

ACTUALITES SUR LES IMMUNOSUPPRESSEURS



Nathalie Dubois
Service de Toxicologie - CHU Liège

GREFFE

EUROTRANSPLANT

- “ Fait le lien entre les hôpitaux donneurs et les centres de transplantation
- “ **Objectif** : trouver la meilleure compatibilité possible entre les organes de donneurs disponibles et les patients en attente d'une greffe
- “ L'affectation des organes des donneurs est basée sur un système informatique qui traite un grand nombre d'informations, les analyse et intègre les règles pour l'allocation des organes

Pays membres :

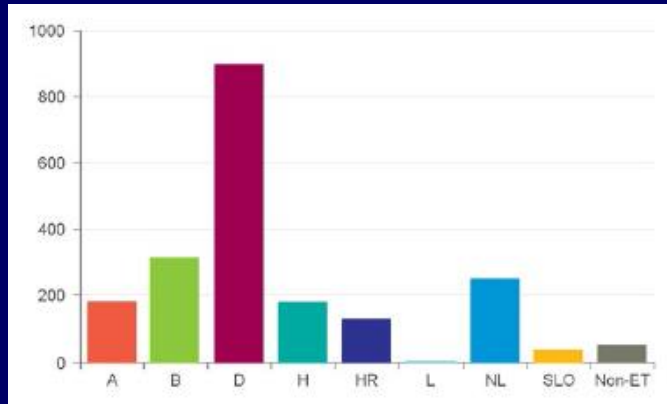


GREFFE

EUROTRANSPLANT - STATISTIQUES

Nombre de donneurs décédés (2019) :

Par pays:



	A	B	D	H	HR	L	NL	SLO	Total
Donors used	180	312	899	178	128	5	250	38	1990
Population (millions)	8.9	11.5	83.0	9.8	4.1	0.6	17.3	2.1	137.2
Donors per million population	20.3	27.2	10.8	18.2	31.4	8.1	14.5	18.3	14.5

Population as of 01.01.2019 (source: eurostat)

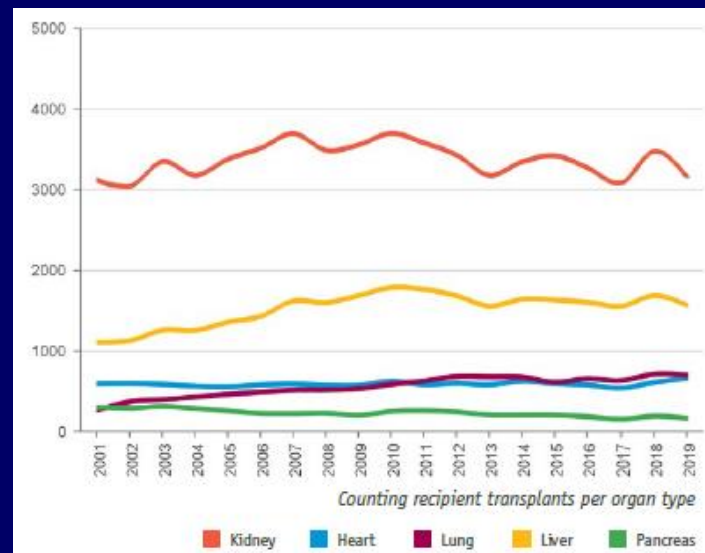
Organ	A	B	D	H	HR	L	NL	SLO	Non-ET	All-ET
Kidney	53	50	54	51	55	56	56	63		54
Heart	45	41	41	41	41	53	49	51	38	42
Lung	48	51	50	43	38	52	52	51	46	50
Liver	54	54	55	49	61	53	53	69	33	54
Pancreas	32	34	25	23	16	23	35			29
Any organ	55	54	56	51	61	53	56	66	41	55

Age médian des donneurs:

Nombre d'organes transplantés (Donneurs décédés, 2019) :

Organ type	A	B	D	H	HR	NL	SLO	Non-ET	Total
Kidney	319	389	1628	236	128	453	38		3191
Heart	67	84	344	72	38	38	22	3	668
Lung	191	222	696	36		208	20	2	1375
Liver	139	262	776	79	123	168	24		1571
Pancreas	15	27	94	5	5	29	1		176
Intestine	1	3	5			2			11
Total	732	987	3543	428	294	898	105	5	6992

Counting each individual organ (lung/kidney/split liver), multiple organ transplants are counted for each organ type



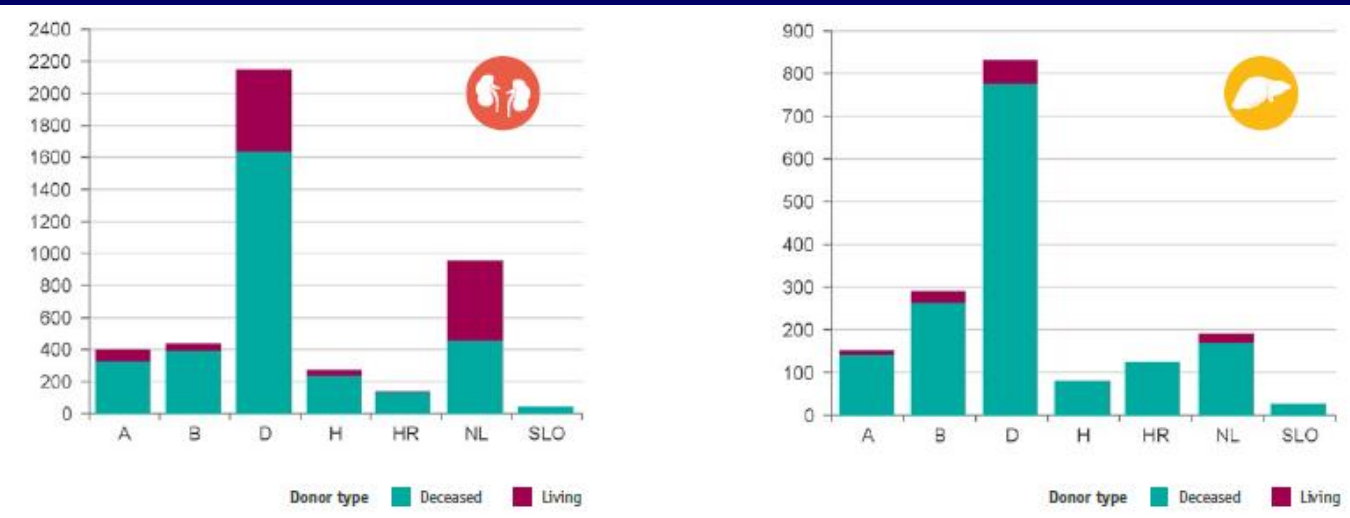
GREFFE

EUROTRANSPLANT - STATISTIQUES

Donneurs vivants, 2019 :

→ gérés par les centres de transplantation et par les organisations nationales de transplantation

Organ	A	B	D	H	HR	NL	SLO	Total
Kidney	78	45	520	30	7	501		1181
Lung	2							2
Liver	12	27	55			22		116
Total	92	72	575	30	7	523		1299



GREFFE

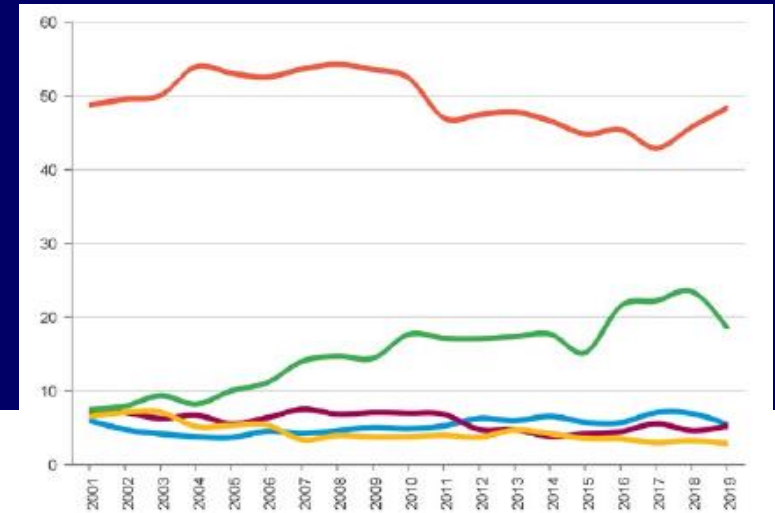
EUROTRANSPLANT - STATISTIQUES

Liste d'attente, 2019 :

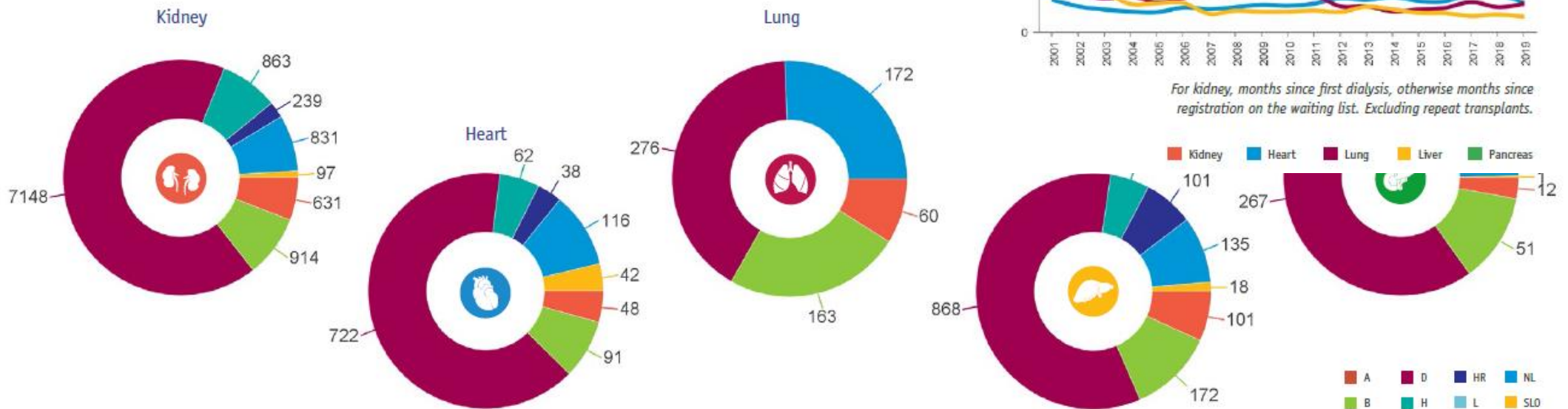
Waiting list type	A	B	D	H	HR	NL	SLO	Total
Kidney	631	914	7148	863	239	831	97	10723
Heart	48	91	722	62	38	116	42	1119
Lung	60	163	276			172		671
Liver	101	172	868	80	101	135	18	1475
Pancreas	12	51	267	34	6	46	1	417
Intestine		5	2					7
Total	852	1396	9283	1039	384	1300	158	14412
Patients	837	1341	9005	1000	376	1271	156	13986

Patients waiting for multiple organs are counted for each organ type

Temps d'attente médian (mois, donneurs DCD) :



For kidney, months since first dialysis, otherwise months since registration on the waiting list. Excluding repeat transplants.



■ A ■ D ■ HR ■ NL
■ B ■ H ■ L ■ SLO

GREFFE

REJET

Il reflète la fonction normale du système immunitaire, c'est-à-dire la reconnaissance et la destruction de cellules étrangères.

Il existe 3 types de rejets en fonction de leur délai d'apparition :

- **Rejet hyperaigu** : survient dans les minutes ou les heures qui suivent la transplantation.

Il est dû à la présence d'Ac préformés chez le patient qui se fixent sur le greffon et induisent une thrombose des artères et sa nécrose.

→ *extrêmement rare : 1% (réalisation systématique du cross match prégreffe)*

- **Rejet aigu** : survient dans les 3 ou 4 premiers mois après la transplantation, avec un pic de fréquence le premier mois.

Il est dû à la reconnaissance des Ag du donneur par les lymphocytes T du receveur. Son mécanisme relève d'une cytotoxicité cellulaire et humorale. Les lymphocytes du receveur s'activent, prolifèrent et attaquent les cellules du greffon, soit directement, soit par l'intermédiaire des Ac.

→ *risque faible après qq mois mais persiste pendant toute la durée de fonctionnement du greffon*

- **Rejet chronique** : apparait qq mois voire qq années après la transplantation.

Il se manifeste par une dégradation progressive de la fonction du greffon associée à la survenue d'une fibrose et d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement.

→ *diagnostic définitif de rejet sur base de critères histologiques (évaluation de la gravité des lésions)*

STRATEGIE POUR EVITER LE REJET :

1- PREVENTION :

- " Bilan immunologique prégreffe : permet d'évaluer le statut immunologique du patient et d'établir la meilleure compatibilité entre donneur et receveur.
- Groupage érythrocytaire ABO, typage tissulaire HLA, recherche d'une immunisation anti-HLA et le cross match (test ultime qui va autoriser ou non la transplantation)
- " Traitement immunosuppresseur : diminution des défenses immunitaires du donneur
MAIS augmentation des risques infectieux et carcinogène à long terme.
- " Dépistage d'infections chez le donneur et le receveur (CMV, EBV, HSV, VZV, Hep B et C, VIH, tuberculose)

2- SURVEILLANCE :

- " clinique : diurèse (rein), poids, TA, t°
- " biologique : chimie de base, TDM des IS, microbiologie, immunohémato
- " radiologique : écho-doppler, angio-IRM, artériographie
- " histologique : biopsie du greffon

3- TRAITEMENT :

- " rejet hyperaigu : détransplantation
- " rejet aigu : réévaluation du traitement IS + corticoïdes + Ac monoclonaux
- " rejet chronique : pas de traitement efficace, greffon perdu à ± long terme

Le rejet de greffe est surtout caractérisé par une augmentation de l'expression et de l'activation des lymphocytes T via l'implication de l'interleukine-2 (IL-2).

Incidence du rejet maximale dans les jours suivants la greffe → traitement en 2 étapes

1- Traitement d'INDUCTION :

- “ Commencé la veille ou le jour de la greffe et poursuivi pendant 10 à 12 jours
- “ Associe un traitement conventionnel associant corticostéroïdes, un agent antiprolifératif et un antagoniste de la calcineurine à doses élevées
- “ Ou associe l'utilisation d'Ac anti-lymphocytaires à usage hospitalier - basiliximab - en association avec un traitement conventionnel à doses plus faibles

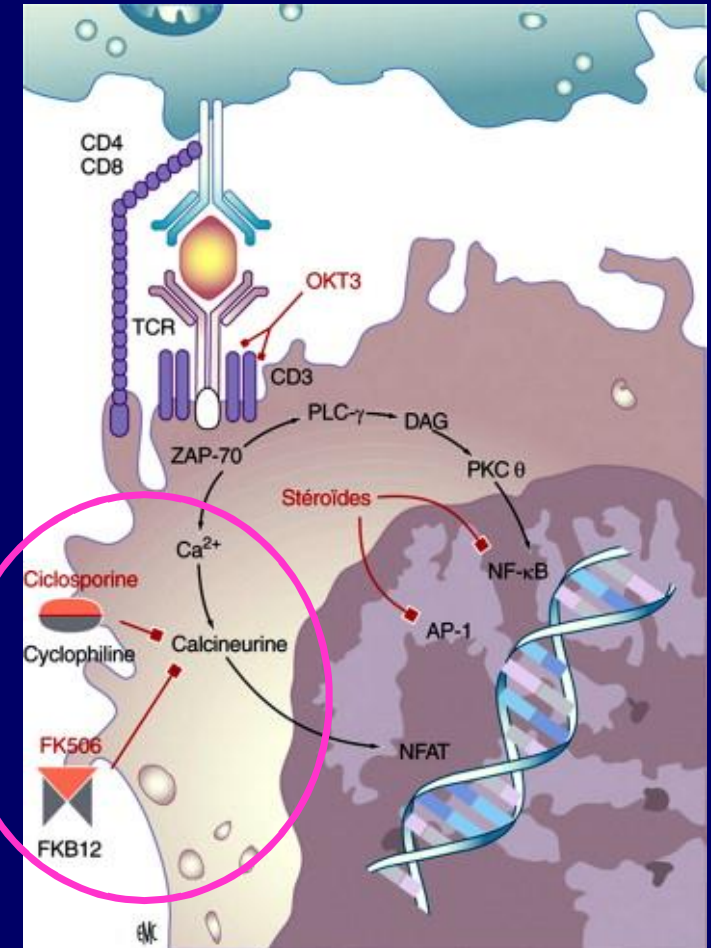
Le choix du traitement d'induction varie d'une équipe à l'autre et dépend du risque immunologique du patient (développement d'Ac HLA ou non) et des effets indésirables du traitement d'induction.

2- Traitement d'ENTRETIEN :

- “ But : éviter le rejet et maintenir une fonction optimale du greffon tout en limitant les effets indésirables des traitements.
- “ Fait appel à l'association de plusieurs immunosuppresseurs

CICLOSPORINE ET TACROLIMUS

- Ils bloquent la transduction du **premier signal**
- La stimulation des lymphocytes T aboutit à l'augmentation intracellulaire de Ca^{2+} qui induit l'activation d'une phosphatase dépendante du Ca^{2+} - la **calcineurine** - par la calmoduline. Elle a comme substrat le composant cytoplasmique du facteur de transcription **NFAT** dont la déphosphorylation facilite sa translocation nucléaire et va induire la synthèse de cytokines, en particulier l'IL-2, responsable du signal de prolifération lymphocytaire.
- Ils se lient à une protéine intracellulaire de la famille des immunophilines formant avec celle-ci un complexe qui va lier la **calcineurine**, l'inhiber et empêcher ainsi l'activation des lymphocytes T.
 - " La ciclosporine se lie à la cyclophiline
 - " Le tacrolimus se lie à la « FK506-binding protein 12 (FKBP12)»



CICLOSPORINE

- “ Premier immunosuppresseur efficace, mise sur le marché en 1984. A permis des progrès importants en transplantation
- “ Polypeptide cyclique de 11 AA extrait d'un champignon

Pharmacocinétique :

“ Absorption :

Après administration orale, pic obtenu en 1 à 2 h.

Biodisponibilité : 20-50%

Diminution de 13 à 33% de la Cmax et de l'AUC si repas riche en graisse

“ Distribution :

Large dans l'espace extracellulaire (Vd : 3,5 l/kg)

Dans le sang : 33-47% dans le plasma, 4-9% dans les lymphocytes, 5-12% dans les granulocytes et 41-58% dans les hématies. 90% de liaison aux protéines plasmatiques (lipoprotéines)

“ Métabolisme :

Oxydation au niveau hépatique par le CYP3A4 ; tous les métabolites ont la même structure peptidique que la ciclosporine ; certains possèdent une faible activité immunosuppressive

“ Elimination :

Essentiellement biliaire (seulement 6% de la dose excrétés dans l'urine, 0,1% sous forme inchangée)

T_{1/2} : 6,3 h (volontaires sains) à 20,4 h (maladie hépatique sévère); 11 h chez les transplantés rénaux

TACROLIMUS

- “ Mis sur le marché en 1994
- “ Macrolide de type lactones synthétisé par une bactérie découverte pour la 1^{ère} fois en 1984

Pharmacocinétique :

“ Absorption :

Après administration orale, pic obtenu en 1 à 3 h

Biodisponibilité : 20-25% (effet de premier passage hépatique important)

“ Distribution :

Large

Fortement lié aux érythrocytes (rapport sang total / plasma = 20/1)

98,8% de liaison aux protéines plasmatiques (albumine, α -1-glycoprotéine acide)

“ Métabolisme :

Oxydation au niveau hépatique et intestinal par le CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P ; 1 seul métabolite inactif présent dans la circulation systémique

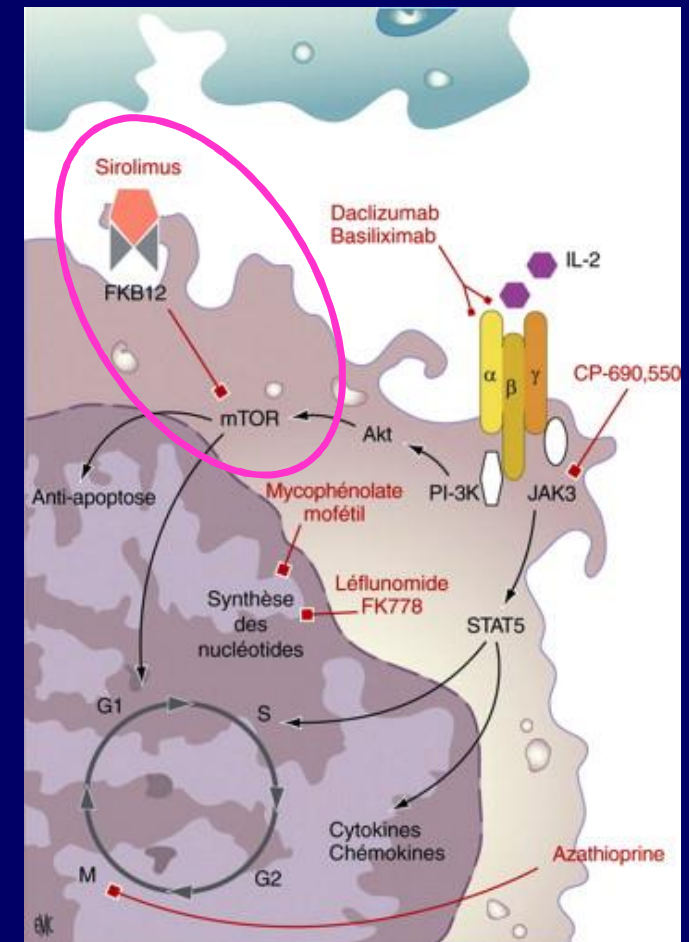
“ Élimination :

Essentiellement biliaire (seulement 2% de la dose excrétés dans l'urine, moins de 1% sous forme inchangée)

$T_{1/2}$: longue et variable (43 h en moyenne chez des sujets sains, 12h chez le transplanté hépatique et 16 h chez le transplanté rénal)

SIROLIMUS ET EVEROLIMUS

- Ils inhibent une protéine kinase - la mTOR (mammalian target of rapamycin) - impliquée dans la prolifération cellulaire.
- Ils bloquent la réponse proliférative des lymphocytes en réponse à l'IL-2



SIROLIMUS

- “ Utilisé pour la première fois en 1999
- “ Triène macrocyclique produit par des actinomycètes, découverts au début des années 70 dans un échantillon de sol sur l'île de Pâques

Pharmacocinétique :

“ Absorption :

Après administration orale, pic obtenu en 1 à 2 h.

Biodisponibilité : 15%

“ Distribution :

Large

Fortement lié aux érythrocytes (95%)

“ Métabolisme :

Oxydation au niveau hépatique par le CYP3A4 ; substrat de la glycoprotéine P. 7 métabolites identifiés dans le sang mais le sirolimus contribue pour plus de 90% à l'activité immunosuppressive.

“ Élimination :

Essentiellement biliaire (seulement 2,2% de la dose excrétés dans l'urine)

T_{1/2} : 62 h en moyenne chez les sujets sains et chez les transplantés rénaux

EVEROLIMUS

- “ Mis sur le marché en 2011
- “ Dérivé du sirolimus produit de manière synthétique

Pharmacocinétique :

“ Absorption :

Après administration orale, pic obtenu en 1 à 2 h.

“ Distribution :

Large

Fortement lié aux érythrocytes (75%)

“ Métabolisme :

Oxydation au niveau hépatique par le CYP3A4 ; substrat de la glycoprotéine P. 6 métabolites identifiés dans le sang.

“ Élimination :

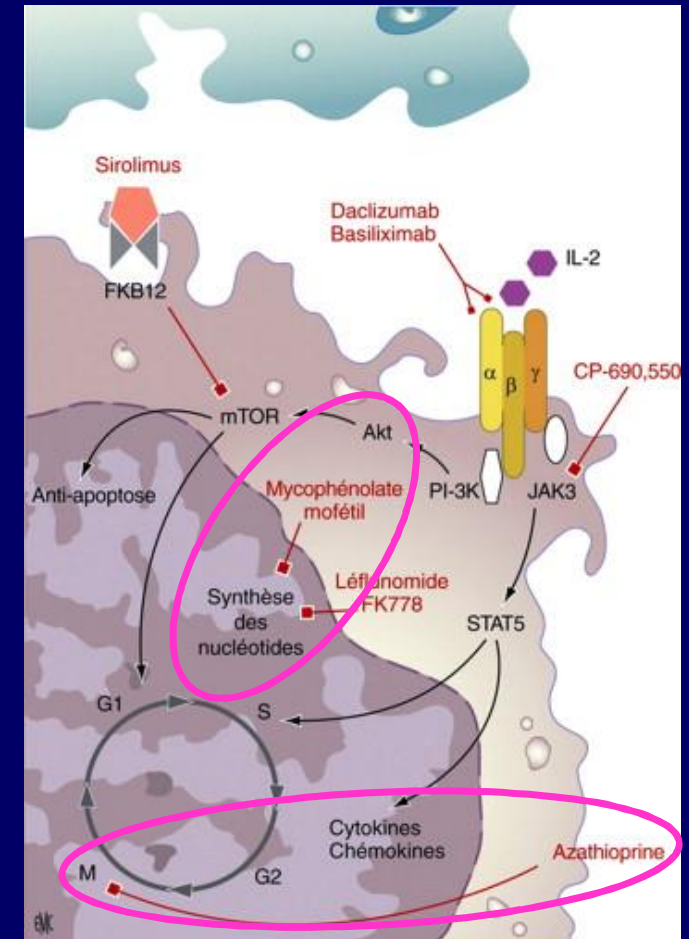
Essentiellement biliaire (seulement 5% de la dose excrétés dans l'urine)

AZATHIOPRINE

- Elle est convertie en 6-mercaptopurine qui est incorporée dans l'ADN et inhibe ainsi la synthèse d'ARN et d'ADN et bloque la réplication des gènes et la division cellulaire.
- Largement utilisée avant l'apparition de la ciclosporine en association avec de fortes doses de corticostéroïdes

MYCOPHENOLATE MOFÉTIL

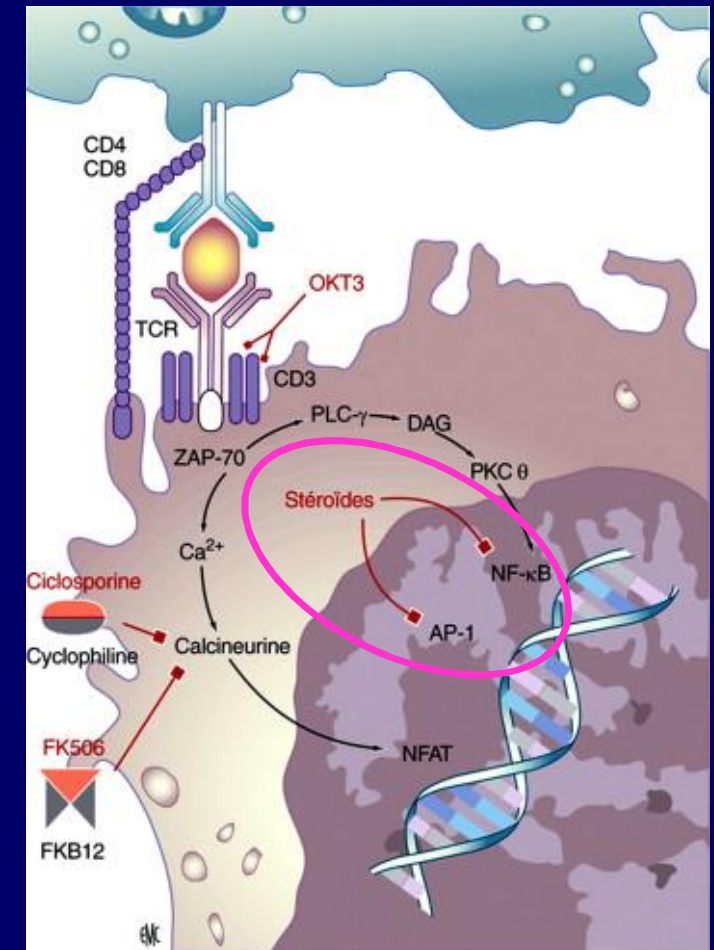
- Prodrogue qui libère l'acide mycophénolique qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des purines. Il diminue la prolifération des lymphocytes et la synthèse des Ac. Il est très efficace en combinaison avec d'autres médicaments.
- Biodisponibilité : 95%
- Fixation aux protéines plasmatiques : 97%



IMMUNOSUPPRESSEURS

CORTICOSTEROIDES

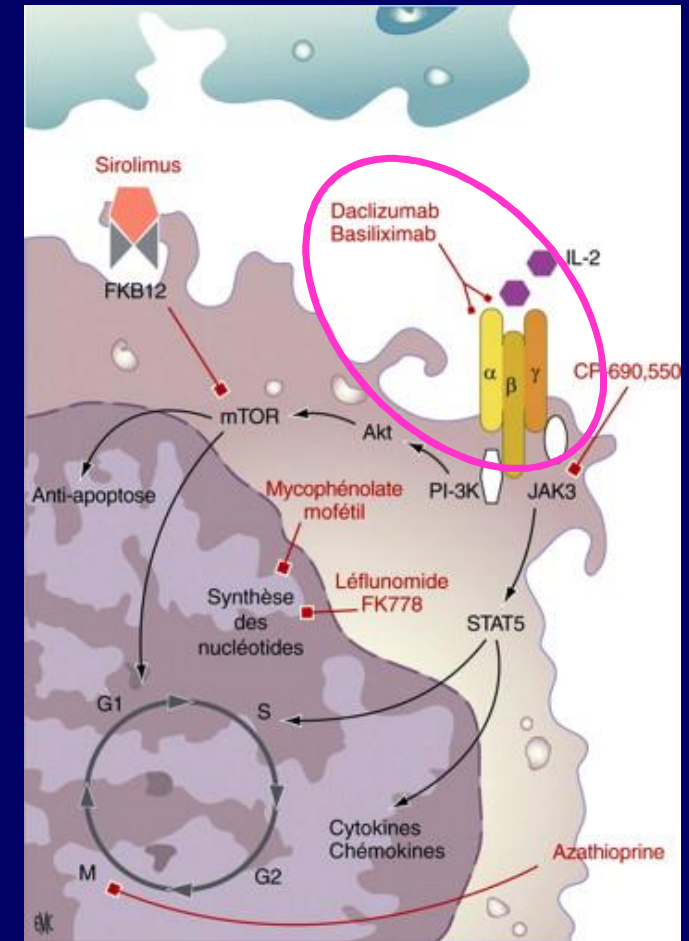
- “ Agissent comme agonistes des récepteurs des glucocorticoïdes.
- “ Effet immunosuppresseur liés à la diminution de l'expression de cytokines (*IL-1*, *IL-6*, *IL-2*, *INF γ*).
- “ Inhibent également l'activité des monocytes et des neutrophiles mais ont peu d'action sur la production des Ac.
- “ Fortes doses habituellement administrées au moment de la greffe, progressivement réduite jusqu'à la dose d'entretien, maintenue indéfiniment. Plusieurs mois après la transplantation, ils peuvent être administrés un jour sur deux (permet de réduire le risque de retard de croissance chez l'enfant). En cas de rejet, de fortes doses sont réintroduites.



IMMUNOSUPPRESSEURS

ANTICORPS MONOCLONAUX

- “ Obtenus en immunisant un animal contre des lymphocytes ou des thymocytes. Ces sérums anti-lymphocytaires contiennent de nombreux Ac dirigés contre les lymphocytes T ou B.
- “ A privilégier chez les patients avec un profil immunologique compliqué.
- “ **Basiliximab** : Ac chimérique homme/souris dirigé contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2. Première dose dans les 2 h qui précèdent la transplantation et seconde dose 4 j après la transplantation.
 - * Risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité chez des patients qui ont déjà reçu du Simulect® (transplantation interrompue prématurément ou ré-administration au cours d'une transplantation ultérieure)



- “ **IMMUNOSUPPRESSION** pour tous les immunosuppresseurs : toutes les réponses immunitaires sont supprimées et contribuent à de nombreuses complications post-transplantation, dont le développement du cancer, l'aggravation rapide de la maladie cardiovasculaire et même le décès dû à des infections réfractaires à tout traitement.
- “ **CICLOSPORINE** : insuffisance rénale, HTA, perturbation du bilan hépatique, crise de goutte, hirsutisme, hypertrophie gingivale, tremblements, paresthésie, œdèmes et lymphomes
- “ **TACROLIMUS** : insuffisance rénale, tremblements, déséquilibre du métabolisme glucidique (hyperglycémie) pouvant induire un diabète, HTA, perte de l'acuité visuelle et lymphomes
- “ **EVEROLIMUS / SIROLIMUS** : toxicité sanguine, hypokaliémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, infections urinaires, troubles gastro-intestinaux, arthralgies, œdèmes et acné + potentialisation de la néphrotoxicité d'autres molécules
- “ **AZATHIOPRINE / MYCOPHENOLATE** : toxicité hématologique (risque d'hétopathies malignes), troubles gastro-intestinaux, cholestase, alopecie.

CICLOSPORINE / TACROLIMUS / EVEROLIMUS / SIROLIMUS :

INHIBITEURS PRINCIPAUX DU CYP3A4 :

- Antifongiques azolés
- Antibiotiques (macrolides notamment)
- Inhibiteurs de la protéase
- Antagonistes des canaux calciques bradycardisants

INDUCTEURS PRINCIPAUX DU CYP3A4 :

- Anti-infectieux
- Antiépileptiques
- Millepertuis (sous forme de plante et de médicament)

AZATHIOPRINE :

L'allopurinol interfère avec son métabolisme en augmentant la C de 6-mercaptopurine et en potentialisant la toxicité sanguine.

MYCOPHENOLATE :

Les anti-acides et les inhibiteurs de la pompe à protons en diminuent l'absorption.
Associés à certains antiviraux, l'insuffisance rénale est majorée.

→ Elle dépend des médicaments utilisés mais aussi du type de greffe

Protocoles basés sur une **TRITHERAPIE** associant une molécule de chacune des familles disponibles avec au moins un corticoïde.

TETRATHERAPIE : associe le basiliximab à la trithérapie

Objectifs :

- Privilégier la balance bénéfico-risque en diminuant la posologie des corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine
- Améliorer l'observance: respect des modalités de prise et de la posologie des médicaments

Ne pas associer la ciclosporine et le tacrolimus : $T_{1/2}$ de la ciclosporine augmentée et potentialisation de la néphrotoxicité.

Eviter d'associer le sirolimus à la ciclosporine et au tacrolimus ou espacer les prises de sirolimus et de ciclosporine/tacrolimus : le sirolimus augmente les C et la néphrotoxicité de ceux-ci et la ciclosporine majore les effets hyperlipémiant et myélosuppresseur du sirolimus

L'évérolimus peut-être utilisé en association avec la ciclosporine et le tacrolimus

- “ **L**a fonction rénale, les métabolismes glucidiques et lipidiques doivent être évalués régulièrement
- “ **L**imiter le risque infectieux au maximum
- “ **A**limentation : éviter les inducteurs des CYP3A4 (millepertuis) et les inhibiteurs (jus de pamplemousse)
- “ **E**viter l'exposition solaire (photosensibilisation par les inhibiteurs de la calcineurine)
- “ **S**urveiller les complications majeures : en particulier, les tumeurs cutanées et les atteintes cardiovasculaires

IMMUNOSUPPRESSEURS

STP

CICLOSPORINE - SIROLIMUS - TACROLIMUS

EN ROUTINE : ALINITY i (Abbott)

Chemiluminescence Microparticle ImmunoAssay

Procédure de prétraitement manuel

	CYC	SIR	TAR
Sang complet	200 μ l	150 μ l	200 μ l
Réactif de solubilisation	100 μ l	-	-
Réactif de précipitation	400 μ l	300 μ l	200 μ l
→ Vortexer 5 à 10 s			
(→ Chauffer les tubes 10 min. à 42°C)*			
→ Centrifuger 5 min. à 10000 g			
→ Verser le surnageant dans les tubes de prétraitement			

* Étape supplémentaire pour le sirolimus



→ Lyse de l'échantillon de sang total

→ Extraction de l'échantillon

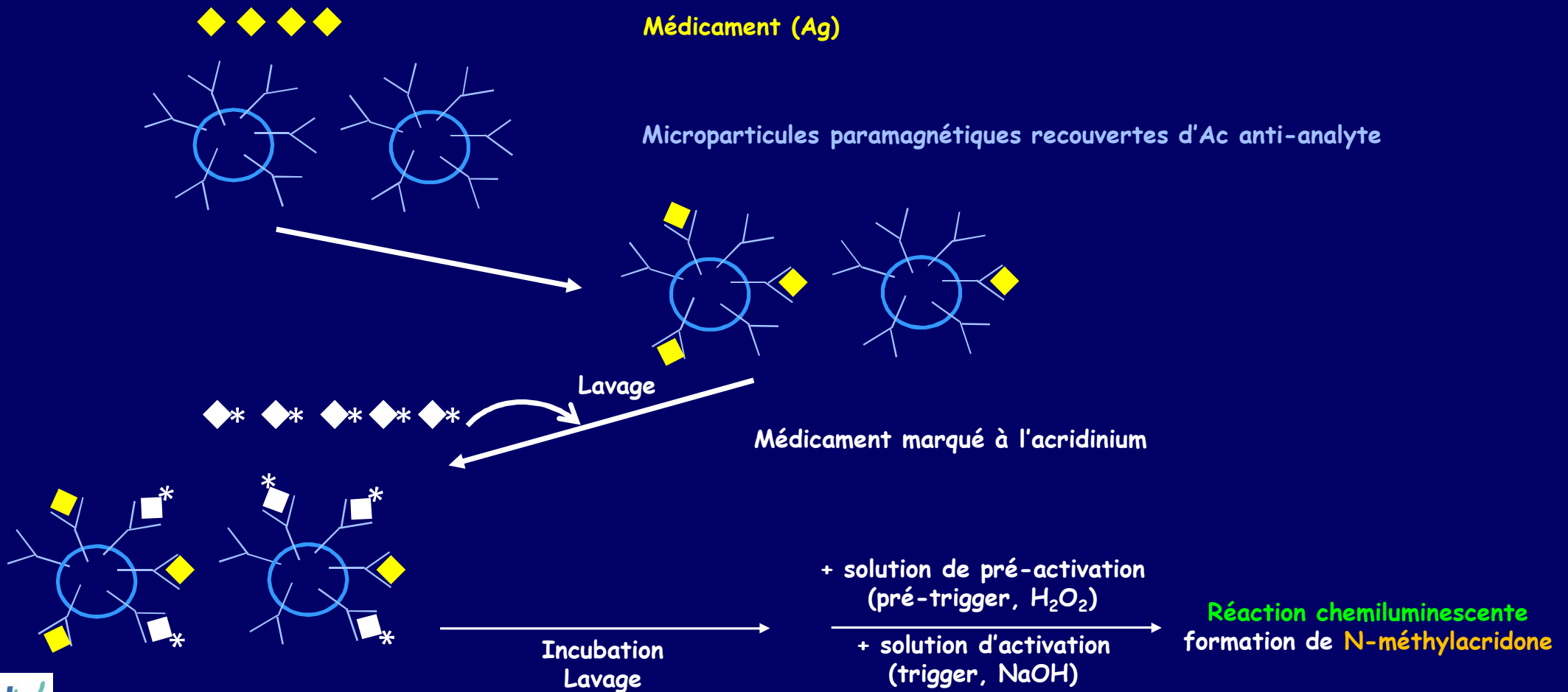


N. Dubois, CORATA, 01/10/21, 23

CICLOSPORINE - SIROLIMUS - TACROLIMUS

EN ROUTINE : ALINITY i

Chemiluminescence **M**icroparticle **I**mmuno**A**ssay



Réaction chemiluminescente
formation de N-méthylacridone

CICLOSPORINE - SIROLIMUS - TACROLIMUS

EN ROUTINE : ALINITY i

Chemiluminescence Microparticle ImmunoAssay

REACTIVITE CROISEE

CICLOSPORINE

Substance à réactivité croisée	Concentration de la substance à réactivité croisée	% de réactivité croisée (IC à 95 %)
AM1	1000 ng/mL	-0.1 (-0.5, 0.4)
AM9	1000 ng/mL	5.6 (4.7, 6.4)
AM19	1000 ng/mL	-0.2 (-0.7, 0.2)
AM1C9	1000 ng/mL	-6.5 (-7.0, -5.9)
AM4N	1000 ng/mL	-2.5 (-2.8, -2.1)

SIROLIMUS

Métabolite	Quantité ajoutée (ng/mL)	Concentration moyenne en excès détectée (ng/mL, n = 5)	Réactivité croisée (%) ^a
F2 (41-0-déméthylhydroxyle-sirolimus)	10	0.87 ^b	8.7
F3 (41-0-déméthylhydroxyle-sirolimus ; 7-0-déméthyl-sirolimus)	3	0.12 ^b	7.6
F4 (11-hydroxy-sirolimus)	10	3.7	36.8
F5 (41-0-déméthyl-sirolimus)	10	2.0	20.3

TACROLIMUS

Métabolite ^b	Quantité ajoutée (ng/mL)	Concentration moyenne en excès détectée (ng/mL, n = 5)	Réactivité croisée (%) ^a
M-I (13-O-déméthyltacrolimus)	10	0.8	8
M-II (31-O-déméthyltacrolimus)	10	9.4	94
M-III (15-O-déméthyltacrolimus)	10	4.5	45
M-IV (12 hydroxytacrolimus)	10	0.8	9

CICLOSPORINE - EVEROLIMUS - SIROLIMUS - TACROLIMUS

UHPLC-MS/MS

Préparation de l'échantillon

Sang complet	50 μ l
H ₂ O	150 μ l
ZnSO ₄ 0,1M	150 μ l
SI (Ascomycine + Ciclosporine D) dans MEOH	500 μ l
→ Vortexer 30 s	
→ Laisser reposer 5 à 10 min. à t° ambiante	
→ Centrifuger 5 min. à 10000 g	
→ Prélever 200 μ l de surnageant et mettre en vial	

MRM :

Évérolimus : 975,3>926,3

Ascomycine : 809,2>756,1

Tacrolimus : 822,1>769,1

Sirolimus : 931,2>882,1

Ciclosporine A : 1233,8>1216,8

Ciclosporine D : 1202,4>1184,5

UHPLC-MS/MS

Phase mobile :

A: Acétate d'ammonium 2mM/HF 0,1% dans H₂O

B: Acétate d'ammonium 2mM/HF 0,1% dans Méthanol

Temps (min.)	A (%)	B (%)
0	50	50
0,40	0	100
1,00	50	50

Débit : 0,4 ml/min.

Colonne : Acquity BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm (Waters)

T° colonne : 55°C

T° échantillon : 10°C

V inj : 10 μ l

Run time : 2 min.



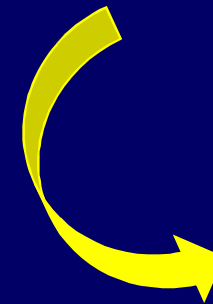
IMMUNOSUPPRESSEURS

STP

CICLOSPORINE - EVEROLIMUS - SIROLIMUS - TACROLIMUS

PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

= dispositif de micro-échantillonnage capable de prélever précisément $2,74 \mu\text{l}$ ($\pm 5\%$) de sang sur 4 DBS en même temps. Il est conçu pour maintenir l'intégrité des échantillons pendant le transport et la conservation avant analyse.



CICLOSPORINE - EVEROLIMUS - SIROLIMUS - TACROLIMUS

PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)Préparation de l'échantillon

- Prélever les calibrateurs, CQI et échantillons avec l'hemaPEN®
- Laisser sécher 2 heures
- Ouvrir le dispositif et placer les 4 DBS dans un Eppendorf®

DBS	1
SI (Ascomycine + Ciclosporine D) dans MEOH + HF 0,1%	500 µl
→ Soniquer 30 min.	
→ Récupérer le surnageant	
→ Centrivap 45 min. à 40°C	
Phase mobile A/B:50/50 (V/V)	100 µl
→ Vortexer	
→ Centrifuger 5 min. à 18000 t/min	
→ Mettre en vial	

CICLOSPORINE - EVEROLIMUS - SIROLIMUS - TACROLIMUS

PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

Validation analytique

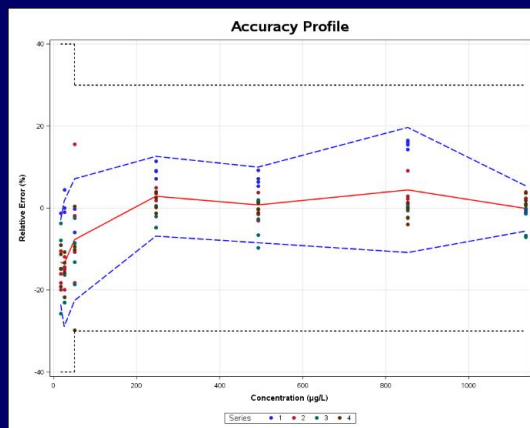
Analyte	C cible (µg/L)	Justesse Biais (%)	Répétabilité CV (%)	Précision intermédiaire CV (%)	Incertitude (%)	LOQ (µg/L)
Ciclosporine	16,8	-13,2	6,88	6,88	14,3	16,8
	25,2	-13,6	5,29	8,99	19,6	
	50,3	-7,71	10,1	10,1	20,8	
	246	2,88	2,03	5,28	11,7	
	492	0,760	3,08	5,38	11,7	
	843	4,41	2,30	9,03	17,9	
	1137	-0,102	2,33	3,37	7,27	
Tacrolimus	0,917	-6,94	7,30	16,2	35,7	0,917
	1,38	-7,21	7,64	8,68	18,2	
	2,75	-3,45	5,58	6,02	12,6	
	7,51	0,522	3,23	3,62	7,59	
	15,7	1,13	3,25	3,43	7,12	
	24,9	3,57	1,93	2,47	5,27	
	33,2	-2,39	1,79	3,69	8,10	
Sirolimus	1,39	-11,7	27,2	40,0	86,3	2,13
	2,77	1,93	6,29	6,29	13,0	
	9,77	5,12	3,97	7,54	16,5	
	19,2	4,63	4,06	8,46	18,6	
	28,6	7,42	4,41	10,8	23,7	
	38,1	7,73	3,29	9,94	22,1	
Évérolimus	1,24	2,69	12,7	29,4	64,8	1,80
	2,48	2,14	11,0	12,2	25,6	
	4,58	1,36	6,59	9,29	20,0	
	9,03	1,40	4,93	10,1	22,1	
	22,9	3,51	5,69	9,96	21,7	
	30,5	1,18	2,06	13,5	30,0	

CICLOSPORINE - EVEROLIMUS - SIROLIMUS - TACROLIMUS

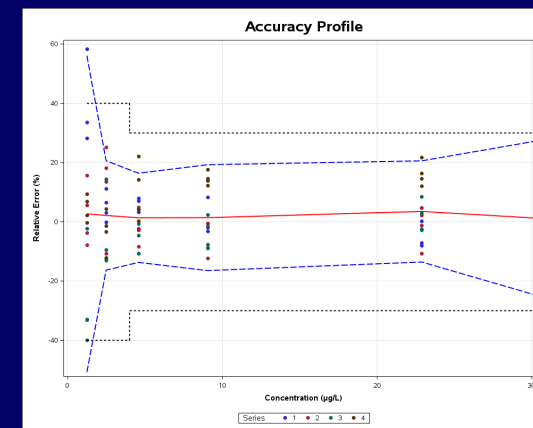
PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

Validation analytique

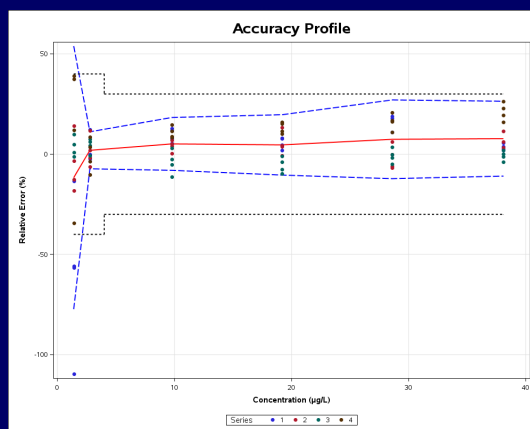
CICLOSPORINE



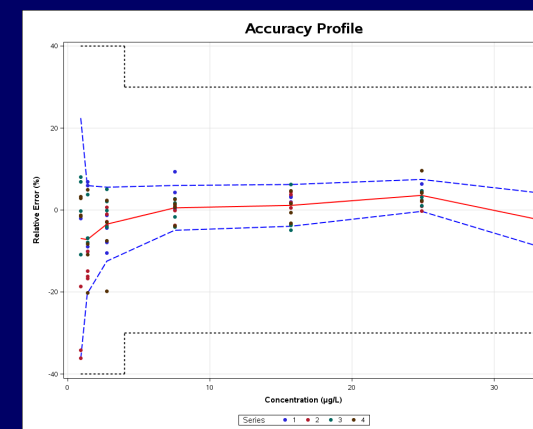
EVEROLIMUS



SIROLIMUS



TACROLIMUS



IMMUNOSUPPRESSEURS

STP

PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

Stabilité

RDC

Temps chaud et humide

Voyage en avion
Max. 24h

Belgique

Temps froid à agréable

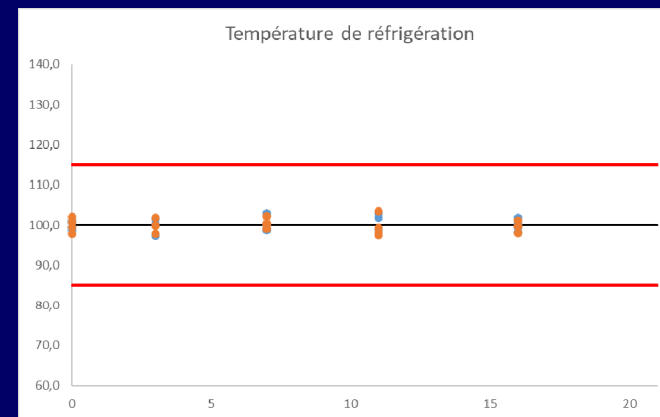
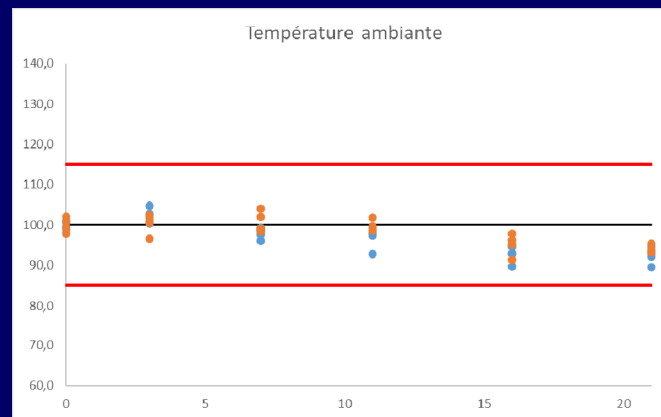
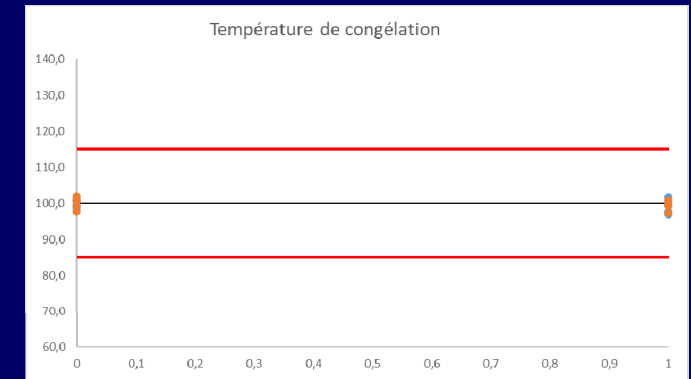
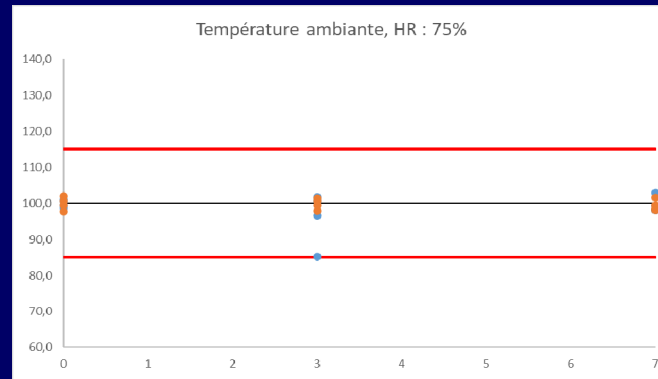
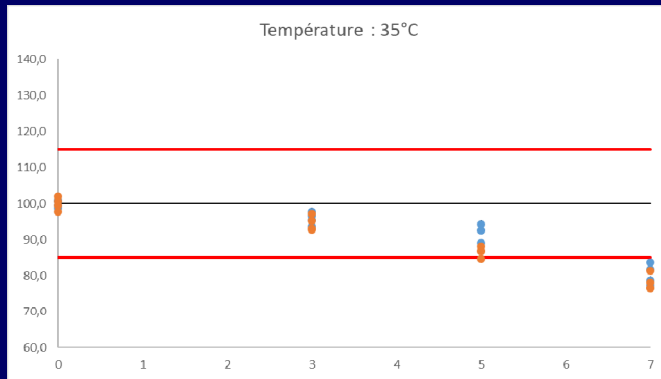
Analyse au labo

J₀

J₀+7

J₀+21

RESULTATS OBTENUS POUR L'EVEROLIMUS



PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

Stabilité

EN RESUME

CICLOSPORINE

EVEROLIMUS

CONDITION	SANG	hemaPEN®
21°C ± 5°C	Au moins 21 jours	Au moins 21 jours
2-8°C	Au moins 16 jours	Au moins 16 jours
37°C	Max. 5 jours	Au moins 7 jours
-20°C	Au moins 24 heures	Au moins 24 heures
Humidité : 75%	Au moins 7 jours	Au moins 7 jours

CONDITION	SANG	hemaPEN®
21°C ± 5°C	Au moins 21 jours	Au moins 21 jours
2-8°C	Au moins 16 jours	Au moins 16 jours
37°C	Max. 2 jours	Max. 5 jours
-20°C	Au moins 24 heures	Au moins 24 heures
Humidité : 75%	Au moins 7 jours	Au moins 7 jours

SIROLIMUS

TACROLIMUS

CONDITION	SANG	hemaPEN®
21°C ± 5°C	Au moins 21 jours	Au moins 21 jours
2-8°C	Au moins 16 jours	Au moins 16 jours
37°C	Max. 5 jours	Max. 5 jours
-20°C	Au moins 24 heures	Au moins 24 heures
Humidité : 75%	Au moins 7 jours	Au moins 7 jours

CONDITION	SANG	hemaPEN®
21°C ± 5°C	Au moins 21 jours	Au moins 21 jours
2-8°C	Au moins 16 jours	Au moins 16 jours
37°C	Max. 5 jours	Au moins 7 jours
-20°C	Au moins 24 heures	Au moins 24 heures
Humidité : 75%	Au moins 7 jours	Au moins 7 jours

PRELEVEMENT ALTERNATIF : hemaPEN® (Trajan)

Comparaison des concentrations obtenues ($\mu\text{g/L}$) avec la méthode de référence / de routine

CICLOSPORINE

	Architect	Référence	hemaPEN
P5	92,4	95,9	95,9
P7	99,5	105,3	105,3

EVEROLIMUS

	Référence	hemaPEN
P1	4,98	4,78
P2	4,53	4,97
P3	6,56	5,77
P6	4,89	6,24

SIROLIMUS

Indisponible actuellement

TACROLIMUS

	Architect	Référence	hemaPEN
P1	4,0	3,95	4,02
P2	3,0	2,83	2,95
P3	3,3	3,02	3,14
P6	6,1	5,39	5,74

CONCLUSION

STP d'une **importance capitale** :

- ” **Marge thérapeutique étroite**
- ” **Pharmacocinétique variable d'une personne à l'autre**
- ” **A faire dès l'instauration du traitement (2 fois par semaine)**
- ” **Basé essentiellement sur les concentrations en vallée**
- ” **Contrôle 4 à 5 jours après la modification de la posologie**
- ” **En période de maintenance, le STP est déterminé au cas par cas**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION ...

