

## Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 septembre 2018

Par Julien VAIDIE

Né(e) le 18 Août 1988 à Le Mans

**Intérêt du monitoring pharmacologique de la ciclosporine par l'AUC pour prédire le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigüe dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques à conditionnements atténués**

Thèse dirigée par Pascal Turlure

Examineurs :

M. JACCARD Arnaud, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

M.RIZZO David, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, CHU de Limoges

M. WOILLARD Jean-Baptiste, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges

M. TURLURE Pascal, Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Limoges

M. GIRAULT Stéphane, Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Limoges







## Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 17/09/2018

Par Julien Vaidie

Né(e) le 18/08/1988 à Le Mans

**Intérêt du monitoring pharmacologique de la ciclosporine par l'AUC pour prédire le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigüe dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques à conditionnements atténués**

Thèse dirigée par Pascal Turlure

Examineurs :

M. JACCARD Arnaud, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges

M. RIZZO David, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, CHU de Limoges

M. WOILLARD Jean-Baptiste, Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges

M. TURLURE Pascal, Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Limoges

M. GIRAULT Stéphane, Praticien Hospitalier, Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Limoges



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES** Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MURAT** Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TCHALLA** Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>BUCHON</b> Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

## **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>MENARD</b> Dominique	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)
<b>PREVOST</b> Martine	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
<b>BONNAUD</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DENIS</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>GAINANT</b> Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOULIES</b> Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

## Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2017

### ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

<b>BASTIEN</b> Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER</b> Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAUTHIER</b> François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET</b> Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2018)
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

### CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER</b> Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA</b> Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>CROSSE</b> Julien	PEDIATRIE
<b>DANTHU</b> Clément	NEPHROLOGIE
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>DUSSAULT-JARLAN</b> Lucile	CARDIOLOGIE
<b>EVARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GORDIENCO</b> Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACHATRE</b> Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE

<b>LATHIERE</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE
<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>LEPETIT</b> Hugo	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>RAMIN</b> Lionel	ORL
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>ROUSSELLET</b> Olivier	NEUROLOGIE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	ANATOMIE
<b>USSEGLIO-GROSSO</b> Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>VAYSSE VIC</b> Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>VITAL</b> Pauline	MEDECINE INTERNE B
<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**DOIN** Corinne

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin  
CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS Jérôme**

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT Justine**

O.R.L. (du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU Pierre-Alain**

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

## Remerciements

---

Aux membres du Jury :

Au Professeur JACCARD, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Vous êtes pour moi un exemple de savoir et de connaissance, bases fondamentales à la prise en charge des patients. Merci pour vos enseignements passés et futurs.

A Pascal TURLURE, merci de m'avoir guidé dans la réalisation de ce travail. Tu es celui qui m'a le plus appris dans l'hématologie. Ton exigence envers toi-même, l'élément clé à l'origine de tes connaissances et de tes compétences dans la discipline, est un principe que j'essaye d'imposer à ma pratique quotidienne. C'est un vrai plaisir de travailler à tes côtés.

A Jean-Baptiste WOILLARD, merci pour ta disponibilité et ta grande contribution à l'élaboration de ce travail. Cette étude en appelle plein d'autres à réaliser ensemble. Te convier dans ce jury était une évidence pour moi, et je te remercie d'avoir accepté.

A David RIZZO, merci d'avoir accepté de prendre part au jury. Tu as été un élément clé lors de mon semestre au laboratoire, notamment dans la réalisation de mon Master 1. Ta rigueur, ta simplicité et ta disponibilité font de toi un interlocuteur indispensable pour la prise en charge des patients. Nos disciplines étant liées, nous serons amenés à travailler conjointement à de nombreuses reprises et je m'en réjouis.

A Stéphane GIRAULT, ta présence dans ce jury était indispensable pour moi. Merci de l'avoir acceptée. Tu es en plus de Pascal l'autre pierre fondatrice dans ma formation d'hématologue. Merci pour ta simplicité, ta disponibilité et tes enseignements. J'espère que mes projets dans le service se feront en grande partie à tes côtés.

A ma famille et mes amis :

A mes enfants, Hélène et Thibault, mes amours, pour l'immense bonheur et l'immense joie que vous m'apportez au quotidien,

A Mathilde, ma femme, pour ton soutien sans faille, ton dévouement quotidien pour notre bien-être à tous les quatre, pour les valeurs que tu représentes, et pour l'importance de ta présence dans ma vie,

A Guillaume, l'indispensable petit frère, un exemple pour moi par ta sérénité, ta maturité, ton humilité, ta réussite personnelle,

A ma Maman et mon papa, Véronique et Bruno, pour m'avoir construit et soutenu depuis le premier jour, dans la simplicité, avec des valeurs fondamentales comme le respect de l'autre, l'importance du travail, la persévérance, la confiance en soi. Je vous dois tout.

A Isabelle et Thierry, mes beaux-parents, les meilleurs que l'on puisse imaginer. Des exemples de générosité,

A mes grands-parents, Gérard et Josiane, pour votre soutien, votre générosité, votre attention. A mamie Ginette, pour ta gentillesse et ton humanité.

A l'ensemble de ma famille, sans pouvoir vous citer tous, pour votre soutien.

A mes amis du lycée, Clément, Manu, Mélanie, Maxime, Alice, Mélinée, Cassandra, Julien, Marlène et Benoit. Une immense joie de vous retrouver quand les emplois du temps de chacun le permettent. Merci pour votre soutien sur ces longues années d'études.

Aux amis de la faculté, Vincent, Mathieu, Thomas, Olivier, Anne-So, Gilles, Gaëtan. Tant de bons moments partagés et plein d'autres à venir. Votre présence a permis de développer le côté festif des études de médecine, et de surmonter son côté laborieux.

Aux personnes qui m'ont accompagnées pendant l'internat :

A Mathilde Hunault, Aline Schmidt et Norbert Ifrah, pour m'avoir fait découvrir et aimer l'hématologie au CHU d'Angers pendant mon externat.

A Jean-Philippe Rérolle et Tristan Chambaraud, mes premiers chefs lors de mon premier semestre en Néphrologie, moment clé dans ma formation de jeune médecin.

Au service d'hématologie de Limoges, sans pouvoir les citer tous, que ce soit médecins, soignants, cadres, secrétaires pour m'avoir appris l'hématologie dans sa globalité, avec un dévouement quotidien pour le bien être des patients.

Au laboratoire d'hématologie du CHU de Limoges, pour votre accueil, un semestre inoubliable et indispensable à ma formation

Au service Myosotis 3 de l'hôpital Saint-Louis, la cerise sur le gâteau de ma formation d'hématologue, un semestre où j'en ai pris plein la vue jusqu'au dernier jour parmi une équipe soignante qui déborde de jovialité comme on en voit rarement. Cela a été un immense plaisir de travailler avec vous pendant 6 mois. Merci à Emmanuel Raffoux, Etienne Lengliné, Florence Rabian, Raphaël Itzyckson pour votre disponibilité et vos enseignements.

Au service de réanimation de Limoges, la dernière grosse étape de mon cursus pour finir l'internat en beauté. Une discipline forte en rebondissements qui force l'humilité, et qui trouve sa beauté dans l'entraide et la force du collectif au service du patient et des familles.

Merci à Bruno François, Philippe Vignon, Arnaud, Thomas, Anne-Laure, Bruno et Marine pour m'avoir donné le goût de la discipline à travers la passion que vous dégagéz en l'exerçant. L'apprendre à vos côtés est un immense plaisir.

Au co-internes qui ont beaucoup compté, en premier lieu Zora (Professeur El OUAFI) après 3 semestres passés ensemble. A Jean-François et Fabien, les inséparables. A Raphaëlle, Yohann et Sylvain, pour leur vision exigeante de la biologie au service du patient et du clinicien, et pour tous les bons moments. A Nicolas, le collègue de Saint-Louis, le jeune papa, un vrai bonheur d'avoir travaillé à tes côtés, et un vrai plaisir à te revoir. Enfin aux coéquipiers de la réanimation premier épisode : Louise, Nabil, Sertac, Cyrielle, Cédric et Jérôme. Aux coéquipiers de la réanimation deuxième épisode : Pauline, Charlotte, Paul, Guillaume, Laury et... Zora !! (encore)

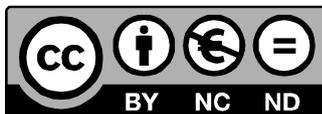
## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

I. Introduction .....	20
II. Généralités.....	22
II.1. Définitions générales concernant l'Allogreffe.....	22
II.2. Allogreffe et insuffisance rénale .....	22
II.2.1. Données épidémiologiques .....	22
II.2.2. Etiologies.....	23
II.2.3. Impact pronostique .....	23
II.3. La ciclosporine dans la greffe de CSH .....	24
II.3.1. Métabolisme de la ciclosporine.....	24
II.3.2. Modalités de l'effet immunosuppresseur.....	25
II.3.3. Utilisation de la ciclosporine dans l'allogreffe de CSH .....	26
II.3.4. Mécanismes de toxicité rénale.....	28
II.4. Intérêt du dosage .....	29
II.4.1. Quel dosage retenir ? .....	29
II.4.1.1. Taux résiduel et toxicité rénale.....	30
II.4.1.2. Taux résiduel et risque de GvH.....	30
II.4.1.3. Taux résiduel et risque de rejet .....	32
II.4.2. Quelles modalités de dosage ?.....	32
II.4.2.1. Mesure du taux résiduel deux heures après l'administration .....	32
II.4.2.2. Mesure de l'exposition par l'AUC .....	33
III. Objectifs .....	34
IV. Patients et Méthodes .....	35
IV.1. Patients .....	35
IV.2. Méthodes.....	35
IV.2.1. Protocole.....	35
IV.2.2. Analyses Statistiques .....	35
V. Résultats.....	37
V.1. Données descriptives .....	37
V.1.1. Description de la cohorte.....	37
V.1.2. Données de survie .....	39
V.1.2.1. Survie globale.....	39
V.1.2.2. Risque de rechute et de GvH.....	40
V.1.2.3. Survie en fonction de l'insuffisance rénale (AKI) .....	41
V.1.2.4. Probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale .....	42
V.1.3. Comparaison des taux résiduels en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale .....	43
V.1.4. Comparaison des AUC en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale .....	44
V.2. Données analytiques .....	45
V.2.1. Corrélation AUC et C0 .....	45
V.2.2. Variabilité intra-individuelle.....	46
V.2.3. Résultats modèle joint.....	46
V.2.3.1. Influence des co-variables sur le risque d'insuffisance rénale .....	46
V.2.3.2. Influence des co-variables sur le C0 et l'AUC .....	46
V.2.3.3. Influence du C0 et de l'AUC sur le risque d'insuffisance rénale .....	47

V.2.4. Détermination d'un seuil de C0 .....	47
V.2.5. Détermination d'un seuil d'AUC.....	48
VI. Discussion .....	49
Conclusion .....	51
Références bibliographiques .....	52
Annexes .....	59
Serment d'Hippocrate.....	61

## Table des illustrations

---

Figure I-1: Evolution du Nombre de greffes de CSH - Données de l'Agence de Biomédecine

Figure I-I-2 : Evolution de l'âge moyen des patients ayant reçu une allogreffe de CSH

Figure II-1 : Probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale, selon Parikh [8]

Figure II-2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine selon Barbarino [14]

Figure II-3 : Mécanismes de toxicité rénale de la ciclosporine, selon Naesens [41]

Figure V-1 : survie globale

Figure V-2 : Probabilité de survie sans rechute ni GvH grave (A), Incidence cumulée de GvH grave (B), Incidence cumulée de Rechute (C)

Figure V-3 : probabilité de survie en fonction insuffisance rénale ou non

Figure V-4 : probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale

Figure V-5 : Comparaison des taux résiduels en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale

Figure V-6 : Répartition du C0 de ciclosporine en fonction du grade d'insuffisance rénale

Figure V-7 : Comparaison des AUC en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale ou non

Figure V-8 : Répartition de l'AUC de ciclosporine en fonction du grade d'insuffisance rénale

Figure V-9 : Corrélation entre AUC et C0

Figure V-10 : Courbe ROC de détermination d'un seuil de C0

Figure V-11 : Courbe ROC de détermination d'un seuil d'AUC

## I. Introduction

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique fait partie des traitements permettant la guérison de nombreuses hémopathies malignes. Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2015, le nombre de greffes allogéniques de CSH (allogreffe) a augmenté de plus de 50% en quelques années, passant de 1252 procédures en 2006 à 1964 sur l'année 2015 (Figure I-1: Evolution du Nombre de greffes de CSH - Données de l'Agence de Biomédecine).

L'incidence des hémopathies malignes augmentant avec l'âge, comme par exemple la leucémie aigüe myéloïde avec une médiane d'âge de survenue d'environ 70 ans, la nécessité de développer les greffes de cellules souches hématopoïétiques chez les patients plus âgés est devenue un enjeu majeur.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de greffes autologues	2860	2951	2675	3047	3003	2766	3034	3118	3125	3151
Nombre de greffes allogéniques	1379	1472	1539	1656	1772	1721	1872	1966	1964	1958
dont greffes non apparentées	765	841	902	937	1023	1011	1090	1110	1043	1060
<b>Nombre total de greffes</b>	<b>4239</b>	<b>4423</b>	<b>4214</b>	<b>4703</b>	<b>4775</b>	<b>4487</b>	<b>4906</b>	<b>5084</b>	<b>5089</b>	<b>5109</b>

Figure I-1: Evolution du Nombre de greffes de CSH - Données de l'Agence de Biomédecine

Le développement de greffes de CSH allogéniques avec des conditionnements dits « atténués » ou « non myélo-ablatifs », en limitant leur toxicité, a permis d'élargir les indications et de proposer ce type de traitement à une population plus âgée ; en témoignent les données de l'Agence de Biomédecine. En effet, l'âge moyen au moment de la greffe augmente progressivement passant de 37 ans en 2006 à 45 ans en 2015 (Figure I-2).

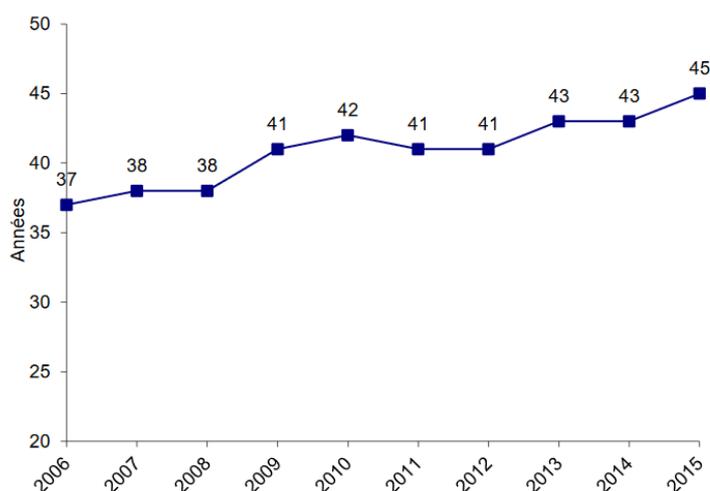


Figure I-2 : Evolution de l'âge moyen des patients ayant reçu une allogreffe de CSH

Cependant, la toxicité de ces allogreffes à conditionnements atténués reste non négligeable puisqu'elle varie de 6 à 38% selon les études [1], imposant une attention particulière chez des patients prédisposés de par leur âge ou d'éventuelles comorbidités associées. Cette toxicité et cette mortalité liées à la greffe sont dues principalement à la toxicité du conditionnement, à la maladie de greffon contre l'hôte (GvH), et aux traitements immunosuppresseurs par les complications infectieuses qui peuvent en découler.

L'optimisation de l'immunosuppression pour prévenir la survenue d'une réaction du greffon contre l'autre d'une part, et éviter les complications infectieuses d'autre part, permet de limiter la toxicité et la mortalité liées à la greffe. Cette immunosuppression, assurée en grande partie par l'utilisation des anti-calcineurines (Ciclosporine et Tacrolimus), représentent également un défi lié à leur toxicité rénale.

Dans ce contexte, le développement de techniques de monitoring pharmacologiques pour l'aide à la prescription semble être une option intéressante.

## II. Généralités

---

### II.1. Définitions générales concernant l'Allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement curatif de nombreuses hémopathies malignes ou non.

Cette procédure voit ses premiers essais dans les années 60, et s'est progressivement développée notamment dans les années 80 avec une amélioration croissante de son efficacité, tout en limitant sa toxicité.

L'allogreffe de CSH est une immunothérapie, en témoigne son effet antitumoral (effet greff versus leukemia) qui correspond à la destruction des cellules malignes par l'activité immunologique du greffon, souvent corrélé à son effet contre le receveur (maladie du greffon contre l'hôte ou GvH) qui se manifeste par des signes cliniques liées à des réactions immunologiques d'ordre aiguë ou chronique (GvH aiguë ou GvH chronique).

L'étape préliminaire de la procédure d'allogreffe de CSH correspond au conditionnement de greffe, traitement à base de chimiothérapie et de médicaments immunosuppresseurs, indispensable pour permettre la bonne prise de greffe par le receveur et éviter le rejet, phénomène actuellement rare. Les premiers conditionnements développés sont dits « myéloablatifs », et ont pour objectif une myélosuppression par chimiothérapie intensive dans le but d'avoir un effet antitumoral le plus profond possible en attendant l'effet immunologique du greffon. Cependant, ces conditionnements marqués par une toxicité importante, sont associés à une mortalité imputable à la procédure. Dans ce contexte, les conditionnements « atténués » ou « non-myéloablatifs » se sont développés. Ces conditionnements impliquent une toxicité moindre, mais un effet antitumoral initial moins profond et souvent une cohabitation des cellules du donneur et du receveur initialement (chimérisme mixte), pouvant être source de rechute.

Les sources du greffon sont de trois types ; la moelle osseuse (prélevée par aspiration médullaire), les cellules souches périphériques (prélevées par apherèse après stimulation de l'hématopoïèse) et le sang de cordon placentaire.

Dans le cas de greffons de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, les donneurs peuvent être apparentés. Ces donneurs peuvent être géno-identiques, correspondant aux frères et sœurs HLA compatibles 10/10, ou haplo-identiques correspondant aux parents, aux enfants ou aux frères et sœurs semi-compatibles. Toujours dans le cadre de don de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, les donneurs peuvent être non apparentés et recrutés sur le fichier international des donneurs de moelle. C'est ce que l'on appelle les greffes phéno-identiques 10/10 ou 9/10 (si présence d'un mismatch).

### II.2. Allogreffe et insuffisance rénale

#### II.2.1. Données épidémiologiques

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est fréquente en greffe de CSH allogénique.

Dans les greffes avec conditionnements myélo-ablatifs, elle avoisine les 70% en fonction des critères utilisés, parmi lesquelles on estime environ 35 à 40% de formes sévères définies par un doublement de la créatininémie [2–4].

Dans les conditionnements atténués, la survenue d'une insuffisance rénale peut atteindre 90% selon les séries mais les deux tiers correspondent à des formes modérées. Plus de 80% des épisodes d'insuffisance rénale aiguë surviennent dans les trois premiers mois suivant la greffe avec une médiane de survenue estimée à trente jours post-greffe [5–7].

### II.2.2. Etiologies

Les étiologies diffèrent selon le type de conditionnement utilisé. Dans les greffes à conditionnements myélo-ablatifs, les étiologies sont dominées par la toxicité du conditionnement lui-même via l'utilisation de cyclophosphamide à forte dose, l'utilisation du méthotrexate post-greffe en prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte, les sepsis, la prise concomitante de substances néphrotoxiques (Amphotéricine B, Vancomycine, ...) et la présence d'une maladie veino-occlusive du foie. Les microangiopathies thrombotiques et les syndromes de lyse tumorale font partie des étiologies rares.

Dans les cohortes de patients recevant des greffes à conditionnements atténués, les étiologies diffèrent avec principalement une toxicité des traitements immunosuppresseurs notamment les anti-calciéurines dont l'imputabilité peut atteindre 95% dans certaines cohortes ; cette étiologie représentant seulement 15% des séries publiées de patients recevant des conditionnements myélo-ablatifs [8–10].

### II.2.3. Impact pronostique

Le pronostic est directement impacté par cette insuffisance d'organe avec des survies diminuées associées à la profondeur de l'insuffisance rénale [8] (Figure II-1). Effectivement, la mortalité des patients nécessitant un traitement de suppléance par hémodialyse peut atteindre 80% à 3 mois [11].

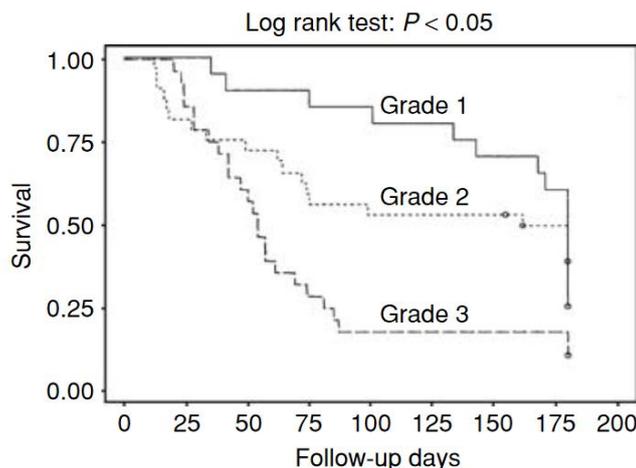


Figure II-1 : Probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale, selon Parikh [8]

Cela en fait donc un problème majeur qu'il faut prévenir, diagnostiquer et traiter le plus précocement possible.

Au-delà de trois mois après la greffe, il existe peu de données dans la littérature évaluant le pronostic rénal des patients ayant besoin de maintenir un traitement par anti-calcineurines à dose optimale pour le contrôle d'une maladie du greffon contre l'hôte résolue ou évolutive. Il semblerait selon une publication que la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte impliquant le maintien d'une immunosuppression soit associée à la présence d'anomalies du sédiment urinaire à type d'albuminurie ou de protéinurie significative, évaluées à 64% et 15% respectivement à cent jours après la greffe. Cette même publication estime que ces anomalies du sédiment urinaire augmenteraient le risque par six de développer une insuffisance rénale chronique [12].

Enfin, une étude publiée en 2009 a évalué le pronostic des patients présentant une insuffisance rénale chronique avant la procédure de greffe à conditionnement atténué. Cela ne semble pas avoir d'incidence sur la survie globale et la mortalité liée à la greffe, mais l'incidence de l'insuffisance rénale dans chaque groupe après la greffe n'a pas été évaluée [13].

## **II.3. La ciclosporine dans la greffe de CSH**

### **II.3.1. Métabolisme de la ciclosporine**

Les données de la littérature sur le métabolisme de la ciclosporine rendent compte de l'intérêt d'une prise en charge individuelle et de la nécessité des dosages pharmacologiques.

Une revue réalisée par Barbarino reprend l'ensemble des enzymes intervenant dans ce métabolisme ainsi que leur polymorphisme génétique et les différences interindividuelles qui peuvent en découler [14].

La biodisponibilité de la ciclosporine par voie orale est d'environ 25%. La ciclosporine est lipophile, et donc directement absorbée par les cellules intestinales. L'absorption digestive de la ciclosporine peut être altérée chez les patients présentant des troubles digestifs à type de mucite ou de GvH digestive. Cela a été démontré par une étude ayant réalisé des dosages sanguins après prise médicamenteuse, qui s'avéraient être plus faibles lorsque les patients souffraient d'une toxicité digestive [15]. Ces données concordent avec celles publiées par une équipe américaine en 2000 [16] mettant en évidence des différences d'exposition à la ciclosporine par voie orale lorsque les patients présentaient ou non des troubles digestifs liés à la présence d'une GvH digestive ou liés à la présence d'une mucite d'origine toxique. Cependant, les effectifs sont restreints et les différences ne sont pas significatives sur le plan statistique. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées (atteinte de la barrière intestinale, altération des mécanismes de transports). En effet, des transporteurs transmembranaires comme la glycoprotéine-P présents sur le pôle apical des cellules intestinales jouent un rôle d'efflux du cytoplasme vers l'extérieur de la cellule, en partie à l'origine des variabilités interindividuelles, et l'altération de leur fonctionnalité peut accentuer ce phénomène [17].

Une fois absorbée, la ciclosporine est métabolisée principalement par le foie, en 25 métabolites différents dont l'activité immunosuppressive varie en fonction des études. Il s'agit principalement les métabolites AM1 et AM9 par hydroxylation et AM4N par N-méthylation, par des isoenzymes comme le cytochrome P450. Le polymorphisme génétique de ces cytochromes intervient dans le métabolisme de la molécule et les patients présentent donc, à dose constante, des concentrations sanguines différentes ou inversement. On peut citer en exemple une cohorte japonaise publiée en 2011 [18], qui a mis en évidence chez des

patients recevant les mêmes conditionnements et les même prophylaxies, des profils (posologie/dosages sanguins) différents en fonction du polymorphisme génétique de ce cytochrome. Il est intéressant de remarquer que ce polymorphisme n'intervient pas sur le risque de survenue d'une insuffisance rénale ou de risque de GvH dans cette cohorte. Ces résultats ont été confirmés sur une cohorte de patients plus hétérogène qui émet l'hypothèse d'une différence de toxicité liée à la greffe en fonction du polymorphisme [19].

Par ailleurs, il semble que l'âge soit également un facteur intervenant dans les différences interindividuelles de l'absorption digestive de ciclosporine [20], avec une clairance de la molécule d'autant moins importante que l'âge avance [21].

D'autres paramètres ont été étudiés, avec comme exemple une étude publiée en 2015 sur une cohorte rétrospective qui a mis en évidence l'influence du poids des patient sur la clairance de la ciclosporine [22][23]. D'autres études soulèvent l'intérêt de l'hématocrite et de l'albumine [24]. Certains auteurs proposent d'ailleurs des modèles personnalisés pour chaque patient en fonction du poids, du taux de triglycérides, du temps de traitement, de l'administration concomitante d'un traitement antifongique et de l'hématocrite par exemple.

Cependant, une étude néerlandaise sur une cohorte pédiatrique, outre le fait que cette étude est en faveur d'un monitoring pharmacologique par l'AUC par rapport au taux résiduel, n'a montré aucun lien entre le dosage de l'AUC et des paramètres comme le poids, l'âge, ou la clairance de la créatinine [25].

Enfin, l'adjonction d'autres immunosuppresseurs dont le mycophénolate mofétil interviendrait sur la biodisponibilité de la ciclosporine, avec pour illustration une étude sur une cohorte pédiatrique publiée en 2003 [26], qui en a mis en évidence une différence de dosage de ciclosporine chez les patients recevant ou non du MMF. Cependant, la cohorte était restreinte puisqu'elle comportait 33 patients. Il est à noter également que les patients qui recevaient du MMF recevaient également une corticothérapie.

L'élimination quant à elle est principalement biliaire, avec une partie d'élimination rénale négligeable (moins de 3%).

### **II.3.2. Modalités de l'effet immunosuppresseur**

La ciclosporine exerce son effet immunosuppresseur principal en inhibant la synthèse d'Interleukine 2, protéine indispensable pour la prolifération lymphocytaire, via plusieurs mécanismes [14] :

- Elle inhibe l'activité des calcineurines, protéines cytoplasmiques. Les calcineurines activent à l'état physiologique un facteur de transcription NFAT (nuclear factor of activated T cells), à l'origine de la production d'interleukine 2, en s'associant avec d'autres facteurs de transcription de la famille AP-1 (activator protein-1). Les calcineurines activent également des facteurs de transcription de la famille Nf-κB (nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells) intervenant dans la production d'interleukine 2 également.
- La ciclosporine inhibe également la voie d'activation des MAP kinase (mitogen activated protein kinase), à l'origine d'une inhibition des facteurs de transcription de la famille AP-1.
- Enfin, elle favorise la production de TGF-β, dont le mécanisme n'est pas bien décrit actuellement, à l'origine d'une inhibition de la voie de prolifération dépendante de l'interleukine 2 des lymphocytes T.

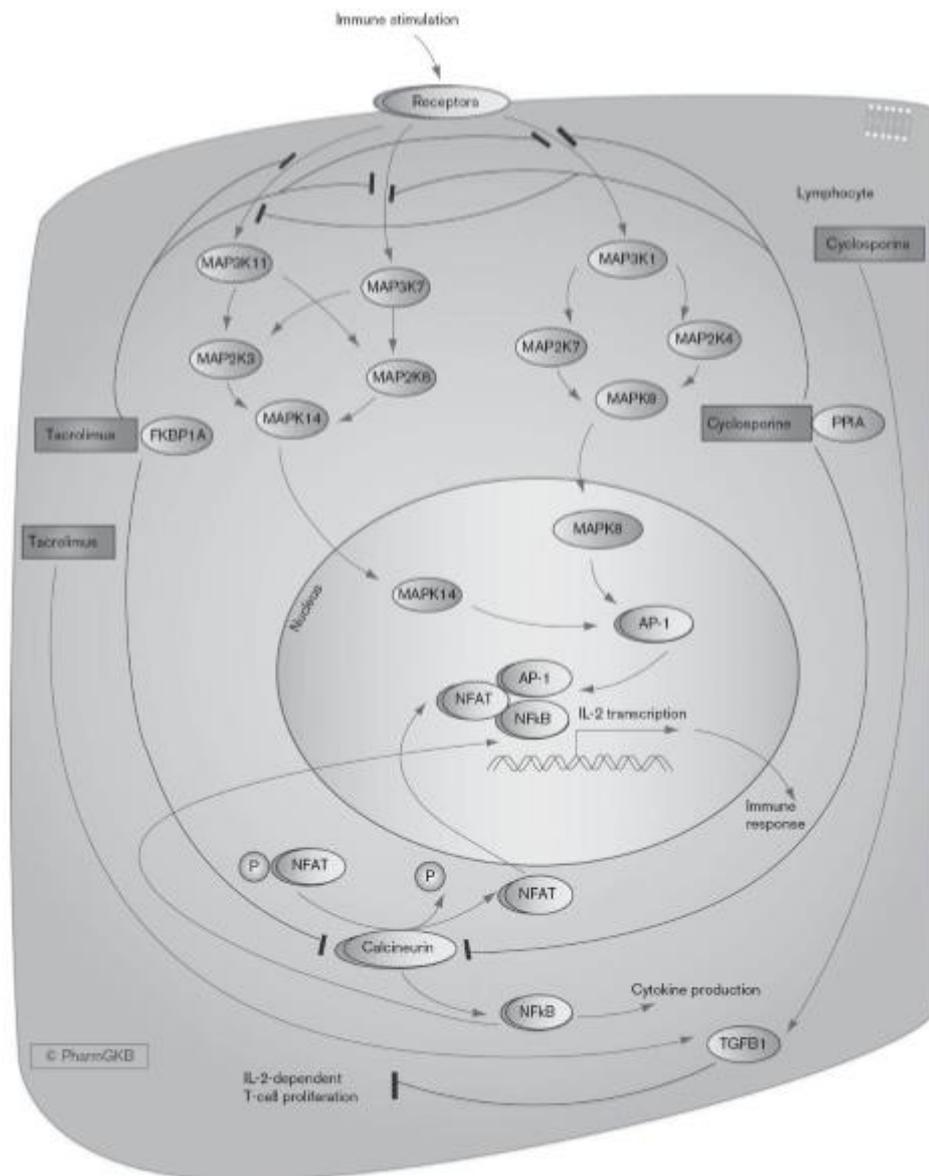


Figure II-2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine selon Barbarino [14]

La ciclosporine interviendrait également dans l'inhibition de la fonction présentatrice d'antigènes des monocytes/macrophages [27] mais cette fonctionnalité semble moins bien décrite. Enfin, les activités de la ciclosporine précédemment décrites seraient proportionnelles, si l'on en croit certaines publications, aux dosages sanguins et intratissulaires [28].

### II.3.3. Utilisation de la ciclosporine dans l'allogreffe de CSH

La ciclosporine est une molécule largement utilisée actuellement pour induire une immunosuppression dans le domaine de la greffe de CSH. La plupart des schémas d'immunosuppressions européens comportent, entre autres, l'administration de ciclosporine quel que soit la pathologie initiale, le type de greffon ou le type de conditionnement utilisé.

Classiquement, dans les conditionnements myélo-ablatifs, la ciclosporine est associée au méthotrexate en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte. Dans les conditionnements atténués, la ciclosporine est associée au mycophénolate mofétil.

Les premières études démontrant son efficacité dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques datent des années 80 [29], et son utilisation s'est développée en complément d'autres traitements immunosuppresseurs.

Rapidement, la ciclosporine a été associée au méthotrexate en prophylaxie de la GvH après la publication d'une étude évaluant de façon randomisée leur association dans des greffes de CSH après conditionnements myélo-ablatifs. En effet, l'association des deux molécules permet de diminuer le risque de GvH aiguë, au prix cependant d'une toxicité plus importante [30].

Lors du développement des greffes de CSH à conditionnements atténués, la ciclosporine a été associée au mycophénolate mofétil (MMF) permettant une diminution de la toxicité [31,32].

L'association de la ciclosporine au MMF s'est ensuite développée dans les greffes de CSH à conditionnements myélo-ablatifs avec la parution en 2004 d'une étude américaine ayant randomisé prospectivement deux stratégies de prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte, à savoir, la ciclosporine associée à du méthotrexate ou à du MMF. Sur cette étude comportant seulement 40 patients, l'utilisation du MMF en complément de la ciclosporine semblait plus intéressante du fait d'une toxicité inférieure notamment sur les muqueuses, et d'une sortie d'aplasie plus précoce, et ceci a priori sans augmentation du risque de rechute ni de majoration du risque infectieux [33]. Ces données ont été confirmées par des données rétrospectives publiées en 2010 [34] et 2015 [35], à la différence qu'il semblait y avoir un risque plus important de GvH aiguë grave (grade III et IV de la classification de Glucksberg, Annexe 1) dans le groupe recevant du MMF dans l'étude de 2015. Enfin, une revue publiée en 2014 a confirmé les données sur la diminution de la toxicité quel que soit le type de conditionnement, sans pouvoir conclure sur le risque de rechute et la survie globale, en prenant en compte les données de la littérature actuelle [36].

L'utilisation du tacrolimus, autre traitement immunosuppresseur de la classe des anti-calcineurines, a été comparée à la ciclosporine dans de nombreuses études. Les premières données datent des années 2000, comme exemple celles d'une équipe japonaise sur une cohorte de 130 patients [37]. Celles-ci mettaient en évidence un taux de GvH aiguë plus important dans le groupe ciclosporine (48% vs 17.5%), sans effet sur le risque de rechute, sauf dans le sous-groupe d'allogreffe géno-identique (30.9% vs 3.6%). Cependant, il faut noter l'absence d'utilisation de sérum anti-lymphocytaire pour la prophylaxie de la GvH dans cette étude, et l'absence d'homogénéité dans le groupe des patients recevant de la ciclosporine concernant la posologie à utiliser et les objectifs pharmacologiques. Une autre étude de phase III publiée la même année par une équipe américaine sur une cohorte de 180 patients bénéficiant d'allogreffes phéno-identiques 10/10 ou 9/10 avec conditionnements myélo-ablatifs a émis des résultats en faveur des mêmes conclusions avec un risque de GvH aiguë plus important dans le groupe ciclosporine (56% vs 74%) [38]. Ces données étaient en phase avec des résultats préliminaires prospectifs publiés deux ans avant avec un risque de GvH aiguë moins important dans le groupe tacrolimus mais sans différence concernant le risque de GvH grave grade III-IV [39]. Cependant, aucune de ces trois études n'a mis en évidence de différence entre les deux stratégies concernant la survie globale. Enfin, ces données sont contredites par une étude américaine publiée en 2011 qui sur une cohorte

rétrospective de 456 patients ayant bénéficié d'allogreffe géno-identique ou phéno-identique avec des greffons de cellules souches périphériques après conditionnements myélo-ablatifs sans sérum anti-lymphocytaire. En effet, ils n'observent aucune différence dans leur cohorte que ce soit sur le risque de GvH aigüe ou chronique, ou sur le risque de rechute et de toxicité liée à la greffe [40].

Actuellement, le débat reste ouvert sur cette question. En effet, les données sont difficilement interprétables puisque les habitudes de chaque centre diffèrent sur le mode d'administration de la ciclosporine, et les objectifs pharmacologiques à atteindre. Cependant, la ciclosporine est actuellement utilisée comme anti-calcineurine de référence dans la plupart des centres européens.

Par ailleurs, l'association de la ciclosporine au MMF en prophylaxie de la GvH versus la ciclosporine seule dans les conditionnements de greffe est actuellement étudiée dans le protocole national français de prise en charge des leucémies aigües myéloïdes (Protocole BIG).

### **II.3.4. Mécanismes de toxicité rénale**

La ciclosporine est à l'origine d'une toxicité rénale aigüe par plusieurs mécanismes physiopathologiques plus ou moins bien décrits (Figure II-3) :

- Mécanisme vasculaire lié à la vasoconstriction de l'artériole afférente, secondaire à la sécrétion de protéines vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane, ...), à l'activation de système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, à l'activation du système nerveux sympathique, et à une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices.
- Mécanisme de toxicité tubulaire directe par vacuolisation des cellules rénales tubulaires en lien avec une prolifération du réticulum endoplasmique et du lysosome.
- Mécanisme de toxicité endothéliale à l'origine d'une hyperagrégabilité plaquettaire et l'apparition de lésions de microangiopathie thrombotique.

Les lésions de toxicité chronique sont principalement en lien avec le maintien d'une vasoconstriction artériolaire, à l'origine de la formation de hyalinose artériolaire. Ces lésions de hyalinose vont engendrer une ischémie chronique rénale à l'origine d'une altération glomérulaire par la formation de glomérulosclérose, et d'une altération tubulaire par l'apparition des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie cellulaire. Ces lésions de fibrose interstitielles sont majorées par la présence de TGF- $\beta$ , à l'origine d'une augmentation de production de matrice extracellulaire d'une part, et par la présence de radicaux libres d'autre part.

En dehors de la toxicité précédemment décrite, la ciclosporine intervient de façon complexe dans la fonctionnalité rénale et notamment par altération des transporteurs tubulaires. L'interférence fonctionnelle avec ces transporteurs sont à l'origine de troubles métaboliques comme l'hyperkaliémie, l'hypomagnésémie, l'acidose métabolique ou des phénomènes de résistance à l'aldostérone.

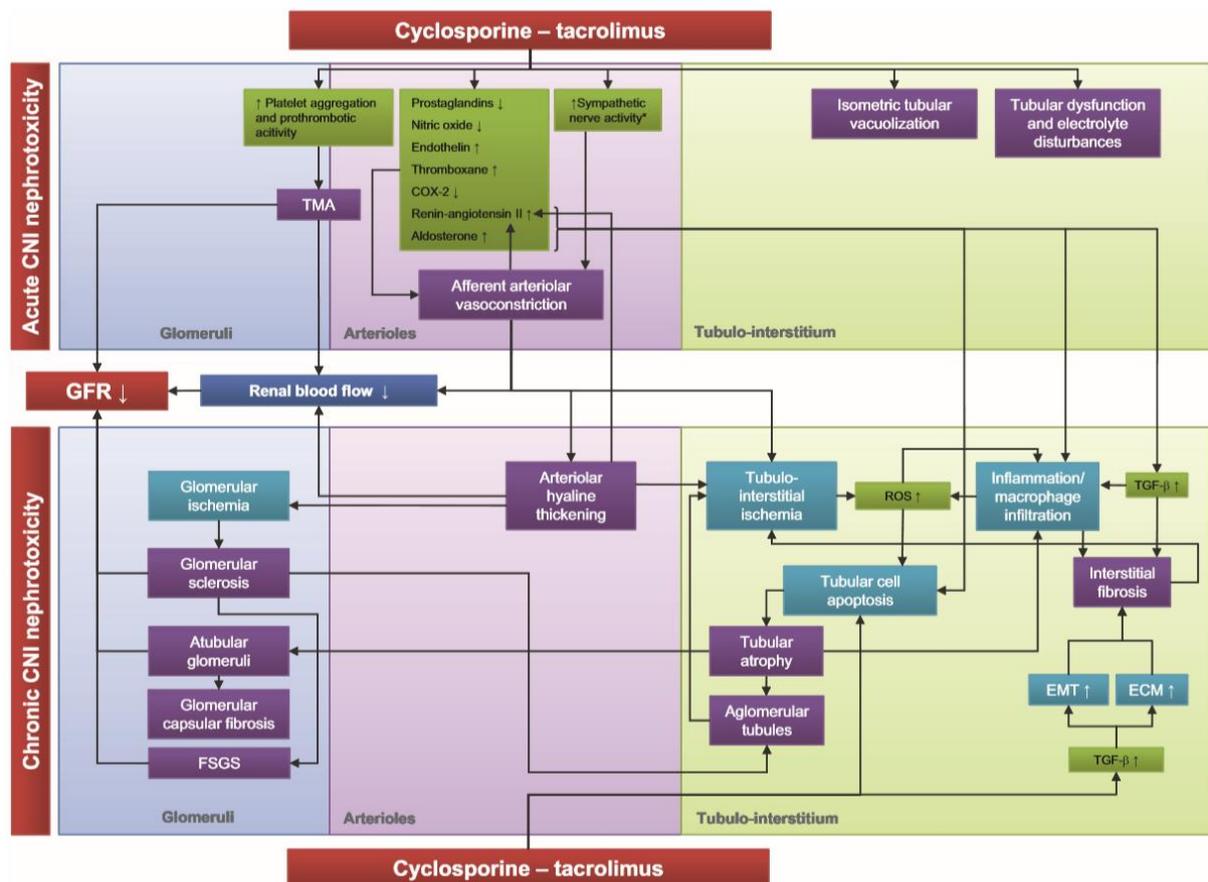


Figure II-3 : Mécanismes de toxicité rénale de la ciclosporine, selon Naesens [41]

## II.4. Intérêt du dosage

### II.4.1. Quel dosage retenir ?

Actuellement, les objectifs de taux résiduels de ciclosporine d'après les recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) se situent entre 150 et 400 ng/mL [42, 43]. Ces objectifs ont pour but d'avoir un maximum d'efficacité dans la prévention de la GvH aigüe en limitant la toxicité. Cependant, ces objectifs de taux résiduel ne tiennent pas compte du type de population, du type d'hémopathie et de son statut, ou encore du type de conditionnement.

Les objectifs pharmacologiques, pas la mesure du taux sanguin de ciclosporine, sont actuellement basés sur la mesure du taux résiduel. Celui-ci correspond à la concentration sanguine de ciclosporine mesurée juste avant la prise d'une nouvelle dose thérapeutique par le patient, sur des intervalles classiques de 12h et à heure fixe. L'intervalle recommandé de taux résiduel par la SFGM-TC est donné à titre indicatif, puisque la tolérance rénale sera un des paramètres les plus importants à prendre en compte pour l'adaptation posologique, et les habitudes de chaque centre diffèrent. Par ailleurs, on peut citer comme autres éléments à prendre en compte l'âge du patient, les antécédents cardiovasculaires, le statut de la maladie, l'agressivité potentielle de l'hémopathie, ou une immunodépression associée par exemple.

En fonction des protocoles utilisés et de l'intensité du conditionnement, la ciclosporine peut être administrée soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La voie intraveineuse peut consister en une administration continue sur 24h ou des infusions sur quelques heures deux fois par jour. Des études ont soulevé l'importance du mode d'administration ou d'infusion pour prévenir la GvH [44]. A l'inverse, une série publiée en 2006 par Hendriks [45] sur une cohorte de patients avec une médiane d'âge de 45 ans, ne montre pas de différence de survenue d'insuffisance rénale entre une infusion continue de ciclosporine ou sur 2h, avec une concentration cible à 2h dans le bras discontinu de 800 µg/L.

#### **II.4.1.1. Taux résiduel et toxicité rénale**

Concernant la toxicité rénale de la ciclosporine en fonction des taux résiduels, les études sont nombreuses dans la littérature, avec une association habituellement croissante entre la concentration sanguine en ciclosporine et le risque de survenue de l'insuffisance rénale chez un même patient ou dans une cohorte de patients. Cependant, il n'y a pas de seuil réellement défini à partir duquel le risque d'insuffisance rénale est associé compte-tenu de l'hétérogénéité des populations décrites dans les études publiées.

On peut citer comme exemple une étude italienne [46], objectivant le fait que des concentrations élevées soit de taux résiduel, soit deux heures après la prise médicamenteuse étaient associées à une majoration du taux de créatinine sanguin. Ils ont pris dans leur étude des seuils de 150 et de 740 ng/mL respectivement, au-delà desquels ils retrouvaient une différence statistiquement significative sur le taux de créatinine sanguin. Il s'agissait d'une cohorte de patients greffés cardiaque dont la médiane d'âge était d'environ cinquante ans. Cependant, ces limites de dosages sont établies de façons arbitraires, et ne sont pas forcément transposables à d'autres types de population pour des indications différentes.

En greffe de moelle, ce phénomène est également bien décrit depuis longtemps, en témoigne une étude de Kennedy publiée en 1985 [47] qui a mis en évidence rétrospectivement une association entre des intervalles de taux résiduels croissants de ciclosporine et la survenue d'une insuffisance rénale.

#### **II.4.1.2. Taux résiduel et risque de GvH**

L'importance d'une immunosuppression rapidement efficace en post-allogreffe en prévention du risque de GvH est quelque chose de bien démontré à travers de nombreuses études.

Les premières études à ce sujet datent des années 80 [48] [49]. Cependant, une fois encore, plusieurs seuils sont retenus selon les études publiées au-dessous duquel le risque de GvH est plus important. Etablir un seuil prédéfini semble compliqué au regard de l'ensemble des données de la littérature. De plus, de nombreux paramètres entrent en compte, comme la voie d'administration par exemple.

En 2000, on peut citer une série pédiatrique italienne de 60 patients, qui étaient randomisés pour une posologie de ciclosporine à 1 mg/kg/j versus 3 mg/kg/j par voie intraveineuse avant un relais per os avec la même posologie. Le nombre de GvH dans le groupe moins dosé était de 57% contre 38% dans l'autre groupe même si les résultats sont statistiquement non significatifs [50].

Une étude lyonnaise [51] publiée en 2003 a mis en évidence dans une cohorte pédiatrique de 87 allogreffes géno ou phéno-identiques pour des hémopathies malignes ou non, un risque plus important de GvH aigüe grade III-IV lorsque le taux médian de ciclosporine la semaine suivant la greffe était inférieur à 85 ng/mL.

Une étude japonaise [52] publiée en 2006, sur une cohorte de 171 patients ayant bénéficié de greffes géno-identiques, va également dans ce sens pour prévenir le risque de GvH. Les patients qui avaient un taux résiduel supérieur à 300 ng/mL avaient un risque de GvH inférieur que les patients avec un taux résiduel inférieur à 200 ng/mL à 3 semaines post-greffe (20% vs 44%) dans le cadre d'une prophylaxie par Ciclosporine administrée par voie veineuse continue et méthotrexate.

Une autre étude rétrospective publiée en 2007 [53] a mis en évidence un risque de développer une GvH aigüe grade II-IV plus faible avec un hazard ration à 0.994 par augmentation de 1 ng/mL de dosage sanguin de ciclosporine réalisé cinq heures après une perfusion de trois heures bi-quotidienne.

Une autre étude publiée en 2007 confirme la relation entre le taux de ciclosporine sur les semaines qui entourent la greffe et le risque de GvH, avec un risque diminué à mesure que le taux résiduel augmente [54].

Une étude japonaise [55] publiée en 2008 a prouvé, chez des patients recevant de la ciclosporine par voie intraveineuse sur 24h, que le risque de GvH était diminué si l'objectif de taux résiduel était supérieur. En effet les patients qui avaient un objectif à 500 ng/mL avaient moins de GvH II-IV que les patients avec un objectif à 300 ng/mL (27% vs 52%,  $p < 0.05$ ). Il n'y a cependant pas de données sur la toxicité.

Une autre étude monocentrique française publiée par Malard [56] en 2010, a montré dans une cohorte de 85 allogreffes géno et phéno-identiques après conditionnement myélo-ablatifs et atténués, que les patients avec un taux de ciclosporine inférieur 350 ng/mL à la première semaine avaient un risque plus important de développer une GvH de grade II-IV (36% vs 12%).

Enfin, en 2012, Ram [57] confirme la relation entre le taux de ciclosporine et le risque de GvH aigüe grade II-IV dans le sous-groupe de patients ayant reçu une greffe à conditionnement atténué (géno et phéno). A noter l'absence de toxicité rénale observée chez les patients ayant un taux de ciclosporine plus élevé, chez des patients recevant une posologie de 3 mg/kg/J en deux injections quotidiennes d'une heure.

Pour contrebalancer les résultats exposés précédemment, on peut citer une étude suédoise publiée en 2007 [58] mettant en évidence l'absence de lien entre le taux résiduel mesuré à 2h et le risque de GvH. Cependant, il s'agit dans cette étude d'une cohorte très hétérogène dans le type de conditionnement et la prophylaxie de la GvH (posologie et objectifs de taux résiduels), pour laquelle il est donc difficile de retenir les conclusions.

Enfin, la date d'initiation du traitement immunosuppresseur semble également jouer un rôle dans la survenue d'une GvH. Dans ce sens, une étude israélienne publiée en 2012 a mis en évidence un risque de GvH aigüe grade III-IV plus élevé dans les cent premiers jours suivant la greffe si le traitement par ciclosporine est débuté un jour avant la greffe par rapport à quatre jours avant la greffe [59], sans qu'il n'y ait pour autant d'impact sur la mortalité globale.

L'association au MMF est également à prendre en compte car particulièrement utilisée dans les allogreffes à conditionnements atténués en prophylaxie de la GvH. Une étude de 2007 a montré une très grande hétérogénéité intra et interindividuelle sur la biodisponibilité du MMF notamment en prise per os [60]. La même équipe a mis en évidence une baisse significative du risque de GvH au-delà du seuil de 150 ng\*h/mL d'aire sous la courbe(AUC) entre 0 et 6h après la prise [61].

#### **II.4.1.3. Taux résiduel et risque de rejet**

Le rejet du greffon peut arriver dans 3 à 9% des cas en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [62]. Les causes restent souvent méconnues, même si quelques facteurs de risque ont été identifiés comme les incompatibilités HLA, les incompatibilités ABO ou le type de conditionnement. Il existe peu de données dans la littérature concernant la question du risque de rejet et du taux de ciclosporine, compte-tenu de sa rareté.

Une étude suisse [63] a émis l'idée d'un lien de causalité entre l'importance de l'immunosuppression caractérisée par un taux résiduel de ciclosporine élevé et le risque de rejet. Ils ont effectivement montré l'intérêt d'un dosage médian sur les 28 jours suivant la greffe dans une cohorte de greffe à conditionnements non-myéloablatifs. En effet, ils ont montré un pourcentage de rejet croissant avec le taux de ciclosporine médian, jusqu'à 50% avec un taux résiduel médian de ciclosporine supérieur à 600 ng/mL dans une cohorte de 77 patients avec un taux de rejet conséquent d'environ 20% à trois mois.

#### **II.4.2. Quelles modalités de dosage ?**

La mesure de l'exposition d'un patient à la ciclosporine est une question primordiale, et qui suppose un lien avec l'efficacité et la toxicité. La multiplication des mesures de concentrations sanguine permet d'affiner cette exposition, mais reste difficile à réaliser en pratique. Plusieurs modalités ont été étudiées pour appréhender cette problématique.

Effectivement, la manière de doser la ciclosporine pour juger de l'efficacité et de la toxicité reste débattue. La littérature ne répond pas clairement à la question, mais ceci est dû à une grande hétérogénéité dans la méthode d'administration que ce soit la prise per os ou intraveineuse et les durées d'infusion différentes selon les centres pour l'administration intraveineuse.

##### **II.4.2.1. Mesure du taux résiduel deux heures après l'administration**

La mesure du taux sanguin de la ciclosporine deux heures après la prise médicamenteuse est une méthode qui a été analysée par de nombreuses études avec des conclusions discordantes.

Une Etude de Yasemin Isik Balci [64] publiée en 2011 sur une cohorte pédiatrique de 28 individus a montré une association entre le dosage de ciclosporine à la deuxième heure et le taux de créatininémie. En effet, il a été mis en évidence une association croissante entre la créatininémie et le dosage de ciclosporinémie.

En 2007, une étude suédoise a également montré que le pic de ciclosporinémie après la prise se situait à 1.8 heure. Ils ont constaté également que le rapport entre le taux deux heures après la prise et le taux résiduel (C2/C0) était plus important chez leurs patients pédiatriques que dans leur population adulte de façon significative (4.7 vs 3.1). Cette donnée met en lumière la question de la clairance différente de la molécule en fonction des types de

populations et notamment l'importance de l'âge des patients dans le métabolisme de la ciclosporine, comme décrit précédemment [58].

Une étude publiée en 2012 par Kong [65] donne des arguments statistiques pour affirmer le fait que le dosage réalisé à 2h après la prise est plus représentatif de l'aire sous la courbe par rapport au taux résiduel dans une cohorte de patients de 46 ans de médiane. Elle confirme les données publiées en 2009 sur une cohorte pédiatrique, qui montrait effectivement que le dosage à 2h était plus prédictif de la valeur de l'AUC par rapport au taux résiduel [66].

Cependant, ce qui marque l'analyse de l'ensemble de ces études est l'importance de la variabilité interindividuelle concernant cette stratégie de dosage, et expliquant probablement en grande partie l'absence de données publiées, ou de recommandations concernant les objectifs de concentration à deux heures, et le lien avec l'efficacité et la toxicité.

#### **II.4.2.2. Mesure de l'exposition par l'AUC**

La mesure de l'AUC est la méthode actuellement la plus précise pour appréhender l'exposition du patient à la ciclosporine. Cependant, son utilisation reste limitée puisque qu'il est techniquement impossible de mesurer en continu la ciclosporinémie chez un patient donné. De plus, des dosages itératifs ne sont pas réalisables en routine car non compatibles avec une prise en charge ambulatoire d'une part, et trop invasifs pour des patients hospitalisés.

Cependant, des modèles pharmacologiques ont été élaborés permettant la mesure d'une AUC en limitant le nombre de prélèvements, avec la réalisation de trois mesures notamment. De nombreuses études ont souligné la pertinence de cette méthode et ont validé son utilisation en routine.

La première étude publiée à ce sujet en greffe de CSH est une étude néerlandaise [67], concernant 20 patients adultes bénéficiant d'une allogreffe phéno-identique avec conditionnements non-myéloablatifs. Ils proposent le calcul d'une AUC à partir du dosage de trois points par méthode bayésienne, que ce soit pour des prises intraveineuses ou orales. A noter la présence d'une prophylaxie antifongique par azolés chez ces patients.

Une étude canadienne publiée en 2013 par Dupuis [68] proposait également de réaliser une mesure d'AUC à partir de trois points pour refléter l'AUC de ciclosporine sur 12h dans une population d'allogreffe pédiatrique qui recevait la ciclosporine par voie intraveineuse par infusion de 2h deux fois par jour pour allogreffe de CSH.

Enfin, une étude réalisée par Hadjibabaie en 2011 [70] a validé l'utilisation d'un modèle mathématique pour le dosage en trois points réalisés dans les quatre heures suivant la prise médicamenteuse de Ciclosporine par voie orale biquotidienne. Ces données ont été confirmées par une étude française publiée en 2014 chez des patients adultes recevant la ciclosporine per os dans un contexte de greffe de CSH [69].

### III. Objectifs

---

Comme décrit précédemment, l'extension des indications et des populations pouvant bénéficier d'une greffe de CSH a nécessité de diminuer la morbi-mortalité liée à la procédure. La survenue d'une insuffisance rénale ayant un impact sur le pronostic global des patients, et étant liée pour la plupart du temps à la toxicité de la ciclosporine dans les greffes à conditionnement atténué, il semble nécessaire de pouvoir monitorer précisément son utilisation.

L'objectif principal de cette étude était de définir un seuil d'AUC de ciclosporine au-delà duquel les patients sont à risque de développer une insuffisance rénale aigüe après une greffe de CSH à conditionnement atténué. L'hypothèse de départ était celle d'une meilleure évaluation de l'exposition d'un patient donnée à la ciclosporine par la mesure de l'AUC, comparativement au taux résiduel (C0).

Nous avons réalisé ce travail en plusieurs étapes.

L'objectif initial était de valider les données descriptives de notre cohorte par rapport aux données épidémiologiques précédemment décrites concernant l'incidence, les étiologies et les conséquences de la survenue d'une insuffisance rénale.

Ensuite, le but était d'évaluer la corrélation entre l'AUC et le C0, ainsi que la variabilité intra-individuelle, dans l'hypothèse d'une mauvaise corrélation et d'une grande variabilité intra-individuelle du C0 par rapport à l'AUC, renforçant l'idée de l'utilisation de l'AUC comme monitoring pharmacologique de la ciclosporine.

L'étape suivante a consisté à évaluer le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigüe en fonction de l'AUC et du C0 de ciclosporine

Enfin, l'étape finale a été de déterminer un seuil d'AUC au-delà duquel les patients avaient un risque de survenue d'une insuffisance rénale, avec le meilleur rapport sensibilité/spécificité.

## IV. Patients et Méthodes

---

### IV.1. Patients

Nous avons sélectionné rétrospectivement l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement atténué au CHU de Limoges sur une période allant de juin 2009 à décembre 2015, quel que soit le type d'hémopathie et le stade de la maladie au moment de la greffe.

### IV.2. Méthodes

#### IV.2.1. Protocole

Les patients ont reçu un conditionnement atténué de type « FB2 » comprenant de la Fludarabine à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup>/jour de J-6 à J-2 avant la greffe, et du Busulfan à la dose de 3.2 mg/kg/jour (en fonction du poids idéal ajusté) de J-4 à J-3, J0 étant le jour de la greffe.

La prophylaxie de la GvH consistait en l'injection de sérum anti-lymphocytaire à la dose de 2.5 mg/kg à J-2 et J-1 et la prise de Ciclosporine per os à la dose de 6 mg/kg divisée en deux prises quotidiennes de dose équivalente. Pour les greffes phéno-identiques, les patients recevaient en plus du MMF per os à la dose d'un gramme trois fois par jour pendant 1 mois avec une décroissance rapide sur dix à quinze jours. Tous les patients ont reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP) avec un objectif de richesse à 4x10<sup>6</sup> CD34/kg.

Les patients bénéficiaient de dosages du taux résiduel de ciclosporine de façon bi-hebdomadaire pendant deux mois et de façon hebdomadaire pendant le troisième mois avec surveillance concomitante de la fonction rénale par dosage de la créatininémie toutes les 48 heures le premier mois. L'objectif de taux résiduel suivait les recommandations de la SFGM-TC soit un objectif entre 150 et 400 ng/mL avec une adaptation de la posologie en cas de surdosage défini par un taux de ciclosporinémie supérieur à 400 ng/mL, ou en cas de mauvaise tolérance rénale. Les patients bénéficiaient également d'une mesure de l'AUC de ciclosporine à J1, J14 et J28.

Le degré d'insuffisance rénale était établi en grades selon la classification suivante : grade 0 pour l'absence d'insuffisance rénale ou une diminution de moins de 25% du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'état basal au début du conditionnement de greffe, grade 1 pour une diminution supérieure à 25% mais inférieure à 50% du débit de filtration glomérulaire, grade 2 pour une diminution de plus de 50% du débit de filtration glomérulaire et grade 3 pour les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë de grade 2 nécessitant un traitement de suppléance par hémodialyse. L'ensemble des traitements néphrotoxiques a été répertorié pour les patients ayant présenté une insuffisance rénale. Les complications virales et la présence d'une réaction du greffon contre l'hôte ont également été recueillies pour l'ensemble des patients.

#### IV.2.2. Analyses Statistiques

Pour la partie concernant les données descriptives, les valeurs continues ont été présentées sous la forme médiane [min-max] et les variables catégorielles sous la forme de pourcentages.

Des courbes de survie ont été construites par la méthode de Kaplan Meier. Lorsque la survie de différents groupes a été comparée, un test du log rank a été réalisé.

Des boxplot ont été construits pour représenter les variables d'exposition (C0 ou AUC) en fonction des grades d'insuffisance rénale. Les groupes ont été comparés par des tests de Mann Whitney (2 groupes à comparer) ou de Kruskal Wallis (plus de 2 groupes à comparer).

Pour la partie analytique, la corrélation entre l'AUC et le C0 a été objectivée par le calcul du coefficient de détermination (correspondant au pourcentage de variabilité de l'AUC expliqué par le C0) à chaque période, et globalement sur la période étudiée.

La variabilité inter-visite a été estimée par le calcul de la moyenne du coefficient de variation des patients. Le coefficient de variation de chaque patient correspond au rapport des déviations standards par la moyenne des données. Cette variabilité a été reportée sous la forme de coefficient de variation pour le C0 et l'AUC.

Un modèle joint a été construit pour étudier l'influence des facteurs d'exposition sur le risque de survenue d'une insuffisance rénale.

Ce modèle joint se construit en trois étapes. Premièrement, on réalise une modélisation longitudinale du marqueur dans le temps, ici les dosages de ciclosporine. Ensuite, on réalise un modèle de survie sans évènement, ici la survenue de l'insuffisance rénale. Enfin, on réalise une association entre le marqueur étudié et la survenue de l'évènement. Précisément, un modèle linéaire à effet mixte a été construit et l'influence de co-variables a été recherchée par analyse univariée et multivariée. Les variables caractérisées par une p value <0.05 ont été incluses dans un modèle intermédiaire et la persistance des co-variables dans le modèle final a été évaluée par approche pas à pas descendante. Ce modèle final a ensuite été intégré dans un modèle de Cox pour lequel des co-variables significatives ont été recherchées par la même approche que celle décrite précédemment.

Enfin, du fait de l'impossibilité d'établir un seuil d'exposition associé à l'insuffisance rénale par le modèle joint, ce seuil a été recherché pour le C0 et l'AUC de ciclosporine par construction de courbes de ROC. L'index de Youden a été utilisé pour le choix du seuil associé à la meilleure combinaison sensibilité spécificité (index youden=sensibilité+spécificité-1).

## V. Résultats

---

### V.1. Données descriptives

#### V.1.1. Description de la cohorte

Nous avons sélectionné 79 patients, comportant 58% d'hommes et 42% de femmes. L'âge médian de la cohorte est de 60 ans, avec un âge minimal de 33 ans et un âge maximal de 70 ans. Les pathologies des patients sont en grande partie des leucémies aigües, avec 50% (n=39) de leucémies aigües myéloblastiques et 8% (n=6) de leucémies aigües lymphoblastiques ; viennent ensuite les lymphomes à 25% (n=20) et les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs pour 17% d'entre elles (n=14). 17% des patients ont reçu une allogreffe géno-identique (n=14), 70% une allogreffe phéno-identique 10/10 (n=55) et 13% une allogreffe phéno-identique 9/10 (n=10). Concernant le statut de la maladie, 61% des patients étaient en première rémission complète (n=48), 20% des patients étaient en deuxième rémission complète ou plus, 11% des patients étaient en réponse partielle (n=9), et 8% des patients avaient une maladie évolutive (n=6). Le délai médian de neutropénie était de 19 jours [6-32].

Dans un délai de 3 mois, 39 patients soit 49% vont développer une insuffisance rénale aigüe. 40 patients n'ont pas développé d'insuffisance rénale aigüe, 31 patients une insuffisance rénale de grade 1, 7 patients de grade 2 et 1 patient de grade 3. Le délai médian de survenue de l'insuffisance rénale était de 64 jours [7-100].

		<b>N=79</b>
<b>Sexe</b>	Homme	46 (58%)
	Femme	33 (42%)
<b>Age (années)</b>		60 [33-70]
<b>Pathologie</b>	LAM	39 (50%)
	LAL	6 (8%)
	Lymphome	20 (25%)
	MDS/SMP	14 (17%)
<b>Type de greffe</b>	Génoïdétique	14 (17%)
	Phénoïdétique 10/10	55 (70%)
	Phénoïdétique 9/10	10 (13%)
<b>Statut de la maladie</b>	RC1	48 (61%)
	RC2 et plus	16 (20%)
	RP	9 (11%)
	Evolutive	6 (8%)
<b>Statut CMV donneur/receveur</b>	-/-	22
	-/+	21
	+/-	11
	+/+	25
<b>Durée de neutropénie (jours)</b>		19 [6-32]
<b>Insuffisance rénale à 3 mois</b>		39 (49%)
<b>Degré insuffisance rénale</b>	1	31
	2	7
	3	1
<b>Délais insuffisance rénale (jours)</b>		64 [7-100]
<b>GvH aigüe à 3 mois</b>	Grade I	3 (4%)
	Grade II	12 (15%)
	Grade III/IV	12 (15%)

## V.1.2. Données de survie

### V.1.2.1. Survie globale

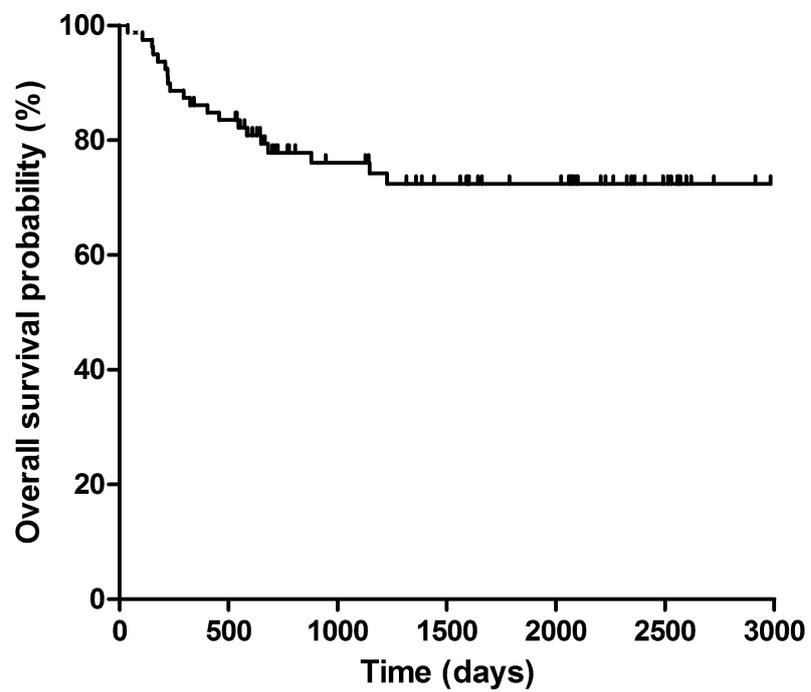


Figure V-1 : survie globale

La survie globale de la cohorte à 5 ans est estimée à 73% IC95[63%-84%].

### V.1.2.2. Risque de rechute et de GvH

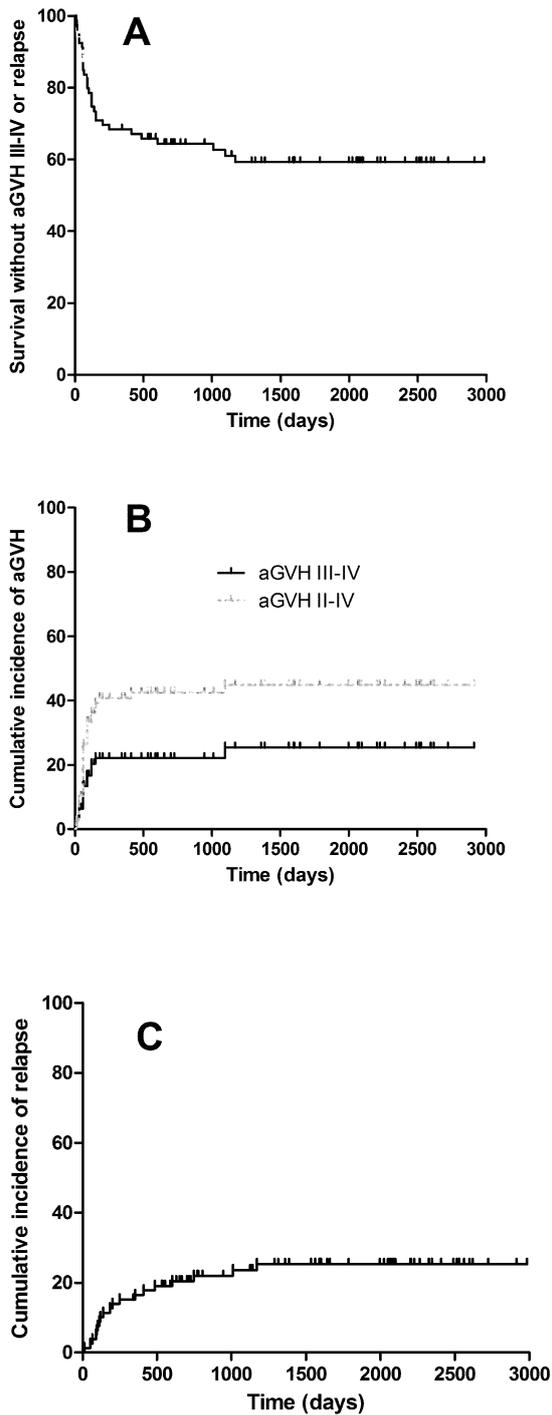


Figure V-2 : Probabilité de survie sans rechute ni GvH grave (A), Incidence cumulée de GvH grave (B), Incidence cumulée de Rechute (C)

La survie sans GvH grade III-IV et sans rechute est estimée à 60% à cinq ans. L'incidence cumulée de GvH grade II-IV et de GvH grade III-IV est estimée à 42% et 25% à cinq ans respectivement. L'incidence cumulée de rechute est estimée à environ 25% à 5 ans. La toxicité liée à la greffe (TRM) est de 12%.

### V.1.2.3. Survie en fonction de l'insuffisance rénale (AKI)

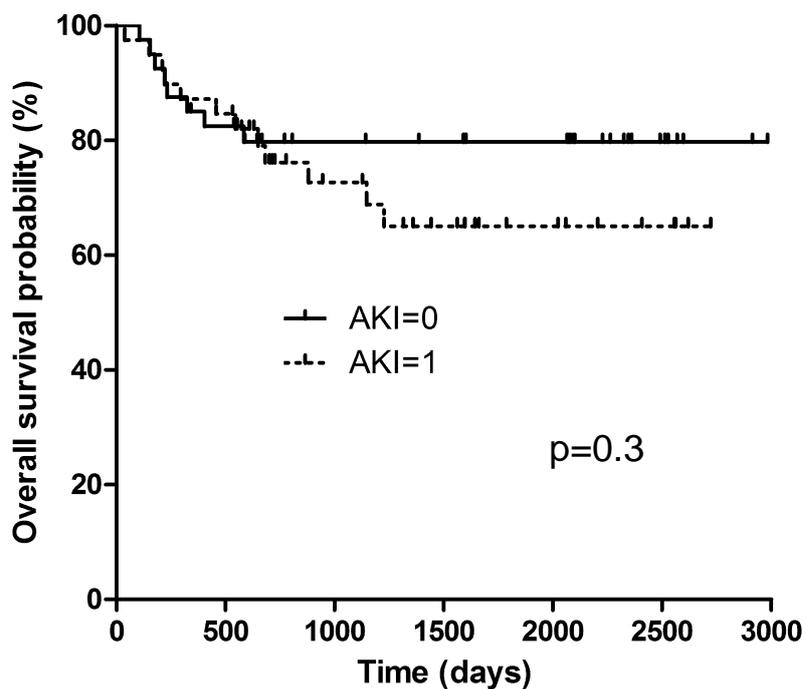


Figure V-3 : probabilité de survie en fonction insuffisance rénale ou non

La probabilité de survie à 5 ans est de 80% chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale, contre 65% chez les patients présentant une insuffisance rénale dans les trois premiers mois ( $p=0.3$ ).

#### V.1.2.4. Probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale

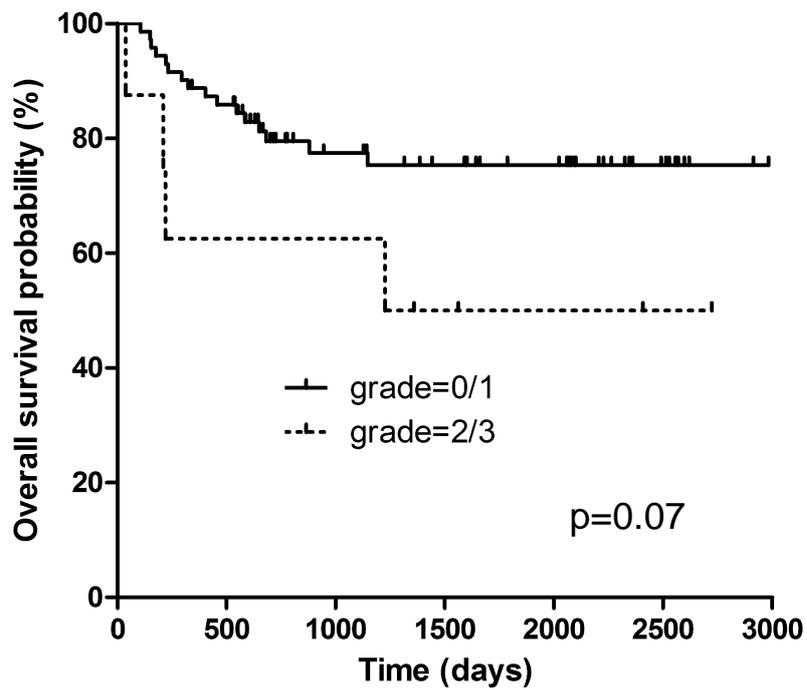


Figure V-4 : probabilité de survie en fonction du degré d'insuffisance rénale

La probabilité de survie chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale ou une insuffisance rénale de grade 1 est de 75%, contre 50% chez les patients présentant une insuffisance rénale de grade 2/3 ( $p=0.07$ ).

### V.1.3. Comparaison des taux résiduels en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale

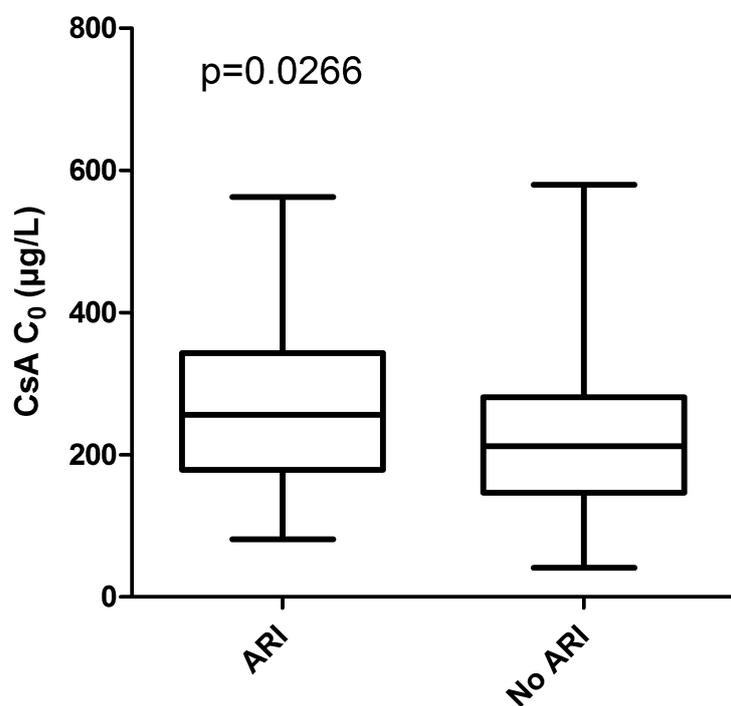


Figure V-5 : Comparaison des taux résiduels en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale

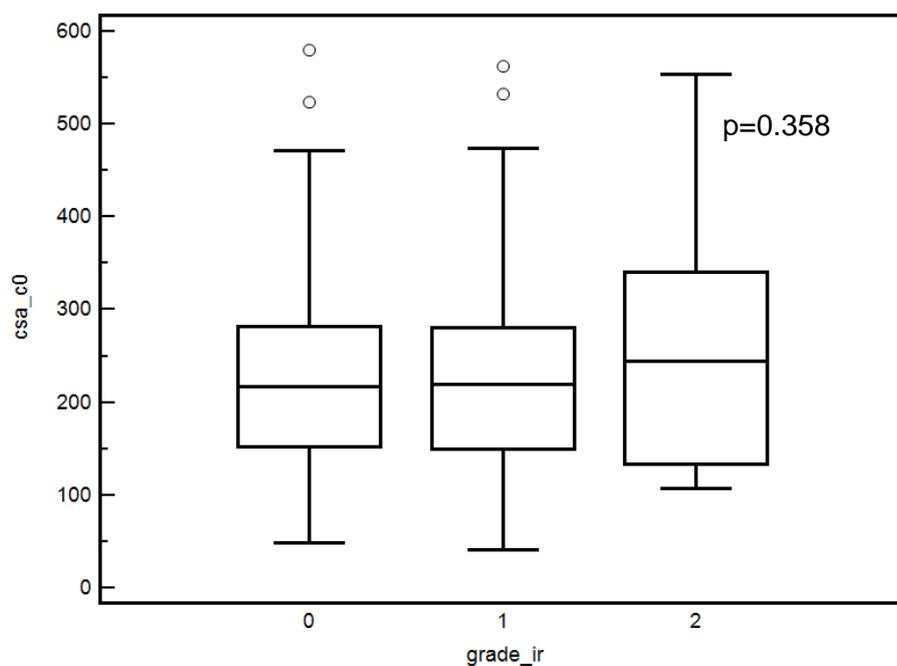


Figure V-6 : Répartition du C0 de ciclosporine en fonction du grade d'insuffisance rénale

#### V.1.4. Comparaison des AUC en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale

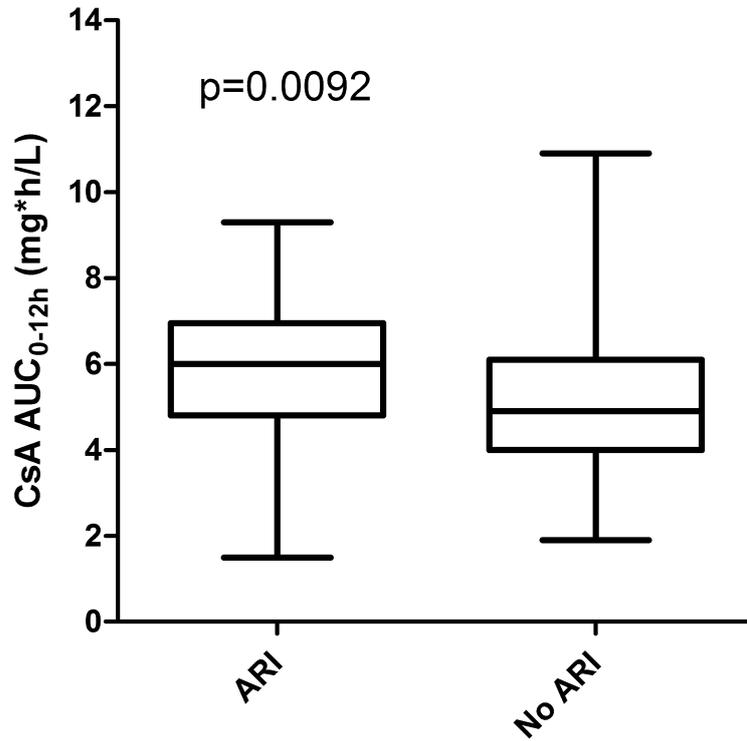


Figure V-7 : Comparaison des AUC en fonction de la survenue d'une insuffisance rénale ou non

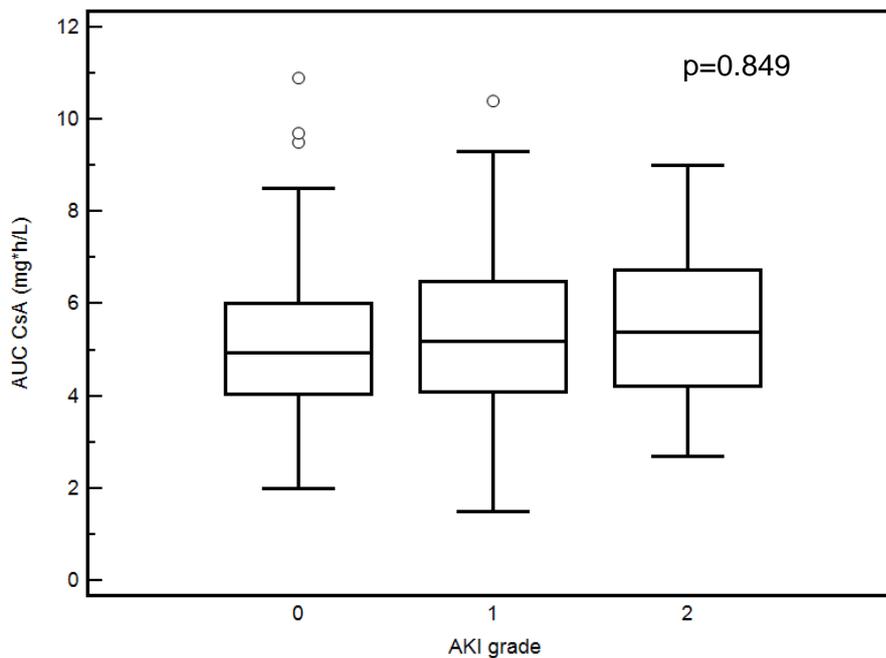


Figure V-8 : Répartition de l'AUC de ciclosporine en fonction du grade d'insuffisance rénale

## V.2. Données analytiques

### V.2.1. Corrélation AUC et C0

La Figure V-9-9 illustre la corrélation entre AUC et C0 sur la période totale, à J1, J14 et J28 de la greffe de CSH. Le coefficient de détermination  $r^2$  est estimé à 0.39 à J1, 0.56 à J14, 0.65 à J28 et 0.55 pour l'ensemble de la période étudiée.

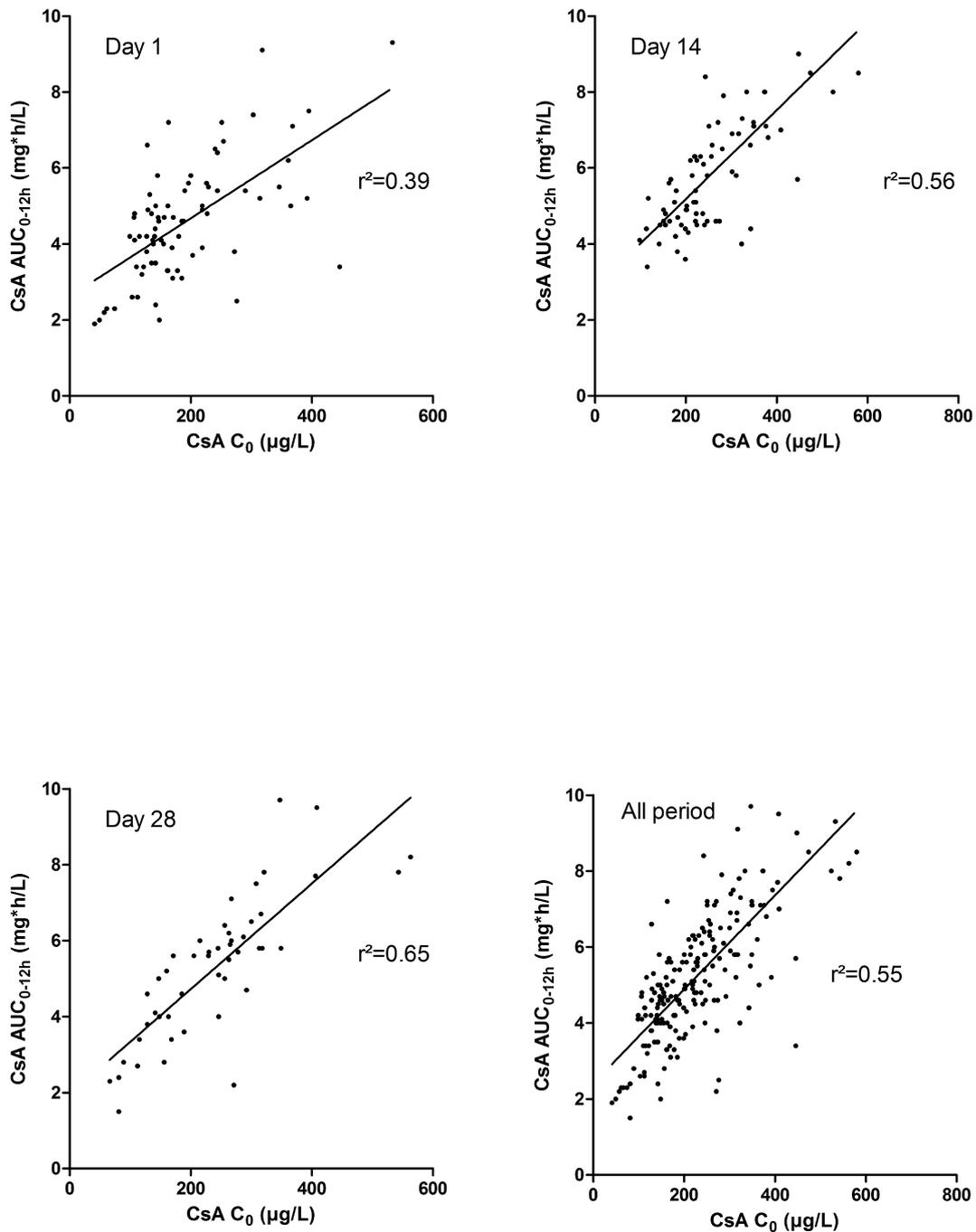


Figure V-9 : Corrélation entre AUC et C0

## V.2.2. Variabilité intra-individuelle

La variabilité intra-individuelle du taux résiduel est plus importante que la variabilité intra-individuelle de l'AUC. En effet, concernant l'AUC, le coefficient de variation inter-visite est de 26% contre 36% pour le C0.

	Médiane	Déviati on standard	Min	Max
<b>AUC</b>	26%	14%	5%	62%
<b>C0</b>	36%	18%	13%	83%

## V.2.3. Résultats modèle joint

### V.2.3.1. Influence des co-variables sur le risque d'insuffisance rénale

Modèle univarié			
	HR	IC95%	p value
<b>Néphrotoxique</b>	5.64	[1.69-19.02]	0.004
<b>Sexe masculin</b>	1.56	[0.81-3.01]	0.182
<b>Age</b>	1.06	[1.00-1.12]	0.038
<b>Type de greffe</b>	0.60	[0.331-1.09]	0.093
<b>GvH</b>	1.05	[0.55-1.98]	0.92
Modèle multivarié			
<b>Néphrotoxique</b>	5.68	[1.70-19.02]	0.005

En analyse univariée, la présence d'un médicament néphrotoxique associé à la ciclosporine augmente le risque de survenue d'une insuffisance rénale avec un hazard ratio à 5.64 IC95[1.69-19.02] avec une p value à 0.004. Toujours en analyse univariée, l'augmentation de l'âge est également associée à la survenue d'une insuffisance rénale avec un hazard ratio à 1.06 IC95[1.00-1.12] et une p value à 0.038.

En analyse multivariée, seule la présence d'un médicament néphrotoxique en plus de la ciclosporine semble associée à un risque de survenue d'une insuffisance rénale avec un hazard ratio à 5.68 IC95 [1.70-19.02] et une p value à 0.005.

### V.2.3.2. Influence des co-variables sur le C0 et l'AUC

	Co			AUC		
	$\beta$	sd	p value	$\beta$	sd	p value
<b>Sexe</b>	27.92	15.12	0.068	0.21	0.26	0.414
<b>Age</b>	-1.56	1.12	0.167	-0.02	0.02	0.445
<b>Néphrotoxique</b>	-0.45	41.50	0.991	0.67	0.69	0.333
<b>aGvH</b>				-0.01	0.52	0.977

Dans notre cohorte, il ne semble pas y avoir de co-variables influençant le taux résiduel de ciclosporine ou l'AUC de ciclosporine en considérant l'âge, le sexe ou la prise

concomitante de substances néphrotoxiques. A noter que dans notre cohorte, il n'y a pas d'association entre l'AUC de ciclosporine et la survenue d'une GvH aigüe.

### V.2.3.3. Influence du C0 et de l'AUC sur le risque d'insuffisance rénale

	HR	IC95%	p value
<b>AUC</b>	1.10	[1.004-1.265]	0.035
<b>C0</b>	1.01	[1.002-1.029]	0.012

Les résultats du modèle joint sont en faveur d'un risque d'insuffisance rénale lorsque l'on a une augmentation de l'AUC ou du C0 de ciclosporine avec un hazard ratio à 1.10 IC95 [1.004-1.265] (p=0.035) et 1.01 IC95 [1.002-1.029] (p=0.012) respectivement.

### V.2.4. Détermination d'un seuil de C0

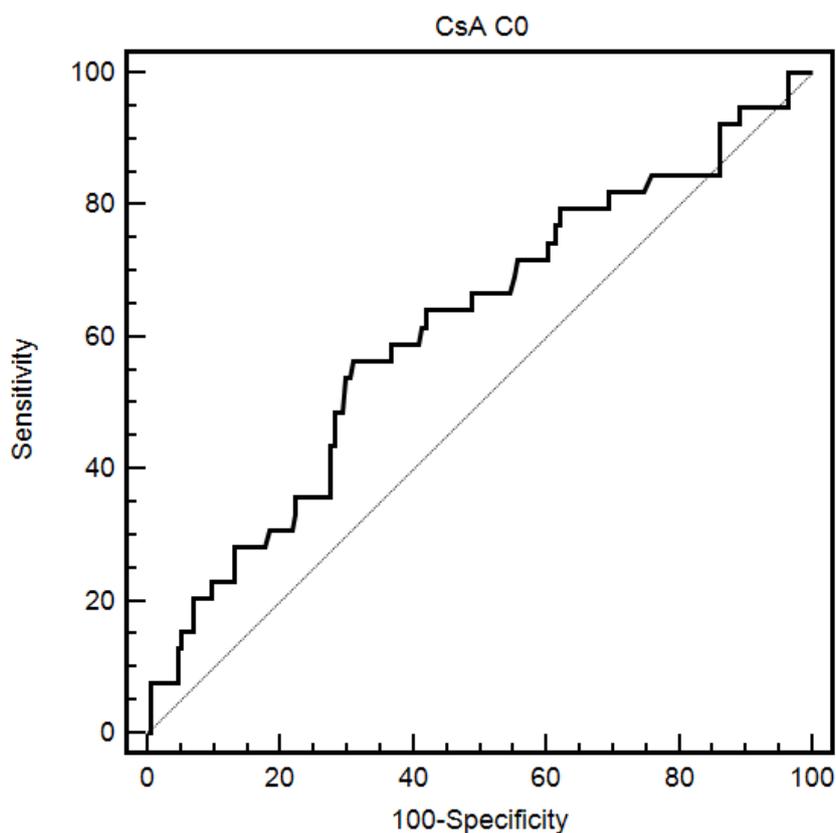


Figure V-10 : Courbe ROC de détermination d'un seuil de C0

Par courbe ROC, la valeur seuil de C0 de ciclosporine est de 247 ng/mL est associée à une sensibilité de 56.41% IC95 [39.60%-72.20%] et une spécificité de 68.37% IC95 [61.50%-75.70%]. L'AUC de la courbe ROC est de 0.61 IC95 [0.55-0.68].

### V.2.5. Détermination d'un seuil d'AUC

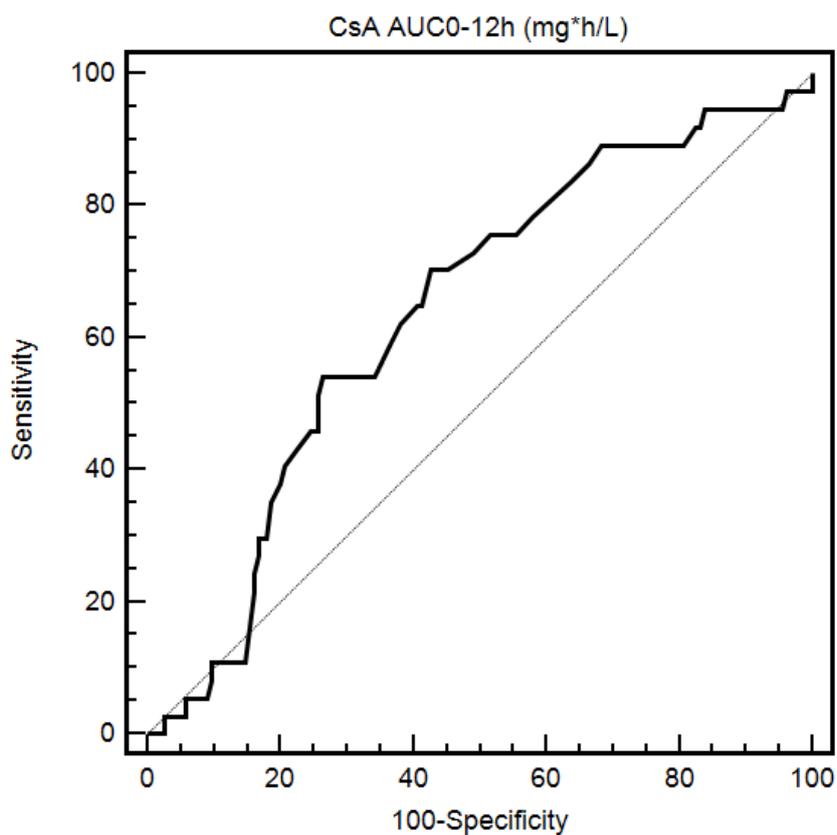


Figure V-11 : Courbe ROC de détermination d'un seuil d'AUC

Par courbe ROC, la valeur seuil d'AUC de ciclosporine 0-12h était de 5,15mg\*h/L pour une sensibilité de 70,27% IC95 [53%-84.1%] et une spécificité de 57.42% IC95 [49.2%-65.3%]. L'AUC de la courbe ROC est de 0.64 IC95 [0.57-0.71].

## VI. Discussion

---

Les procédures d'allogreffes de CSH sont de plus en plus nombreuses au fur et à mesure que les années avancent, avec une augmentation de l'âge médian des patients en bénéficiant. Le progrès dans la diminution de la toxicité de ce traitement a permis d'élargir les indications et la population pouvant en bénéficier. Comme décrit précédemment, la toxicité des traitements liés à la greffe allogénique de CSH diffère selon les populations étudiées et les conditionnements utilisés.

L'ensemble de nos données descriptives semblent être en accord, malgré le caractère monocentrique de notre cohorte, avec de nombreuses données publiées concernant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnements atténués ou dits « réduits » que ce soit en termes de mortalité globale et de taux de GvH notamment. En effet, une revue publiée en 2017 [71] a estimé la survie globale à 3 ans à environ 42% pour des patients de plus de 50 ans recevant une greffe de CSH à conditionnement atténué pour des leucémies aiguës myéloblastiques. Cette étude incluait des études du début de la mise en œuvre de ce type de conditionnement et probablement que la survie globale s'est améliorée depuis le développement de ce type de greffe, expliquant la meilleure survie globale de notre cohorte, population greffée à partir de 2009. Dans cette même revue, le taux de rechute était estimé à 33% avec un taux de GvH grave à 35%. Enfin, les recommandations de l'European Leukemia Network concernant les indications d'allogreffe dans la leucémie aiguë estiment à moins de 20% la mortalité liée à la greffe à conditionnements atténués.

49% de nos patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë dans les 3 premiers mois qui suivent la greffe tous grades confondus, ce qui est un peu moins que ce qui est décrit dans la littérature avec une incidence qui avoisine plutôt les 70% [5,6,8] mais avec des définitions non équivalentes. La médiane de survenue est de 64 jours, contre 30 jours par rapport à ce qui habituellement publié. Cela s'explique probablement par le fait que localement dans notre centre, les objectifs de taux résiduels sont revus à la baisse par rapport aux recommandations de la SFGM-TC et permet de diminuer le risque de survenue dans les 30 premiers jours, alors que les patients sont hospitalisés la grande majorité du temps pendant le premier mois qui suit la greffe. Ceci implique une surveillance quotidienne de l'état d'hydratation des patients avec notamment des apports intraveineux, interventions non réalisables lorsque les patients rentrent à domicile. Cela pose la question de l'objectif de taux résiduel et d'AUC lorsque les patients sont hospitalisés ou lorsqu'ils sont à domicile.

Même si l'on note une différence de survie entre les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou non, ainsi qu'une différence de survie selon la gravité de l'insuffisance rénale, les résultats sont non significatifs sur le plan statistique. Cela s'explique probablement par un manque de puissance puisque cet effet a été montré dans des études précédentes avec des résultats significatifs sur le plan statistique mais comportant plus de malades inclus [8].

Concernant la toxicité rénale, la particularité des conditionnements atténués tient par son caractère étiologique, puisque presque totalement liée à la prise d'anti-calcineurines. La totalité de nos patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë dans les 3 premiers mois est imputable à la toxicité de la ciclosporine. Trois de nos patients recevaient en plus de la Vancomycine. Ces 3 patients ont développé une insuffisance rénale aiguë, expliquant

le fait que la présence d'un médicament néphrotoxique soit associé à un risque supplémentaire de survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans notre cohorte par analyse univariée ou multivariée. Cependant, généraliser cette hypothèse à partir de notre cohorte serait difficile, même si les résultats semblent logiques sur le plan physiopathologique.

La toxicité liée à la prise d'anti-calcineurines reste un défi important, car son effet sur la mortalité et le pronostic vital des patients est une donnée bien établie dans les études publiées à ce sujet.

Le développement de techniques de monitoring pharmacologique semble être une option intéressante. Cependant les seuils semblent difficiles à définir du fait de l'hétérogénéité des patients et des différents enjeux de la greffe de CSH concernant le risque de GvH, le risque de rechute, le risque de rejet et la toxicité liée au traitement. Les techniques de modélisation de l'AUC par la réalisation de trois mesures permettront peut-être de généraliser cette méthode de monitoring pharmacologique. Ensuite, l'ensemble de nos résultats met clairement en évidence la mauvaise corrélation entre le dosage du taux résiduel et l'AUC de ciclosporine. Comme décrit précédemment le dosage de ciclosporine réalisé deux heures après la prise semble plus adapté pour prédire l'AUC [65], mais finalement peu utilisé en pratique. La variabilité intra-individuelle du taux résiduel est plus importante que celle de l'AUC dans notre cohorte, ce qui fait un argument supplémentaire pour utiliser ce dernier comme monitoring pharmacologique pour prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez ces patients.

L'ensemble des résultats du modèle joint met en évidence un lien entre des dosages croissants de ciclosporine et la survenue d'une insuffisance rénale, que ce soit par la mesure du taux résiduel ou par la mesure de l'AUC.

Nous avons pu établir des seuils au-delà desquels les patients ont un risque d'insuffisance rénale avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Cependant, le seuil de taux résiduel estimé à 247ng/mL semble peu utilisable pour deux raisons. La première est la présence d'une variabilité inter et intra-individuelle qui rend la mesure peu reproductible et l'absence de corrélation entre le taux résiduel et l'AUC de ciclosporine comme cité précédemment. La deuxième est le fait que ce seuil de taux résiduel semble peu utilisable en pratique clinique. En effet, même s'il existe des stratégies différentes entre chaque centre, ce taux semble élevé pour ce type de population plus âgée, et notre politique de centre est de viser des seuils plus bas, même si les recommandations de la SFGM-TC proposent une fourchette allant de 100 à 400 ng/mL. A l'inverse, la mesure de l'AUC semble être un paramètre plus stable. La limite de notre étude est le fait que l'on considère que le seuil de toxicité de l'AUC reste constant au cours du temps, occultant un potentiel effet toxique cumulatif, avec éventuellement un seuil de tolérance qui peut varier, ainsi que l'effet de l'hydratation du patient comme suggéré précédemment. Cependant, ce seuil mérite d'être étudié de manière prospective pour valider son utilité et évaluer l'impact de son utilisation notamment sur le risque de survenue de rechute ou de GvH grave.

## Conclusion

---

L'ensemble des résultats de notre cohorte donne des arguments pour utiliser l'AUC de ciclosporine pour évaluer l'exposition pharmacologique et prédire le risque d'insuffisance rénale dans une population recevant des greffes de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué. Nous avons établi qu'un seuil de 5,15 ng\*h/L a le meilleur rapport sensibilité/spécificité pour prédire le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë. L'évaluation de ce seuil de façon prospective et multicentrique permettrait de valider sa pertinence et son utilisation pratique.

## Références bibliographiques

---

- [1] Storb R., Sandmaier B. M. « Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation ». *Haematologica* [En ligne]. 2016. Vol. 101, n°5, p. 521-530. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.132860> >
- [2] Hingorani S. R. et al. « Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors ». *Kidney Int.* [En ligne]. janvier 2005. Vol. 67, n°1, p. 272-277. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00078.x> >
- [3] Kagoya Y. et al. « Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. mars 2011. Vol. 17, n°3, p. 394-400. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.07.010> >
- [4] Mori J. et al. « Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria ». *Intern. Med.* 2012. Vol. 51, n°16, p. 2105-2110.
- [5] Piñana J. L. et al. « Study of kidney function impairment after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center experience ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 15, n°1, p. 21-29. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.011> >
- [6] Kersting S. et al. « Acute renal failure after nonmyeloablative stem cell transplantation in adults ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 14, n°1, p. 125-131. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.09.016> >
- [7] Parikh C. R. et al. « Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation ». *J. Am. Soc. Nephrol.* juillet 2004. Vol. 15, n°7, p. 1868-1876.
- [8] Parikh C. R., McSweeney P., Schrier R. W. « Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant ». *Kidney Int.* [En ligne]. mai 2005. Vol. 67, n°5, p. 1999-2005. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00301.x> >
- [9] Yu Z.-P. et al. « Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ». *Chin J Cancer.* novembre 2010. Vol. 29, n°11, p. 946-951.
- [10] Parikh C. R., Coca S. G. « Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation ». *Kidney Int.* [En ligne]. février 2006. Vol. 69, n°3, p. 430-435. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000055> >
- [11] Kogon A., Hingorani S. « Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation ». *Semin. Nephrol.* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 30, n°6, p. 615-626. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.009> >
- [12] Hingorani S. R. et al. « Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 14, n°12, p. 1365-1372. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.09.015> >

- [13]De Souza J. A. et al. « Moderate renal function impairment does not affect outcomes of reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. septembre 2009. Vol. 15, n°9, p. 1094-1099. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.05.006> >
- [14]Barbarino J. M. et al. « PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways ». *Pharmacogenet. Genomics* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 23, n°10, p. 563-585. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328364db84> >
- [15]Atkinson K. et al. « Oral administration of cyclosporin A for recipients of allogeneic marrow transplants: implications of clinical gut dysfunction ». *Br. J. Haematol.* février 1984. Vol. 56, n°2, p. 223-231.
- [16]Schultz K. R. et al. « Effect of gastrointestinal inflammation and age on the pharmacokinetics of oral microemulsion cyclosporin A in the first month after bone marrow transplantation ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. septembre 2000. Vol. 26, n°5, p. 545-551. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702545> >
- [17]Lown K. S. et al. « Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine ». *Clin. Pharmacol. Ther.* [En ligne]. septembre 1997. Vol. 62, n°3, p. 248-260. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90027-8](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90027-8) >
- [18]Onizuka M. et al. « Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic SCT recipients ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. août 2011. Vol. 46, n°8, p. 1113-1117. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.273> >
- [19]Koh Y. et al. « Polymorphisms in genes that regulate cyclosporine metabolism affect cyclosporine blood levels and clinical outcomes in patients who receive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 18, n°1, p. 37-43. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.019> >
- [20]Schultz K. R. et al. « The pharmacokinetics of oral cyclosporin A (Neoral) during the first month after bone marrow transplantation ». *Transplant. Proc.* août 1998. Vol. 30, n°5, p. 1668-1670.
- [21]Yee G. C. et al. « Age-dependent cyclosporine: pharmacokinetics in marrow transplant recipients ». *Clin. Pharmacol. Ther.* octobre 1986. Vol. 40, n°4, p. 438-443.
- [22]Kim M. G. et al. « Population pharmacokinetics of cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant patients: consideration of genetic polymorphisms ». *Ann Pharmacother* [En ligne]. juin 2015. Vol. 49, n°6, p. 622-630. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/1060028015577798> >
- [23]Zhou Y. et al. « Population pharmacokinetic study of cyclosporine in the hematopoietic stem cell transplant recipients ». *Int J Clin Pharmacol Ther* [En ligne]. juillet 2013. Vol. 51, n°7, p. 568-575. Disponible sur : < <https://doi.org/10.5414/CP201815> >
- [24]Zhou H. et al. « Population pharmacokinetics of cyclosporine A based on NONMEM in Chinese allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients ». *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 37, n°4, p. 271-278. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s13318-012-0087-8> >

- [25] Willemze A. J. et al. « Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation ». *Br J Clin Pharmacol* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 66, n°4, p. 539-545. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03217.x> >
- [26] Pape L. et al. « Alterations of cyclosporin A metabolism induced by mycophenolate mofetil ». *Pediatr Transplant*. août 2003. Vol. 7, n°4, p. 302-304.
- [27] Esa A. H., Converse P. J., Hess A. D. « Cyclosporine inhibits soluble antigen and alloantigen presentation by human monocytes in vitro ». *International Journal of Immunopharmacology* [En ligne]. 1 janvier 1987. Vol. 9, n°8, p. 893-902. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(87\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0192-0561(87)90005-1) >
- [28] Halloran P. F. et al. « The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo ». *Transplantation*. 15 novembre 1999. Vol. 68, n°9, p. 1356-1361.
- [29] Powles R. L. et al. « Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation ». *Lancet*. 16 février 1980. Vol. 1, n°8164, p. 327-329.
- [30] Storb R. et al. « Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial ». *Blood*. 1 mai 1989. Vol. 73, n°6, p. 1729-1734.
- [31] Niederwieser D. et al. « Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases ». *Blood* [En ligne]. 15 février 2003. Vol. 101, n°4, p. 1620-1629. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1340> >
- [32] Mielcarek M. et al. « Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation ». *Blood* [En ligne]. 15 juillet 2003. Vol. 102, n°2, p. 756-762. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2628> >
- [33] Bolwell B. et al. « A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. octobre 2004. Vol. 34, n°7, p. 621-625. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704647> >
- [34] Piñana J. L. et al. « MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. septembre 2010. Vol. 45, n°9, p. 1449-1456. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.362> >
- [35] Hamilton B. K. et al. « Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation ». *Am. J. Hematol.* [En ligne]. février 2015. Vol. 90, n°2, p. 144-148. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ajh.23882> >
- [36] Kharfan-Dabaja M. et al. « Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation ». *Cochrane Database Syst Rev* [En ligne]. 25 juillet 2014. n°7, p. CD010280. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010280.pub2> >

- [37] Hiraoka A. et al. « Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. juillet 2001. Vol. 28, n°2, p. 181-185. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703097> >
- [38] Nash R. A. et al. « Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors ». *Blood*. 15 septembre 2000. Vol. 96, n°6, p. 2062-2068.
- [39] Ratanatharathorn V. et al. « Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation ». *Blood*. 1 octobre 1998. Vol. 92, n°7, p. 2303-2314.
- [40] Inamoto Y. et al. « A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells ». *Biol. Blood Marrow Transplant*. [En ligne]. juillet 2011. Vol. 17, n°7, p. 1088-1092. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.01.017> >
- [41] Naesens M., Kuypers D. R. J., Sarwal M. « Calcineurin inhibitor nephrotoxicity ». *Clin J Am Soc Nephrol* [En ligne]. février 2009. Vol. 4, n°2, p. 481-508. Disponible sur : < <https://doi.org/10.2215/CJN.04800908> >
- [42] Ruutu T. et al. « A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow, Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. avril 1997. Vol. 19, n°8, p. 759-764. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700745> >
- [43] Woo M. et al. « Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. décembre 1997. Vol. 20, n°12, p. 1095-1098. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701027> >
- [44] Ogawa N. et al. « Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. mars 2004. Vol. 33, n°5, p. 549-552. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704374> >
- [45] Hendriks M. P. et al. « Cyclosporine short infusion and C2 monitoring in haematopoietic stem cell transplant recipients ». *Bone Marrow Transplant*. [En ligne]. octobre 2006. Vol. 38, n°7, p. 521-525. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705481> >
- [46] Caforio A. L. P. et al. « C2 is superior to C0 as predictor of renal toxicity and rejection risk profile in stable heart transplant recipients ». *Transpl. Int*. [En ligne]. janvier 2005. Vol. 18, n°1, p. 116-124. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2004.00001.x> >
- [47] Kennedy M. S. et al. « Correlation of serum cyclosporine concentration with renal dysfunction in marrow transplant recipients ». *Transplantation*. septembre 1985. Vol. 40, n°3, p. 249-253.

- [48] Yee G. C. et al. « Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 14 juillet 1988. Vol. 319, n°2, p. 65-70. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJM198807143190201> >
- [49] Schmidt H. et al. « Correlation between low CSA plasma concentration and severity of acute GvHD in bone marrow transplantation ». *Blut.* septembre 1988. Vol. 57, n°3, p. 139-142.
- [50] Locatelli F. et al. « Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial ». *Blood.* 1 mars 2000. Vol. 95, n°5, p. 1572-1579.
- [51] Martin P. et al. « Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. novembre 2003. Vol. 32, n°9, p. 881-887. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704239> >
- [52] Kanda Y. et al. « Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor ». *Am. J. Hematol.* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 81, n°11, p. 838-844. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ajh.20710> >
- [53] Izumi N. et al. « Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis of 73 patients who received cyclosporin A ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. novembre 2007. Vol. 40, n°9, p. 875-880. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705834> >
- [54] Punnett A. et al. « Achievement of target cyclosporine concentrations as a predictor of severe acute graft versus host disease in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and receiving cyclosporine and methotrexate prophylaxis ». *Ther Drug Monit* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 29, n°6, p. 750-757. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815c12ca> >
- [55] Oshima K. et al. « Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level ». *Am. J. Hematol.* [En ligne]. mars 2008. Vol. 83, n°3, p. 226-232. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1002/ajh.21087> >
- [56] Malard F. et al. « Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 16, n°1, p. 28-34. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.08.010> >
- [57] Ram R. et al. « Association between calcineurin inhibitor blood concentrations and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. mars 2012. Vol. 18, n°3, p. 414-422. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.016> >
- [58] Barkholt L. et al. « Cyclosporine A (CsA) 2-h concentrations vary between patients without correlation to graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 40, n°7, p. 683-689. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705788> >

- [59]Kedmi M. et al. « The effect of cyclosporine initiation time on the outcome of matched allogeneic stem-cell transplantation following fludarabine-based conditioning ». *Transpl. Int.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 25, n°12, p. 1241-1247. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01559.x> >
- [60]Jacobson P. et al. « Highly variable mycophenolate mofetil bioavailability following nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation ». *J Clin Pharmacol* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 47, n°1, p. 6-12. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1177/0091270006295064> >
- [61]Jacobson P. et al. « Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation ». *Clin. Pharmacol. Ther.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 78, n°5, p. 486-500. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.009> >
- [62]Byrne M. et al. « Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation: A perspective from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation ». *Exp. Hematol.* [En ligne]. 2016. Vol. 44, n°7, p. 567-573. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.04.005> >
- [63]Gerull S. et al. « Cyclosporine levels and rate of graft rejection following non-myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic SCT ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. mai 2011. Vol. 46, n°5, p. 740-746. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.187> >
- [64]Balci Y. I. et al. « Cyclosporine level at the second hour in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients ». *Exp Clin Transplant.* octobre 2011. Vol. 9, n°5, p. 329-335.
- [65]Kong D. C. M. et al. « CsA 2-h concentration correlates best with area under the concentration-time curve after allo-SCT compared with trough CsA ». *Bone Marrow Transplant.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 47, n°1, p. 54-59. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.2> >
- [66]Schrauder A. et al. « Pharmacokinetic monitoring of intravenous cyclosporine A in pediatric stem-cell transplant recipients. The trough level is not enough ». *Pediatr Transplant* [En ligne]. juin 2009. Vol. 13, n°4, p. 444-450. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00968.x> >
- [67]Wilhelm A. J. et al. « Population pharmacokinetics of ciclosporin in haematopoietic allogeneic stem cell transplantation with emphasis on limited sampling strategy ». *Br J Clin Pharmacol* [En ligne]. avril 2012. Vol. 73, n°4, p. 553-563. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04116.x> >
- [68]Dupuis L. L. et al. « Prediction of area under the cyclosporine concentration versus time curve in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation ». *Biol. Blood Marrow Transplant.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 19, n°3, p. 418-423. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.10.031> >
- [69]Woillard J.-B. et al. « Pharmacokinetic tools for the dose adjustment of ciclosporin in haematopoietic stem cell transplant patients ». *Br J Clin Pharmacol* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 78, n°4, p. 836-846. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1111/bcp.12394> >
- [70]Hadjibabaie M. et al. « Development and validation of limited sampling strategies for estimation of cyclosporine area under the concentration-time curve in hematopoietic stem cell transplant patients ». *Ther Drug Monit* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 33, n°6, p. 673-680. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318235a5df> >

[71]Zhang Z.-H. et al. « Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis ». *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* [En ligne]. septembre 2017. Vol. 143, n°9, p. 1853-1864. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2429-z> >

**Annexes**

---

Annexe 1. Classification de Gluksberg.....63

## Annexe 1. Classification de Gluksberg

Stage	Skin	Liver	Intestinal tract
1	Maculopapular rash < 25% of body surface	Bilirubin 34–50 $\mu\text{mol/l}$	> 500 ml diarrhoea/d
2	Maculopapular rash 25–50% body surface	Bilirubin 51–102 $\mu\text{mol/l}$	> 1000 ml diarrhoea/d
3	Generalized erythroderma	Bilirubin 103–225 $\mu\text{mol/l}$	> 1500 ml diarrhoea/d
4	Generalized erythroderma with bullous formation and desquamation	Bilirubin > 255 $\mu\text{mol/l}$	Severe abdominal pain, with or without ileus

Grade	Degree of organ involvement
I	Stage 1–2 skin rash; no gut involvement; no liver involvement; no decrease in clinical performance
II	Stage 1–3 skin rash; stage 1 gut involvement or stage 1 liver involvement (or both); mild decrease in clinical performance
III	Stage 2–3 skin rash; stage 2–3 gut involvement or 2–4 liver involvement (or both); marked decrease in clinical performance
IV	Similar to Grade III with stage 2–4 organ involvement and extreme decrease in clinical performance

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis 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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Intérêt du monitoring pharmacologique de la ciclosporine par l'AUC pour prédire le risque de survenue d'une insuffisance rénale aigüe dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques à conditionnements atténués.

Le développement de greffes de CSH allogéniques avec des conditionnements dits « atténués » ou « non myélo-ablatifs », en limitant leur toxicité, a permis d'élargir les indications et de proposer ce type de traitement à une population plus âgée. Cependant, la survenue d'une insuffisance rénale aigüe, liée principalement à la toxicité des anti-calcineurines, reste en enjeu majeur car elle impacte le pronostic des patients. L'objectif principal de l'étude a été de déterminer un seuil d'AUC de ciclosporine au-delà duquel les patients avaient un risque de survenue d'une insuffisance rénale avec le meilleur rapport sensibilité/spécificité. Nous avons sélectionné rétrospectivement 79 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement atténué au CHU de Limoges sur une période allant de juin 2009 à décembre 2015. La survie globale de la cohorte à 5 ans est estimée à 73% IC95 [63%-84%]. La survie sans GvH grade III-IV et sans rechute est estimée à 60% à cinq ans. Dans un délai de 3 mois, 39 patients, soit 49%, vont développer une insuffisance rénale aigüe. Le délai médian de survenue de l'insuffisance rénale était de 64 jours [7-100]. Par courbe ROC, la valeur seuil d'AUC de ciclosporine 0-12h était de 5,15mg\*h/L pour une sensibilité de 70,27% IC95 [53%-84.1%] et une spécificité de 57.42% IC95 [49.2%-65.3%]. L'AUC de la courbe ROC était de 0.64 IC95 [0.57-0.71]. L'évaluation de ce seuil de façon prospective permettrait de valider sa pertinence et son utilisation pratique.

Mots clés : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Insuffisance rénale, Ciclosporine

## Using ciclosporin's AUC to predict risk of acute kidney injury in non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation

Non myeloablative allogeneic stem cell transplantation, by limiting toxicity, can be proposed to elderly patients. However, acute renal insufficiency incidence related to anti-calcineurin use which is frequent in this population can negatively impact outcome. The primary objective of the study was to determine an AUC of ciclosporin, the most frequently anti-calcineurin drug used for immunosuppression, which can predict the occurrence of acute kidney injury. We have retrospectively selected 79 patients who received a non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation at Limoges University Hospital from June 2009 to December 2015. The five years overall survival probability was estimated to 73% IC95 [63%-84%]. The five years probability of survival without relapse or acute GvHD grade III-IV was estimated to 60%. At M3, 39 patients (49%) developed an acute kidney injury. The median time of onset is 64 days [7-100]. By ROC curve, we determined a threshold value of ciclosporin AUC 0-12h of 5,15mg\*h/L for a sensibility of 70,27% IC95 [53%-84.1%] and a specificity of 57.42% IC95 [49.2%-65.3%]. The AUC of the ROC curve was 0.64 IC95 [0.57-0.71] New evaluation by prospective study is needed to confirm the relevance of this marker in clinical practice.

Keywords : Haematopoietic stem cell transplantation, Acute kidney injury, Ciclosporin

