesurant les tremblements lors de plusieurs mouvements. Ils ont rapporté une amélioration des tremblements pour 80% des patients, conduisant à une amélioration de la qualité de vie, et sans changement du taux résiduel (69), ce qui corrobore nos résultats.

Notre étude possède plusieurs limites. Tout d'abord, son caractère rétrospectif, observationnel et unicentrique. Ensuite, l'absence d'amélioration de la fonction du greffon après le passage à l'Envarsus® reflète l'absence d'efficacité sur la néphrotoxicité aiguë, mais la durée de suivi n'est pas suffisante pour permettre de conclure sur la néphrotoxicité chronique. Une période de suivi plus longue de cette cohorte pourrait permettre de mettre en évidence une différence entre les 2 groupes. Aussi, en raison de nombreux autres facteurs pouvant influencer la créatininémie, son utilisation comme reflet de la néphrotoxicité est limitée. En raison du caractère rétrospectif de l'étude, il n'y avait pas de biopsie de greffon prévue systématiquement. Finalement, la connaissance du génotype du donneur aurait pu permettre de mettre en évidence une différence de la fonction du greffon sous Envarsus®, plusieurs études suggérant que la néphrotoxicité peut être liée au métabolisme local du Tacrolimus par le greffon, mais cette information n'était pas disponible.

## V. Conclusion

Nous avons étudié l'évolution sur 3 mois de patients initialement traités par Prograf® ou Advagraf®, puis par Envarsus®. Le changement d'immunosuppresseur a permis une réduction significative de la posologie nécessaire et une baisse du ratio concentration/dose, et ce quel que soit le génotype du cytochrome 3A5. De nombreuses adaptations thérapeutiques ont été nécessaires afin d'atteindre les taux résiduels cibles, avec une proportion importante de patients qui n'étaient pas dans la cible thérapeutique pendant les 3 mois suivant la modification du traitement. Les patients exprimant le cytochrome 3A5 étaient fréquemment sous-dosés après le passage à l'Envarsus®.

Concernant l'évolution de la fonction rénale, l'hypothèse formulée était une néphrotoxicité moindre de l'Envarsus®, notamment chez les sujets exprimant le CYP 3A5, étant donné le profil pharmacocinétique de cette nouvelle formulation avec une concentration de pic moins élevée. Dans notre étude, nous n'avons pas constaté d'amélioration de la fonction rénale après passage à l'Envarsus®, et ce quel que soit le génotype du CYP 3A5. Pour mettre en évidence un impact positif de cette stratégie sur la néphrotoxicité, il pourrait y avoir un intérêt à connaître également du génotype du donneur, ou à proposer cette nouvelle formulation du tacrolimus chez des patients ayant des signes histologiques de néphrotoxicité.

Enfin, la tolérance du traitement est bonne, et l'Envarsus® permet une diminution des tremblements chez une majorité des patients, quel que soit leur génotype.

VU

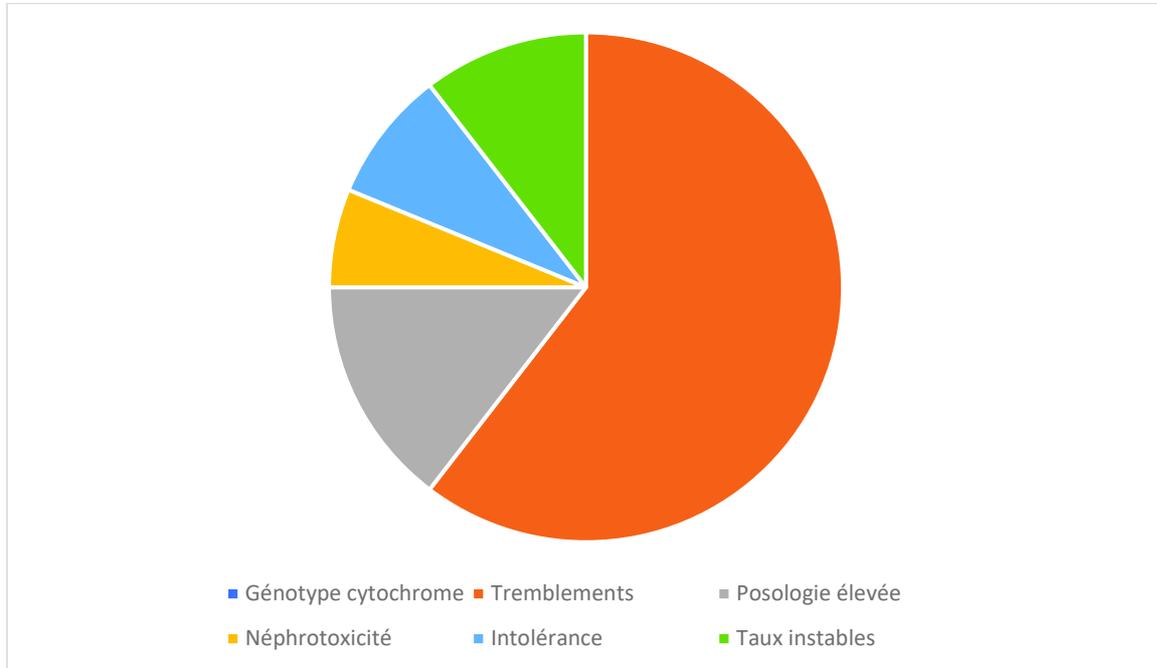
Strasbourg, le 4 Juillet 2021  
Le président du jury de thèse  
Professeur Bruno MOULIN

Vu et approuvé  
Strasbourg, le 09 JUL 2021  
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et  
Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA

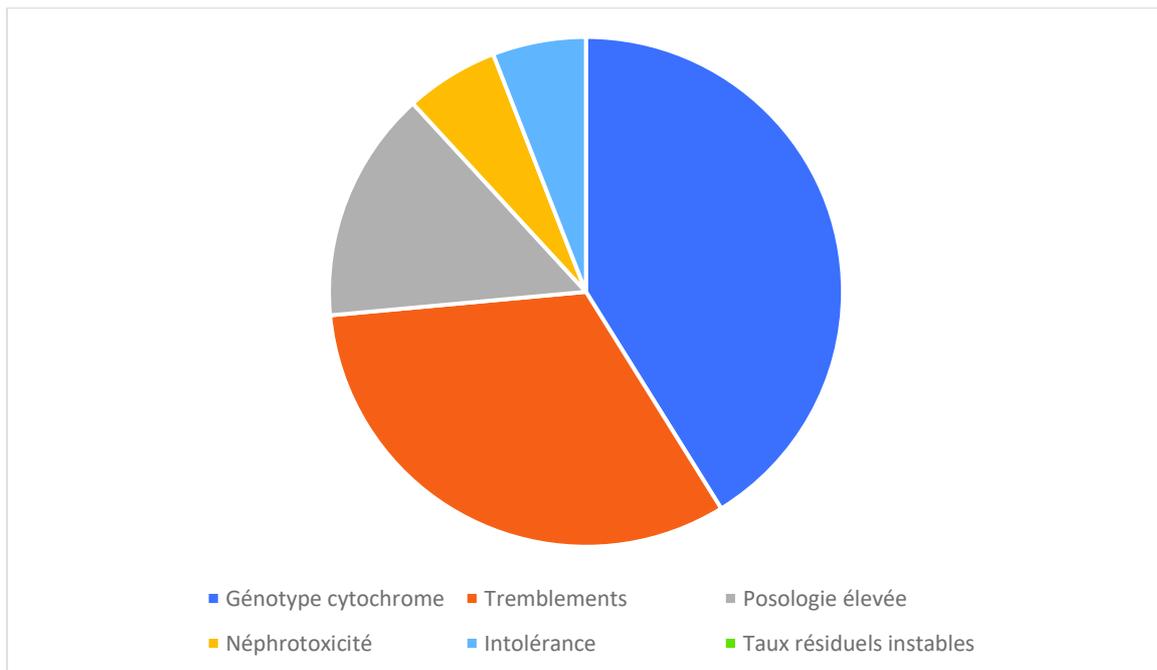


## Annexes

Annexe 1 : raison du switch pour les patients \*3/\*3 non expresseurs du cytochrome



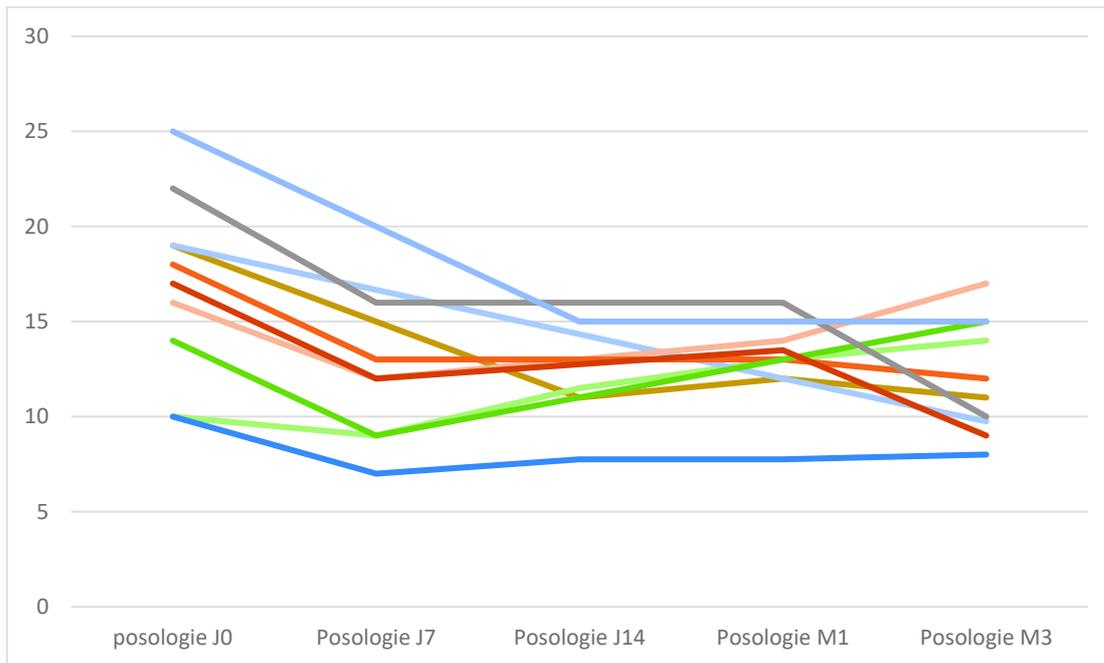
Annexe 2 : raison du switch chez les patients \*1/\*1 et \*1/\*3 expresseurs du cytochrome



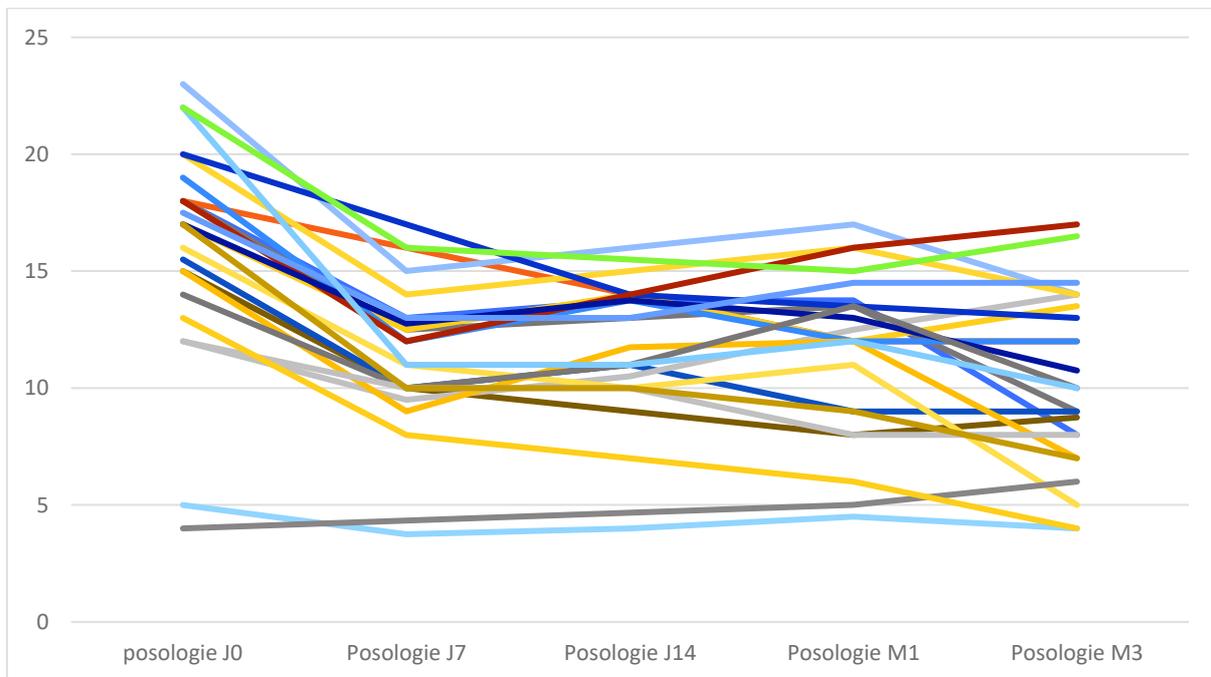
## Annexe 3 : caractéristiques générales des patients en fonction des 3 génotypes différents

	<b>Génotype *3/*3 (non expresseurs) n = 48</b>	<b>Génotype *1/*3 (expresseurs) n = 24</b>	<b>Génotype *1/*1 (expresseurs) n = 10</b>
<b>Hommes/Femmes (%)</b>	31/17 (65/35)	17/7 (71/29)	5/5 (50/50)
<b>Age (moyenne, ± écart type)</b>	51 (± 14,2)	53 (± 15,5)	53 (± 12,3)
<b>Origine géographique (%)</b>			
*Europe	39 (81)	16 (67)	2 (20)
*Afrique	0 (0)	2 (8)	6 (60)
*Antilles	0 (0)	1 (4)	1 (10)
*Maghreb	7 (15)	4 (17)	1 (10)
*Turquie	2 (4)	1 (4)	0 (0)
<b>Néphropathie initiale (%)</b>			
*Diabétique et/ou vasculaire	9 (19)	5 (21)	3 (30)
*Glomérulaire	15 (31)	3 (12)	0 (0)
*Interstitielle	3 (6)	5 (21)	3 (30)
*Indéterminée	11 (23)	3 (12)	0 (0)
*polykystose	10 (21)	8 (34)	4 (40)
<b>Génotype CYP 3A4 (%)</b>			
<b>*1/*1</b>	45 (94)	23 (96)	10 (100)
<b>*1/*22</b>	3 (6)	1 (4)	
<b>Raison du switch (%)</b>			
*Génotype expresseur du CYP 3A5	0 (0)	6 (25)	8 (80)
*Tremblements	29 (61)	10 (42)	1 (10)
*Néphrotoxicité	3 (6)	2 (8)	0 (0)
*Intolérance Tacrolimus autre formulation	4 (8)	2 (8)	0 (0)
	5 (10)	0 (0)	0 (0)
*Taux résiduels instables	7 (15)	5 (17)	1 (10)
*Posologie élevée Tacrolimus			
<b>Délai depuis la greffe (mois, moyenne ± écart type)</b>	11,1 (± 25,8)	9,3 (± 26,8)	2,1 (± 1,1)
<b>Traitement avant relais (%)</b>			
*Advagraf®	31 (65)	24 (100)	10 (100)
*Prograf®	16 (33)	23 (96)	10 (100)
*Adoport®	1 (2)	1 (4)	0 (0)
<b>Traitement immunosuppresseur associé (%)</b>			
*Corticoïdes	45 (94)	23 (96)	10 (100)
*Cellcept	45 (94)	22 (92)	10 (100)
*Certican	3 (6)	2 (8)	0 (0)

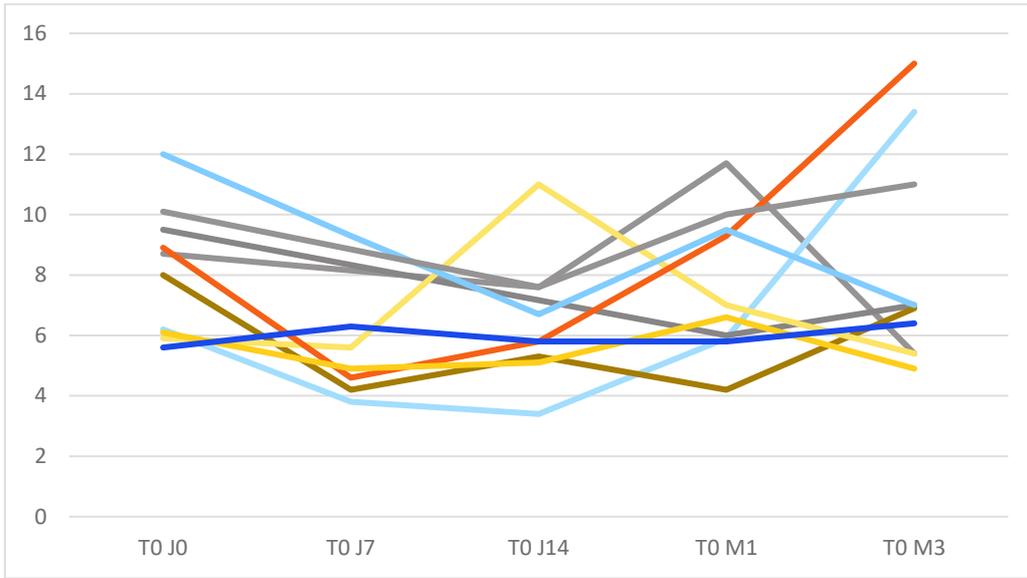
Annexe 4 : évolution de la posologie nécessaire pour les patients \*1/\*1 de J0 à M3



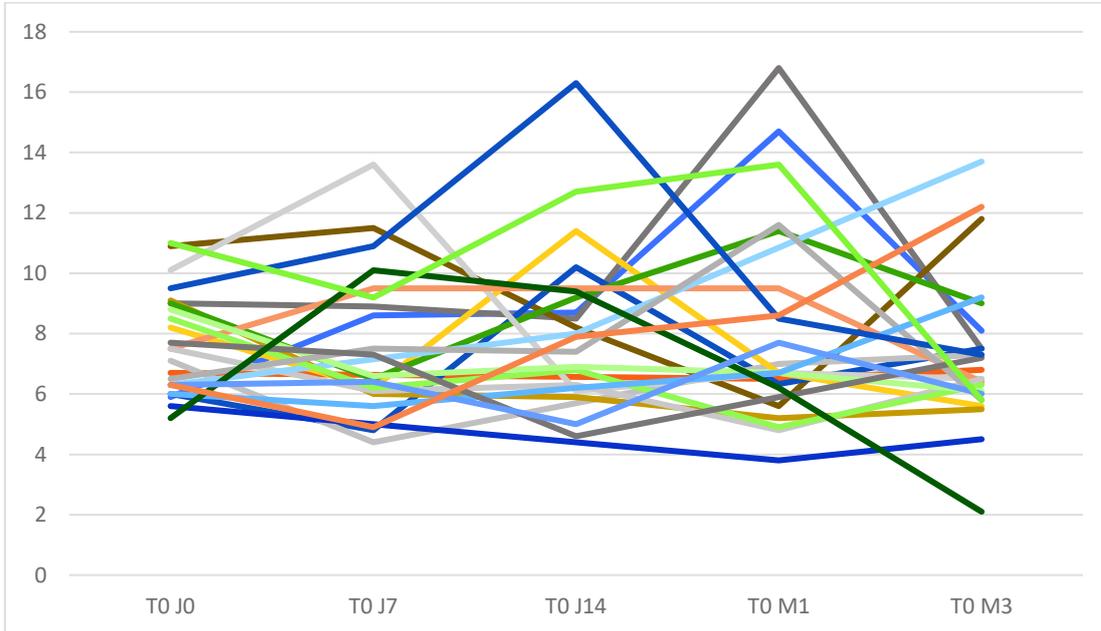
Annexe 5 : évolution de la posologie nécessaire pour les patients \*1/\*3 de J0 à M3



Annexe 6 : évolution des taux résiduels de Tacrolimus pour les patients \*1/\*1 de J0 à M3



Annexe 7 : évolution des taux résiduels de Tacrolimus pour les patients \*1/\*3 de J0 à M3



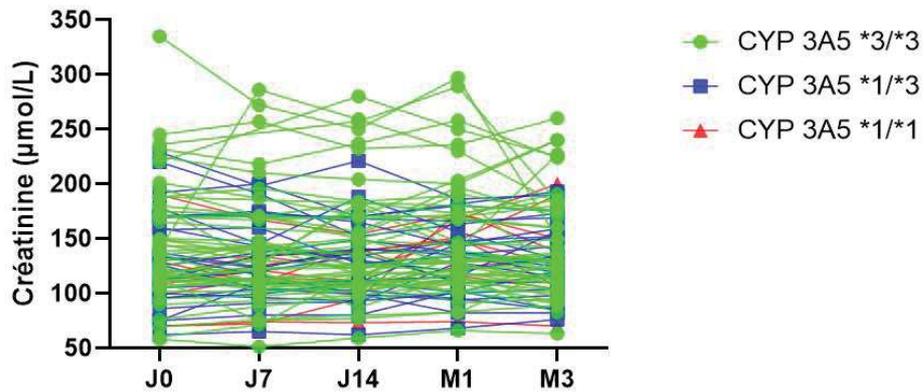
Annexe 8 : évolution des posologies nécessaires, des taux résiduels et atteinte de la cible thérapeutique en fonction des 3 génotypes

	<b>Génotype *3/*3 (non expresseurs) n = 48</b>	<b>Génotypes *1/*3 (expresseurs) N = 24</b>	<b>Génotype *1/*1 (expresseurs) N = 10</b>
<b>J0</b> (N = 82)			
Posologie (mg/j)	9,4 ± 5,8	16,2 ± 4,6	17 ± 4,8
T0 (ng/mL)	8,6 ± 2,7	7,7 ± 1,7	8,1 ± 2,1
Ratio C/D	1,3 ± 1,06	0,55 ± 0,31	0,49 ± 0,1
Cibles (%)			
*atteinte	23 (48)	11 (46)	5 (50)
*au dessus de la cible	14 (29)	4 (17)	2 (20)
*en dessous de la cible	11 (23)	9 (37)	3 (30)
<b>J7</b> (N = 66)			
Posologie (mg/j)	6,9 ± 3,8	11,2 ± 2,6	11,1 ± 3
T0 (ng/mL)	9 ± 3,2	7,7 ± 2,4	5,5 ± 1,9
Ratio C/D	1,9 ± 1,43	0,74 ± 0,34	0,51 ± 0,19
Cibles (%)			
*atteinte	12 (25)	3 (14)	1 (14)
*au dessus de la cible	15 (31)	4 (19)	0 (0)
*en dessous de la cible	11 (23)	14 (67)	6 (86)
<b>J14</b> (N = 75)			
Posologie (mg/j)	6,3 ± 4,2	11,9 ± 2,9	12,3 ± 2,4
T0 (ng/mL)	7,8 ± 2,9	8,2 ± 2,7	6,5 ± 2,1
Ratio C/D	1,7 ± 1,07	0,76 ± 0,37	0,54 ± 0,18
Cibles (%)			
*atteinte	14 (29)	4 (18)	2 (22)
*au dessus de la cible	15 (31)	7 (32)	1 (11)
*en dessous de la cible	15 (31)	11 (50)	6 (67)
<b>M1</b> (N = 80)			
Posologie (mg/j)	5,7 ± 4,5	11,5 ± 3,5	12,9 ± 2,2
T0 (ng/mL)	8,7 ± 3	8,1 ± 3,4	7,6 ± 2,3
Ratio C/D	2,1 ± 1,19	0,74 ± 0,3	0,6 ± 0,19
Cibles (%)			
*atteinte	20 (42)	11 (48)	4 (40)
*au dessus de la cible	19 (40)	6 (26)	3 (30)
*en dessous de la cible	8 (17)	6 (26)	3 (30)
<b>M3</b> (N = 82)			
Posologie (mg/j)	5 ± 4,3	10,3 ± 3,8	12,1 ± 3
T0 (ng/mL)	7 ± 3	7,3 ± 2,5	8,2 ± 3,9
Ratio C/D	1,8 ± 1,1	0,78 ± 0,32	0,68 ± 0,21
Cibles (%)			
*atteinte	22 (46)	14 (58)	1 (10)
*au dessus de la cible	10 (21)	5 (21)	3 (30)
*en dessous de la cible	16 (33)	5 (21)	6 (60)
<b>Réduction de dose après conversion (%)</b>			
Prograf®	41 ± 19	29 ± 14	29 ± 9
Advagraf®	29 ± 19	28 ± 14	29 ± 9
<b>Réduction de dose à M3 (%)</b>	44 ± 25	33 ± 26	23 ± 31

Annexe 9 : évolution de la fonction rénale en fonction des 3 génotypes différents

	Génotype *3/*3 N = 48	Génotype *1/*3 N = 24	Génotype *1/*1 N = 10
Créatinine J0 $\mu\text{mol/L}$	145 $\pm$ 50	134 $\pm$ 51	114 $\pm$ 44
Créatinine J7 $\mu\text{mol/L}$	142 $\pm$ 49	132 $\pm$ 50	113 $\pm$ 44
Créatinine J14 $\mu\text{mol/L}$	145 $\pm$ 46	131 $\pm$ 47	114 $\pm$ 43
Créatinine M1 $\mu\text{mol/L}$	151 $\pm$ 47	128 $\pm$ 49	138 $\pm$ 43
Créatinine M3 $\mu\text{mol/L}$	143 $\pm$ 43	132 $\pm$ 44	133 $\pm$ 42

Annexe 10 : Evolution de la créatininémie de J0 à M3 dans les 3 génotypes



# Bibliographie

1. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*. oct 1993;46(4):746-94.
2. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(6):513-22.
3. Tuteja S, Alloway RR, Johnson JA, Gaber AO. The effect of gut metabolism on tacrolimus bioavailability in renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 mai 2001;71(9):1303-7.
4. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2003;18 Suppl 1:i12-15.
5. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev*. 2016;48(1):88-112.
6. Ji E, Choi L, Suh K-S, Cho J-Y, Han N, Oh JM. Combinational effect of intestinal and hepatic CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in recipients of living donor liver transplantation. *Transplantation*. 27 oct 2012;94(8):866-72.
7. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs*. févr 2020;44(2):140-52.
8. Zegarska J, Hryniewiecka E, Zochowska D, Samborowska E, Jazwiec R, Borowiec A, et al. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. juin 2016;48(5):1539-42.
9. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(10):623-53.
10. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. nov 2003;18(11):2409-14.
11. Farouk S, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity – What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. janv 2020;27(1):56-66.
12. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. févr 2009;4(2):481-508.
13. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 11 déc 2003;349(24):2326-33.
14. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 15 juill 2010;90(1):68-74.

15. Wijdicks EF, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RA. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol.* avr 1994;35(4):498-501.
16. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2010;87(6):721-6.
17. Macphee IAM, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation.* 15 déc 2002;74(11):1486-9.
18. Hesselink DA, van Schaik RHN, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, et al. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics.* avr 2008;18(4):339-48.
19. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther.* déc 2007;82(6):711-25.
20. Hesselink DA, van Schaik RHN, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJHS, Lindemans J, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2003;74(3):245-54.
21. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, Brandt D, Van Kerkhove V, Malaise J, et al. The influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 3A5 and ABCB1 on starting dose- and weight-standardized tacrolimus trough concentrations after kidney transplantation in relation to renal function. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(10):1192-8.
22. Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V, Durrbach A, Letierce A, Ferlicot S, et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* déc 2008;103(6):546-52.
23. Chen JS, Li LS, Cheng DR, Ji SM, Sun QQ, Cheng Z, et al. Effect of CYP3A5 genotype on renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transplant Proc.* juin 2009;41(5):1557-61.
24. Gervasini G, Garcia M, Macias RM, Cubero JJ, Caravaca F, Benitez J. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and the clinical outcome of renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* avr 2012;25(4):471-80.
25. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 27 oct 2004;78(8):1182-7.
26. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 4 mai 2017;66(2):167-80.
27. Krejci K, Tichy T, Bachleda P, Zadrazil J. Calcineurin inhibitor-induced renal allograft nephrotoxicity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* déc 2010;154(4):297-306.
28. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on

- FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol.* janv 1993;17(1):60-8.
29. Kambham N, Nagarajan S, Shah S, Li L, Salvatierra O, Sarwal MM. A novel, semiquantitative, clinically correlated calcineurin inhibitor toxicity score for renal allograft biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* janv 2007;2(1):135-42.
  30. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation.* 15 oct 1996;62(7):920-6.
  31. Kuypers DRJ, Naesens M, de Jonge H, Lerut E, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Tacrolimus Dose Requirements and CYP3A5 Genotype and the Development of Calcineurin Inhibitor-Associated Nephrotoxicity in Renal Allograft Recipients. *Ther Drug Monit.* août 2010;32(4):394-404.
  32. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem.* 25 mars 1993;268(9):6077-80.
  33. Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, Marquet P, Cassinat B, Méria P, et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int.* sept 2006;70(6):1019-25.
  34. Koziolk MJ, Riess R, Geiger H, Thévenod F, Hauser IA. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein in kidney allografts from cyclosporine A-treated patients. *Kidney Int.* juill 2001;60(1):156-66.
  35. Metalidis C, Lerut E, Naesens M, Kuypers DRJ. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in renal allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation.* 27 mai 2011;91(10):1098-102.
  36. Joy MS, Nicleleit V, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF. Calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and renal expression of P-glycoprotein. *Pharmacotherapy.* juin 2005;25(6):779-89.
  37. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, Scheuermann EH, Wegner B, Gossmann J, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 2005;16(5):1501-11.
  38. Naesens M, Lerut E, de Jonge H, Van Damme B, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. Donor age and renal P-glycoprotein expression associate with chronic histological damage in renal allografts. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2009;20(11):2468-80.
  39. El-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF, Badr AE-S, Sobh MA-K. Ketoconazole-tacrolimus coadministration in kidney transplant recipients: two-year results of a prospective randomized study. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):293-8.
  40. Kim I-W, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* oct 2012;111(4):217-23.
  41. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, Bosó V, Reig J, Poveda JL, et al. Effect of CYP3A5\*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* févr 2015;15(1):38-48.

42. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Chariyavilaskul P, Iampenkhae K, Pongpirul K, Sirichindakul B, et al. The Cytochrome P450 3A5 Non-Expressor Kidney Allograft as a Risk Factor for Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2018;47(3):182-90.
43. Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, Masuda S, Uesugi M, Hosohata K, et al. Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet Genomics*. mai 2008;18(5):413-23.
44. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickeleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juill 2007;22(7):1963-8.
45. C W, Fj F, P F, De U. Acute cyclosporine-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients: the role of the transplanted kidney. *J Am Soc Nephrol JASN [Internet]*. déc 1996 [cité 22 juin 2021];7(12). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/8989748/>
46. Naesens M, Lerut E, Damme BV, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2007;7(9):2114-23.
47. Jacobson PA, Schladt D, Israni A, Oetting WS, Lin YC, Leduc R, et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium. *Transplantation*. 27 mars 2012;93(6):624-31.
48. Banas B, Krämer BK, Krüger B, Kamar N, Undre N. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Proc*. févr 2020;52(1):102-10.
49. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. août 2010;25(8):2757-63.
50. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JI, Borra LCP, Weimar W, et al. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. nov 2016;29(11):1158-67.
51. Pallet N, Etienne I, Buchler M, Bailly E, Hurault de Ligny B, Choukroun G, et al. Long-Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP3A5 Genotype. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2016;16(9):2670-5.
52. Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant*. 2008;13(3):5-10.
53. Grinyó JM, Petruzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. *Expert Rev Clin Immunol*. déc 2014;10(12):1567-79.
54. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2017;17(2):432-42.

55. Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 27 juill 2013;96(2):191-7.
56. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2013;13(3):760-9.
57. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. avr 2016;67(4):648-59.
58. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2014;14(12):2796-806.
59. Kamar N, Cassuto E, Piotti G, Govoni M, Ciurlia G, Geraci S, et al. Pharmacokinetics of Prolonged-Release Once-Daily Formulations of Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized, Parallel-Group, Open-Label, Multicenter Study. *Adv Ther*. févr 2019;36(2):462-77.
60. Trofe-Clark J, Brennan DC, West-Thielke P, Milone MC, Lim MA, Neubauer R, et al. Results of ASERTAA, a Randomized Prospective Crossover Pharmacogenetic Study of Immediate-Release Versus Extended-Release Tacrolimus in African American Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mars 2018;71(3):315-26.
61. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, West-Thielke P, Denny J, Mulgaonkar S, et al. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. mai 2016;29(5):603-11.
62. Franco A, Más-Serrano P, Balibrea N, Rodriguez D, Javaloyes A, Díaz M, et al. Envarsus, a novelty for transplant nephrologists: Observational retrospective study. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. oct 2019;39(5):506-12.
63. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Pivovarova A, et al. Impacts of High Intra- and Inter-Individual Variability in Tacrolimus Pharmacokinetics and Fast Tacrolimus Metabolism on Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. 11 juill 2020;9(7):E2193.
64. Egeland EJ, Reisaeter AV, Robertsen I, Midtvedt K, Strøm EH, Holdaas H, et al. High tacrolimus clearance - a risk factor for development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in the transplanted kidney: a retrospective single-center cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. mars 2019;32(3):257-69.
65. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, Rovas A, Dahmen M, Bautz J, et al. A Low Tacrolimus Concentration/Dose Ratio Increases the Risk for the Development of Acute Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity. *J Clin Med*. 2 oct 2019;8(10):E1586.

66. von Einsiedel J, Thölking G, Wilms C, Vorona E, Bokemeyer A, Schmidt HH, et al. Conversion from Standard-Release Tacrolimus to MeltDose® Tacrolimus (LCPT) Improves Renal Function after Liver Transplantation. *J Clin Med.* 1 juin 2020;9(6):E1654.
67. Jouve T, Fonrose X, Noble J, Janbon B, Fiard G, Malvezzi P, et al. The TOMATO Study (Tacrolimus Metabolization in Kidney Transplantation): Impact of the Concentration-Dose Ratio on Death-censored Graft Survival. *Transplantation.* juin 2020;104(6):1263-71.
68. Schütte-Nütgen K, Thölking G, Steinke J, Pavenstädt H, Schmidt R, Suwelack B, et al. Fast Tac Metabolizers at Risk – It is Time for a C/D Ratio Calculation. *J Clin Med.* 28 avr 2019;8(5):E587.
69. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant.* sept 2015;29(9):796-805.



### **DECLARATION SUR L'HONNEUR**

***Document avec signature originale devant être joint :***

***- à votre mémoire de D.E.S.***

***- à votre dossier de demande de soutenance de thèse***

Nom : LEMONNIER

Prénom : Lisa

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

***Signature originale :***

A Strasbourg, le 03/10/2021

***Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.***