

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 février 2023

Par

Adrien Paschier

**Modélisation pharmacocinétique de population sous tacrolimus  
post-transplantation cardiaque.  
Développement d'un estimateur Bayesian basé sur une stratégie  
d'échantillon limité.**

Thèse dirigée par DR. Jean-Baptiste WOILLARD et DR. Alexandre DESTERE

#### Examineurs :

- Pr. Franck SAINT-MARCOUX, PU-PH, service de pharmacologie du CHU de Limoges, Université de Limoge, ---- Président du jury
- Pr. Sandrine MARCHAND, PU-PH, service de pharmacologie du CHU de Poitiers, Université de Poitiers, --- Jury
- Dr. Jean-Baptiste WOILLARD, MCU-PH, service de pharmacologie du CHU de Limoges, Université de Limoges, ---- Directeur de Thèse
- Dr. Alexandre DESTERE, AHU, Service de pharmacologie du CH de Nice, Université de Nice ---- Co-directeur de thèse





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 février 2023

Par Adrien Paschier

### **Modélisation pharmacocinétique de population sous tacrolimus post-transplantation cardiaque. Développement d'un estimateur Bayesian basé sur une stratégie d'échantillon limité**

Thèse dirigée par

**Dr. Jean-Baptiste WOILLARD et Dr. Alexandre DESTERE**

#### Examineurs :

- Pr. Franck SAINT-MARCOUX, PU-PH, service de pharmacologie du CHU de Limoges, Université de Limoges, ---- Président du jury
- Pr. Sandrine MARCHAND, PU-PH, service de pharmacologie du CHU de Poitiers, Université de Poitiers, --- Jury
- Dr. Jean-Baptiste WOILLARD, MCU-PH, service de pharmacologie du CHU de Limoges, Université de Limoges, ---- Directeur de Thèse
- Dr. Alexandre DESTERE, AHU, Service de pharmacologie du CH de Nice, Université de Nice ---- Co-directeur de thèse



## • **Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges**

---

- Le 1<sup>er</sup> septembre 2022

- **Doyen de la Faculté**

- **Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand**

- **Vice-doyen de la Faculté**

- **Monsieur LÉGER David, Maître de conférences**

- **Assesseurs de la Faculté**

- **Monsieur le Professeur BATTU Serge**

- **Monsieur le Professeur PICARD Nicolas**

- **Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires**

- **M. PICARD Nicolas** Pharmacologie
- **Mme ROGEZ Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
- **M. SAINT-MARCOUX Franck** Toxicologie

- **Professeurs des Universités – Universitaires**

- **M. BATTU Serge** Chimie analytique et bromatologie
- **M. CARDOT Philippe** Chimie analytique et bromatologie
- **M. COURTIOUX Bertrand** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
- **M. DESMOULIERE Alexis** Physiologie
- **M. DUROUX Jean-Luc** Biophysique et mathématiques
- **Mme FAGNÈRE Catherine** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
- **M. LIAGRE Bertrand** Biochimie et biologie moléculaire
- **Mme MAMBU Lengo** Pharmacognosie
- **M. TROUILLAS Patrick** Biophysique et mathématiques

- **Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique
  
- **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**
  
- **M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
  
- **Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
  
- **M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
  
- **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**
  
- **M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie
  
- **Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique
  
- **Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie
  
- **M. BILLET Fabrice** Physiologie
  
- **Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
  
- **M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques
  
- **M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire
  
- **Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie
  
- **M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
  
- **Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
  
- **Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie
  
- **M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques
  
- **M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie
  
- **Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique
  
- **M. LAWSON Roland** Pharmacologie
  
- **M. LÉGER David** Biochimie et biologie moléculaire

- **Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire
- **M. MERCIER Aurélien** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
- **Mme MILLOT Marion (\*)** Pharmacognosie
- **Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia** Pharmacie galénique
- **Mme POUGET Christelle (\*)** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
- **M. TOUBLET François-Xavier** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
- **M. VIGNOLES Philippe (\*)** Biophysique et mathématiques
- **(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**
- **Assistant Hospitalo-Universitaire**
- **Mme MARCELLAUD Elodie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**
- **M. DELMON Cédric** Pharmacognosie, botanique et mycologie
- **Mme KENE MALAHA Angéladine** Épidémiologie, statistique, santé publique
- **Enseignants d'anglais**
- **M. HEGARTY Andrew** Chargé de cours
- **Mme VERCELLIN Karen** Professeur certifié

## Remerciements

---

Au **Professeur Franck Saint-Marcoux**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président de mon jury de thèse. Mais aussi pour ta disponibilité et pour m'avoir accueilli au sein du service de pharmacologie durant 6 mois, ce fut une expérience très enrichissante.

Au **Professeur Sandrine Marchand**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Les bancs de la faculté s'éloignent petit à petit mais sachez que vos cours de pharmacocinétique sont mis en pratique.

Au **Docteur Jean-Baptiste Woillard**, pour avoir accepté de co-diriger ma thèse. Mais surtout pour m'avoir confié ce beau projet qui était vraiment loin de ce que je connaissais. Merci pour le temps que tu as pris afin de m'expliquer et de me réexpliquer les raisonnements de la pharmacocinétique. Ce projet n'est pas tout à fait fini et je vais faire de mon mieux pour éviter de redevenir une triple buse !

Au **Docteur Alexandre Destere**, pour m'avoir fait l'immense honneur d'être votre premier thésard ! Pour m'avoir guidé et aidé depuis le début. Que dire de plus à part... Grazie per l'incredibile semestre che abbiamo trascorso in farmacocinetica, oltre all'aspetto professionale, ho davvero trovato un ottimo amico! È un vero piacere lavorare con voi. E naturalmente non dimentico le nostre epiche partite a biliardino e la tua venuta a fare lo squash show! Manteniamo basso il livello dei puntelli. Amore, bell'uomo!

Au **Docteur Dauriac**, pour m'avoir accueilli dans mon tout premier stage d'internat. Merci pour les bons moments partagés, pour ta bonne humeur et pour ce magnifique tee-shirt !

Au **Docteur** <sup>(tata)</sup> **Maillan**, Je tiens à te remercier pour ces 3 années. On aura finalement réussi à aller prendre ce fameux verre avec Olivia et Clotilde ! Merci pour nos grandes conversations, que ce soit sûr des sujets sérieux ou légèrement moins sérieux ^^ . Je me rappellerai bien longtemps que tu n'es pas très fan de mes jolis dessins hehe et aussi du contrôle des dossiers de nutrition ... Ça aura été un réel plaisir de travailler avec vous ! (Je t'avais dit que le vert foncé c'était une bonne idée !) (xoxo)

Au **Docteur Brischoux**, pour les 5 mois de rupture de stock et de stock COVID ! ^^ Je te remercie d'avoir partagé avec moi ta grande connaissance sur les dispositifs médicaux. Mais je retiendrai surtout nos bons moments autour de quelques boissons à base de malt et d'orge et de comté affiné 18 mois.

Au **Docteur Almeida**, que dire Martoche (oui j'attaque direct avec le surnom ^^), je revois ton expression quand je t'ai dit qu'on avait un problème sur les filtres pour respirateur ... aie aie aie .. xD Mais je préfère penser à nos parties de babyfoot et ta bonne humeur contagieuse ! Tu es une chef en or ! (en or à poil !)

Au **Docteur Gosse-Bœuf**, je te remercie pour ta connaissance du médicament, de ton aide précieuse et de ta disponibilité. J'en profite pour te féliciter à nouveau pour ton nouveau poste ! tu le mérites amplement !

Au **Docteur Jost** et au **Docteur Cournede-Decembre**, merci pour le partage de vos connaissances sur le médicament et sur la pharmacie clinique.

Au **Docteur Renon-Carron**, je vous remercie de m'avoir montré le fonctionnement des essais cliniques au sein d'une PUI. Mais aussi d'avoir partagé avec moi, votre qualité de travail et votre rigueur. Au plaisir d'un prochain roïbos !

Au **Docteur Radu-Dubois** et au **Docteur Beacco**, merci pour le semestre studieux mais pour des plus agréables que j'ai passé avec vous ! Et sans oublier **Aurélié** aussi ! L'équipe était sacrément efficace, surtout à la casa España ^^

A **Dedel**, **Pierrot** pour la bonne humeur pendant la prod et hors des gants ! Et sans oublier **Marine** ! Merci à toi pour les bons moment en salle (avec shakira bien sûr !) mais surtout pour les bons moments en dehors du CHU. On aura encore l'occasion de se raconter plein de choses ! :D



A **Rémy** et **Benoit**, pour les blagues subtiles et qualitatives dont vous m'avez fait part ! votre présence a rendu mes années à Limoges beaucoup plus poétique !

A **Bignoux** (beau gosse va !), **Fanny**, **Flo**, **Atik** et tous les autres ! Merci pour avoir rendu les moments plus agréables ! On faisait une bien belle équipe !

A mes rencontres du CIC : ma **Coloc** (bisou à chaton), pour tous les moments et les discussions des plus intéressantes ! Tu es une belle rencontre ! **Gwendo** ! Pour les pauses café et les cours d'astrologie ! J'attends ton débrief sur les astres chinois ^^, **Théo** pour ta gentillesse et ta patience ! Et bien sûr tous les autres, nos cours épiques d'anglais (**Julie**, **Sarah**), notre chorée endiablée et l'apport énorme de mes connaissances lors du blind test !

A **Paupau** ! Merci pour ton sérieux et surtout ton non-sérieux ^^ (j'espère que ta bimbo va bien, d'ailleurs j'attends toujours ma commande hehe) J'ai vraiment passé un super semestre et la suite n'est que meilleurs ! avec bien évidemment le donjuan **William**, nos superbes balades à moto et aussi un épisode avec une volaille et une canette de bière ... et évidemment **Arnaud** est ton humour si délicat !

A **Valou**, bon on ne va pas revenir sur le sujet mais il est vrai que les débuts ont été plutôt chaotique, surtout à cause de moi je te l'accorde ^^ . Mais je suis vraiment content d'avoir partagé ces quelques années avec toi ! on a formé une bien belle équipe !

A **Michou**, pour ta joie de vivre et ta bonne humeur ! Ainsi que tes pas de danse sur le dancefloor ! Je suis content d'avoir passé mon internat avec ta compagnie

Au **Pr. Fromage**, pour les moments de calme et de repos dont vous avez le secret ! mais aussi pour avoir partagé un bon nombre d'opinions de vie ! Ce fut un réel plaisir ! Mais aussi à **Juju** pour ton sérieux et ta gentillesse (je te battraï !! ^^)

A **JP**, pour ton amitié poitevine qui s'est transformé en limougeaude ! Merci pour tes conseils poulet !

A **Lise**, pour ta relecture de mes diapos à la dernière minute ^^, **Clotilde** (ma men !) pour mon premier semestre de toute beauté ! **Elodie** pour ta bonne humeur et ton expertise (garde la photo en tête, j'y arriverai !), au Pr. **Laburthe** pour les parties de poker !

Mais aussi merci à **Marie-lyne**, **les Lucil(l)e**, **Aug**, **Estelle** (CHATEAU !), **Alix**, **Ophélie** (poto !!), **Paul**, **Clara**, **Hamza**, **Jules**, **Estelle**, **Annapatte**, **Anissa**, **Benoit** ... Je dois surement en oublier mais ne m'en veuillez pas !

A **Faudel** ! Pour m'avoir donné une chambre à l'internat hehe mais surtout pour les bons moments et les repas à la maison ! On va remettre ça en Martinique !

A **Amandine**, pour ta gentillesse et à ton beau blond **Martin**, pour les bons moments et les fameuses parties de tennis ! Je suis content de vous avoir rencontré !

Au maître **Wing**, pour le mumbay gym club, pour les conseils avisés en escalade et tous les bons moments.

A **Caro**, merci de m'avoir supporté pendant au moins une bonne année, je sais que ça n'a pas dû être évident ^^ Tu es vraiment une super amie ! et bien sûr merci à l'**Empaqueté** ! Pour sa folie, sa luge d'été et bien sûr pour tous les repas à la maison !

A **Flo** ! Mon co-interne ! Ce fut un plaisir de passer un semestre avec toi ! On aura vraiment bien rigolé et je sais qu'on en aura encore l'occasion plein de fois ! Et puis ce semestre n'aurait pas été aussi épique sans **Macia** ! Merci à tous les deux pour votre gentillesse !

A **Raph**, pour les repas en toutes simplicités sans prise de tête, pour le partage de la passion du karting et pour toutes les belles conversations autour d'une bonne bouteille de la Croix des gentils !

A la coloc, **Marwan** et **Ernest**, que dire ... ces années ont été folles ! Merci pour avoir été là pour me motiver ou me remonter le moral ! La coloc était incroyable, on aura fait les 400 coups ! Les repas, la pêche (sur Vassivière ...), les merguez, le MECHOUI !! C'était vraiment top de partager tout ça avec vous ! Je suis content qu'on ait eut le temps de se faire une dernière aprem entre colocs !

Et bien sûr, merci à **Pierre-marie** (vit en homme libre mon frère), **Maxou**, **Marie**, **Julia**, **Alex**, **Louis**, **Rémy**, **la team gwada**, **mama** ... et tous ceux que je n'ai pas cités mais qui se reconnaîtront !

Au **Docteur Cèbe**, Je suis content de t'avoir à mes côtés. Je te remercie d'avoir su me rassurer pendant les derniers moments de stress lors de cette rédaction. On a encore plein de voyage à faire et pleins de nouveaux lieux à découvrir ensemble ! Le temps passe vite mais je suis vraiment content d'avoir croisé votre chemin, je t'aime jolie choup :)

A mes **Parents**, merci pour m'avoir toujours poussé à faire mieux, merci pour m'avoir toujours soutenu depuis le début même quand les plans ne se déroulaient pas comme prévu. Je ne serai pas là où je suis si je n'avais pas eu votre appui. Je suis vraiment content et fier d'être votre fils et c'est quelque chose qu'on ne pourra jamais me retirer. Je vous aime MERCI

A mon **Frère** et à ma **Sœur**, j'ai l'impression qu'on vient de loin mais il nous reste encore du chemin à parcourir. Merci d'être là pour moi, il suffit de discuter tous les trois pour que les choses deviennent plus simples. On avance de plus en plus et je sais maintenant qu'on peut accomplir de grandes choses tous ensemble. Je suis vraiment super fier de vous et super fier de nous ! Merci d'être aussi présent pour moi ! Je vous aime ! Bisou et vive la confrérie !!!!

## 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/>



## Liste des abréviations

---

- Ac = Anticorps
- ADCC = Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
- ADN = Acide Désoxyribonucléique
- Ag = Antigènes
- AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
- ASC = Aire Sous la Courbe
- AVK = Antivitamine K
- AUC = Area Under the Curve
- BIC = Bayesian Index Criterion
- BNP = Brain Native Peptide
- C0 = Concentration résiduelle
- CL = Clairance
- CYP3A5 = Cytochrome P450 3A5
- DFG = Débit de Filtration Glomérulaire
- GvHD = Graft versus Host Disease
- HLA / CMH = Human Leukocyte Antigen / Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- IM = Intra Musculaire
- IMPDH : Inosine monophosphate dehydrogenase
- INR = International Normalized Ratio
- IV = Intra Veineux
- Ktr = Constante de transition
- LB = Lymphocyte B
- LSS = Limited Sampling Strategy
- LT = Lymphocyte T
- MAP-BE = Maximum A Posteriori – Bayesian Estimator
- mTOR: mammalian Target of Rapamycin
- NK = Natural Killer
- Pc-VPC = prediction corrected visual predictive check
- POPPK = POPulation Pharmacokinetics
- Pro- BNP = Pro- Brain Native Peptide
- PRPP : Phosphoribosylpyrophosphate

- PTA = Probability of Target Attainment
- SC = Sous cutanée
- STP = Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- $T_{1/2}$  = Temps de demi-vie
- TAC = Tacrolimus
- TFC-MS/MS = en flux turbulent-spectrométrie de masse en tandem
- TSA = Tronc Supra-Aortique
- UGT = UDP-glucuronyl-transférases
- Vd = Volume de distribution

# Table des matières

---

• Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges.....	4
Remerciements .....	7
Droits d'auteurs .....	12
Liste des abréviations.....	13
Table des matières.....	15
Table des illustrations.....	17
Table des tableaux.....	18
Préambule.....	19
Introduction .....	20
Sélection de la paire donneur/receveur pour une transplantation cardiaque.....	21
1.1. Sélection du donneur .....	21
1.1.1. Contrôle de la compatibilité du système ABO .....	21
1.1.2. Le cross-match lymphocytaire .....	21
1.1.3. Pour une transplantation cardiaque .....	22
1.2. Sélection du receveur .....	22
1.2.1. Pathologie .....	22
1.2.2. Degrés d'immunisation .....	22
1.2.3. Critères de priorité.....	23
Acte chirurgicale, réaction immunitaire et rejet de greffe .....	24
2.1. Acte chirurgicale .....	24
2.2. La réaction immunitaire post transplantation .....	25
2.2.1. Réaction Humorale.....	25
2.2.2. Réaction Cellulaire .....	25
2.3. Les différents types de rejet.....	25
2.3.1. Le rejet hyper aigu (réaction humorale) .....	25
2.3.2. Le rejet de greffe aigu (réaction cellulaire).....	25
2.3.3. Le rejet de greffe chronique (mécanisme immunologique et non-immunologique) .....	26
2.3.4. Le rejet spécifique à la transplantation cardiaque .....	26
2.4. Suivi post-transplantation cardiaque .....	26
Les Immunosuppresseurs .....	28
3.1. Les différentes familles thérapeutiques .....	28
3.1.1. Les anti-calcineurines .....	28
3.1.2. Les antimétabolites :.....	28
3.1.3. Les inhibiteurs de mTOR.....	29
3.1.4. Les sérums anti-lymphocytaire .....	29
3.1.5. Les anti-CD25 .....	29
3.1.6. Les anti CD20.....	29
3.1.7. Les anti CD52.....	29
3.2. Les stratégies thérapeutiques .....	30
3.2.1. Le traitement d'induction.....	30

3.2.2. Le traitement de maintien .....	30
Le suivi thérapeutique pharmacologique : .....	31
4.1. Généralité .....	31
4.1.1. Suivi thérapeutique pharmacologique et tacrolimus .....	31
4.2. Modélisation pharmacocinétique .....	32
4.2.1. La pharmacocinétique .....	32
4.2.2. Le modèle pharmacocinétique .....	34
4.2.3. La pharmacocinétique non compartimentale .....	34
4.2.4. La pharmacocinétique individuelle ou compartimentale .....	34
4.2.5. La pharmacocinétique de population .....	35
Modélisation du tacrolimus en deux prises par jour post-transplantation cardiaque .....	39
5.1. Introduction .....	39
5.2. Matériel et méthode .....	40
5.2.1. Patients et échantillon .....	40
5.2.2. Analyse .....	40
5.2.3. Pharmacogénétique .....	40
5.2.4. Données manquantes .....	41
5.2.5. Modélisation pharmacocinétique .....	41
5.2.6. Développement du modèle structural .....	41
5.2.7. Etude des covariables .....	41
5.2.8. Validation interne .....	42
5.2.9. Estimateur bayésien .....	42
5.2.10. Simulation des différentes doses .....	43
5.3. Résultats : .....	43
5.3.1. Modèle pharmacocinétique : .....	44
5.3.2. Estimateur bayésien : .....	49
5.3.3. Variation de la probabilité d'atteinte de la cible en fonction du statut CYP3A5 .....	51
5.4. Discussion : .....	52
Conclusion .....	55
Références bibliographiques .....	56
Annexes .....	62
Annexe 1. Article soumis au British Journal of Clinical Pharmacology .....	63
Annexe 2. Résumé soumis à la Société Française de pharmacologie et thérapeutique pour le congrès 2023 à Limoges .....	82
Serment De Galien .....	84



## Table des illustrations

Figure 1: Schéma d'un cross match lymphocytaire.....	22
Figure 2: Technique biauriculaire transplantation cardiaque. ( University of Ottawa heart institute).....	24
Figure 3: Technique bicavale transplantation cardiaque (University of Ottawa heart institute) .....	24
Figure 4: Voir d'activation du lymphocyte T et site d'action des principaux immunosuppresseur (22).....	30
Figure 5: Schéma des différentes concentrations dans le temps en fonction du mode d'administration (27).....	33
Figure 6: Exemple de modèle mamillaire(34) .....	36
Figure 7: Exemple de modèle d'erreur : additif (A), proportionnel (B) (41) et combiné (C)....	37
Figure 8: Diagrammes d'évaluation concernant le modèle final des prédictions individuelle (A) ou de la population (B) par rapport aux concentrations observées et des résidus pondérés en fonction du temps (h) (C) ou de la prédiction individuelle (D) dans la population de développement.....	45
Figure 9: Distribution des covariables avant et après l'imputation par la technique des K plus proche voisin (ligne rouge : après l'imputation ; ligne noir : avant l'imputation). .....	47
Figure 10: pcVPC du modèle final superposé aux concentrations observées ( $\mu\text{g/l}$ ) de l'ensemble de données de développement (A) et de validation (B) en fonction du temps (h). (Aire = intervalle de prédiction ; pointillés = percentiles prédits ; ligne = percentiles empiriques) .....	49
Figure 11: Bland Altman entre la méthode tous point et la LSS .....	50
Figure 12: Proportions de patients simulés atteignant différents objectifs de Tac C0 avec différents schémas posologiques. ....	51
Figure 13: Proportions de patients simulés atteignant différents objectifs d'ASC Tac avec différents schémas posologiques. ....	52

## Table des tableaux

---

<i>Tableau 1: Résumé système sanguin ABO</i> .....	21
<i>Tableau 2 : Exemple protocole de suivi post transplantation cardiaque (Lyon)</i> .....	27
<i>Tableau 3: Caractéristique des anti-calcineurines</i> .....	28
<i>Tableau 4: Caractéristique des antimétabolites</i> .....	29
Tableau 5 : Caractéristique des inhibiteurs de mTOR .....	29
Tableau 6: Caractéristique de la population.....	43
Tableau 7: Paramètres pharmacocinétiques : .....	46
Tableau 8: Comparaison des percentiles des covariables avant et après l'imputation des données .....	47
Tableau 9 : Sélection des covariables selon le critère de vraisemblance.....	48
Tableau 10: Comparaison des LSS dans l'ensemble des données de développement et de validation.....	50

## Préambule

---

Ce travail de thèse porte sur la modélisation pharmacocinétique du tacrolimus au rythme d'une prise 2 fois par jour dans une population de patients adultes post-transplantation cardiaque. Il a conduit à la rédaction d'un article scientifique et d'un résumé qui ont été soumis au British Journal Of Clinical Pharmacology et à la société française de pharmacologie et de thérapeutique respectivement (article soumis et abstract en annexe). Le but de cette recherche est l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patients en mettant au point un estimateur Bayésien, basé sur une stratégie d'échantillons limités capable de prédire l'exposition globale du tacrolimus afin de proposer des adaptations posologiques les plus précises possibles permettant de maximiser son efficacité et réduire l'apparition d'effets indésirables.

## Introduction

---

La transplantation d'organe demeure le traitement de dernier recours face à la perte de fonction définitive de ce dernier.

Elle fait partie des grandes avancées de la science. Historiquement, cette avancée commence en 1906 lorsque le Dr. Jaboulay (1860-1913) effectue une xéno greffe en transplantant un rein de chèvre au niveau du pli du coude d'une femme atteinte d'insuffisance rénale terminale. Au cours de la même année, il reproduit sa chirurgie et même si les chirurgies sont des succès, les patients succombent très rapidement. Inspiré par ces travaux, en 1908, le Dr. Carrel réalise une allogreffe rénale chez l'animal. Il obtient le prix Nobel de médecine en 1912 grâce à ses travaux sur les anastomoses vasculaires. La découverte de l'association entre le système immunitaire et le rejet du transplant se fait en 1933 par le Dr. Voronoy (1). Il réalise une transplantation allogénique rénale chez l'homme, la patiente décèdera peu de temps après l'intervention. C'est après la seconde guerre mondiale, en 1945, que le premier antigène d'histocompatibilité fut découvert. En 1947, le Dr Hume réalise une allogreffe rénale clandestinement en plaçant le rein au niveau de la fosse iliaque, une localisation qui permet de faciliter l'anastomose vasculaire et urétérale. Cette localisation est celle utilisée actuellement. En 1951, le Dr. Lawler greffe avec succès le rein d'un patient décédé sur une patiente, elle survivra 6 mois. Une année plus tard, une mère propose à l'équipe de l'hôpital Necker de prendre son rein pour le donner à son fils victime d'un accident qui lui fit perdre son rein unique, l'enfant périt 21 jours plus tard, c'est la première transplantation avec donneur vivant. Le rejet de greffe et la notion d'histocompatibilité fut marqué par le succès totale d'une transplantation entre deux vrais jumeaux en 1954. Le système HLA et la compatibilité donneur receveur fut décrit pour la première fois par le Dr. Dausset en 1960 (1,2).

Les thérapies immunosuppressives étaient alors guidées par l'irradiation, les corticoïdes et le méthotrexate. Grâce à ces traitements, le patient transplanté rénal du Dr. Hume survécut 21 mois. En 1967, la première transplantation cardiaque a eu lieu en Afrique du Sud. Le Dr. Christian Barnard réalisa cette greffe avec une survie du patient de 18 jours. En France, la première transplantation cardiaque fut effectuée en 1968 par le Dr. Cabrol. En 1972, le laboratoire Sandoz découvre la ciclosporine et son action immunosuppressive (3).

En 1984, un deuxième inhibiteur de la calcineurine fut isolé par une équipe japonaise, le tacrolimus (TAC). Après plusieurs études cliniques, le tacrolimus a démontré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance rénale par rapport à la ciclosporine, son amélioration du service médical rendu est modérée (4). Aujourd'hui, plusieurs immunosuppresseurs possèdent l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la transplantation. Cette classe pharmacologique permet d'améliorer la survie des patients mais aussi leur confort de vie. La mesure de la concentration résiduelle sanguine des immunosuppresseurs doit être mise en place pour garder celle-ci dans une zone thérapeutique, étroite, pour contrôler l'effet immunosuppresseur (5). Le surdosage entraîne une immunodépression importante du système immunitaire du patient et ainsi augmente le risque infectieux (6) et la toxicité rénale (7). Au contraire, le sous dosage ne déprime pas assez le système immunitaire ce qui augmente le risque de rejet du greffon.

L'adaptation posologique individuelle est donc nécessaire pour garantir une immunosuppression optimale pour laquelle la modélisation pharmacocinétique peut aider.

# Sélection de la paire donneur/receveur pour une transplantation cardiaque

## 1.1. Sélection du donneur

Tout d'abord, la recherche d'un donneur identique est primordiale. Toutefois, les donneurs identiques étant très rares (uniquement les vrais jumeaux), la recherche d'un donneur compatible reste une solution. Il y a plusieurs étapes à effectuer afin de trouver un donneur avec une compatibilité la plus optimale possible.

### 1.1.1. Contrôle de la compatibilité du système ABO

La compatibilité devant être respectée lors d'une transfusion est la même lors d'une transplantation (8).

Le système ABO fut découvert en 1900 par le scientifique Karl Landsteiner. Il définit 4 types de groupes sanguins qui diffèrent par l'expression ou non de 2 antigènes à la surface des hématies : le A et le B exprimés au niveau du chromosome 9. C'est le système le plus important des 29 systèmes classifiant le typage sanguin.

Tableau 1: Résumé système sanguin ABO

Groupe	Antigènes (hématie)	Anticorps (sérum)
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	AB	Pas d'expression
O	Pas d'expression	Anti-A et anti-B

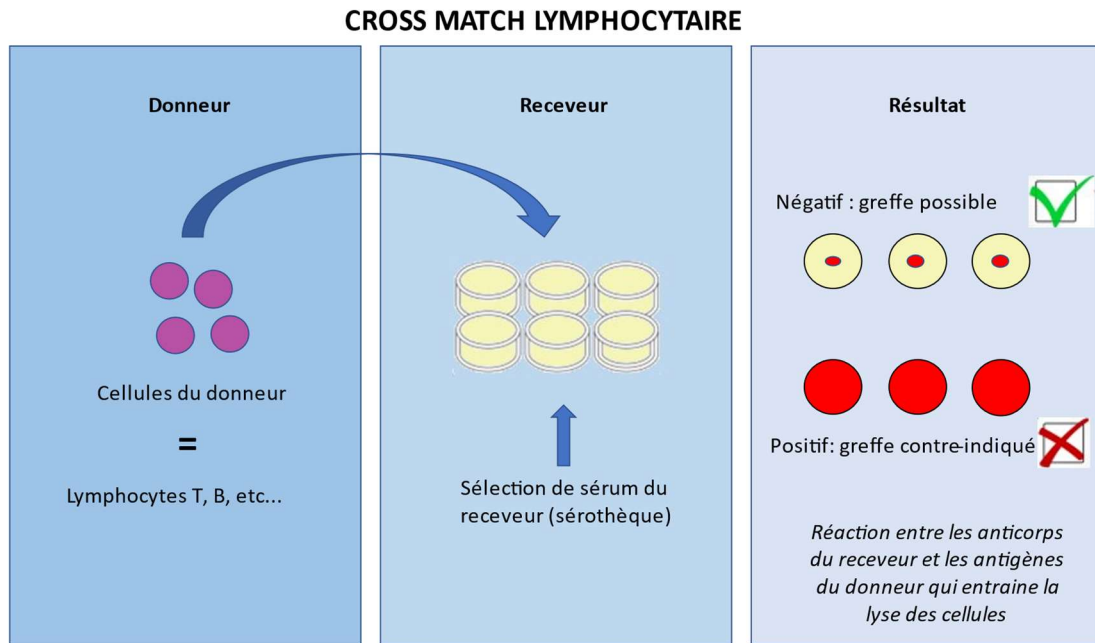
On considère que la transfusion se rapproche d'une greffe d'hématie, suivant cette réflexion les donneurs A ne peuvent donner qu'à des patients A et AB, les donneurs B à des patients B et AB, les donneurs AB à des patients AB alors que les donneurs de type O sont dit donneurs universels.

### 1.1.2. Le cross-match lymphocytaire

Ce test permet d'objectiver la présence, ou non, d'anticorps dirigés contre les antigènes du receveur. Il consiste à mettre en contact des lymphocytes du donneur avec des anticorps du receveur.

La méthode la plus rapide pour déterminer le résultat est l'utilisation de la microlymphocytotoxicité. Ce test est réalisé sur une plaque de micro-titration (dit plaque de Terasaki). Si la réaction est positive (lyse cellulaire > 20%), la greffe est contre-indiquée puisque les anticorps du receveur lysent les cellules du donneur, au contraire si elle est négative, il n'y a pas de réaction entre le donneur et le receveur et la greffe est envisageable (9).

Figure 1: Schéma d'un cross match lymphocytaire



### 1.1.3. Pour une transplantation cardiaque

Les greffons doivent impérativement venir d'un donneur de moins de 60 ans en état de mort cérébrale, sans antécédent de pathologie cardiaque, coronarienne ou pulmonaire. La taille du cœur doit aussi être compatible entre les deux individus (10,11).

## 1.2. Sélection du receveur

### 1.2.1. Pathologie

Les indications de la transplantation cardiaque sont :

- Insuffisance cardiaque au stade terminal
- Coronaropathie
- Arythmie
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Cardiopathie congénitale
- Patients présentant des séquelles cardiaques dues à un trouble pulmonaire ayant nécessité une transplantation pulmonaire
- Patients ne pouvant pas être sevrés du dispositif temporaire d'assistance cardiaque après un infarctus

### 1.2.2. Degrés d'immunisation

Il faut caractériser le degré d'immunisation des receveurs. En effet, des receveurs vont pouvoir reconnaître une grande majorité d'antigène HLA et donc avoir de nombreux cross match lymphocytaires positifs. Il sera compliqué de trouver un greffon compatible si le degré d'immunisation est élevé. Étant donné la faible probabilité de trouver un greffon compatible,

ces patients sont prioritaires par rapport à des receveurs reconnaissant un nombre plus faible d'antigènes HLA.

### 1.2.3. Critères de priorité

Le caractère prioritaire d'attribution du greffon cardiaque est décidé par un collège d'experts. L'inscription sur la liste d'attente de greffe, la répartition et l'attribution du greffon sont gérées par l'Agence de Biomédecine. Cette répartition se doit être : équitable, efficiente, réaliste et fondée sur des critères les plus objectifs possibles.

La répartition s'effectue grâce au score national d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC) qui comporte 4 étapes :

- Calcul de l'index de risque cardiaque (ICAR) :
  - L'index est compris entre 0 et 40
  - Il prend en compte l'assistance mécanique de courte durée, le dosage du BNP et du pro-BNP, le DFG et la bilirubine totale
  
- Calcul du score cardiaque composite brut (GCB) qui détermine 4 composantes :
  - L'adulte standard : Patient âgé de plus de 18 ans et dont le pronostic est prédit par l'ICAR
  - L'adulte expert : Situation clinique associée à un surrisque de décès ou de sortie de liste non objectivée par l'ICAR
  - La pédiatrique standard : Patient âgé de moins de 18 ans n'ayant pas de critères d'urgence
  - La pédiatrique expert : 2 niveaux de priorités attribuées selon le contexte clinique (XPCP1 et XPCP2)
  
- Calcul du score cardiaque composite pondéré (CCP) :
  - Association du GCB avec la compatibilité donneur-receveur.
    - Compatibilité ABO
    - Appariement morphologique
    - Résultat attendu de la greffe
  
- Calcul du SNACG :
  - Il résulte de l'association entre le CCP et la durée du trajet entre le lieu de prélèvement et celui de la greffe.

S'il n'y a pas de receveurs prioritaires, l'attribution sera faite en se basant sur le critère géographique, tout ceci afin de garantir au maximum la viabilité, la qualité et donc la bonne transplantation du greffon (12,13).

# Acte chirurgical, réaction immunitaire et rejet de greffe

## 2.1. Acte chirurgical

L'ischémie froide du greffon doit durer moins de 4 heures pour garantir sa viabilité. La transplantation dure entre 5 et 6 heures et débute par une sternotomie médiane verticale. Cet acte se fait sous circulation extracorporelle. Le déroulement de la transplantation est bien codifié : suture de l'oreille gauche du greffon à la collerette au niveau des veines pulmonaires du receveur, suture de l'artère pulmonaire et de l'aorte du greffon aux gros vaisseaux du receveur, puis suture des veines caves au niveau de l'oreillette droite (11).

Il est potentiellement nécessaire de mettre en place une assistance circulatoire temporaire post-greffe due à des possibles dysfonctions précoces du greffon.

Figure 2: Technique biauriculaire transplantation cardiaque. ( University of Ottawa heart institute)

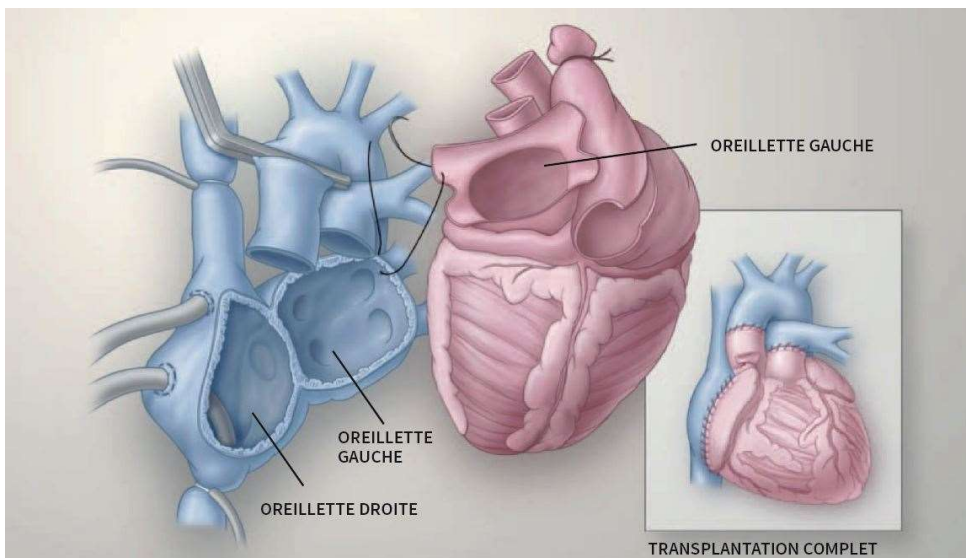
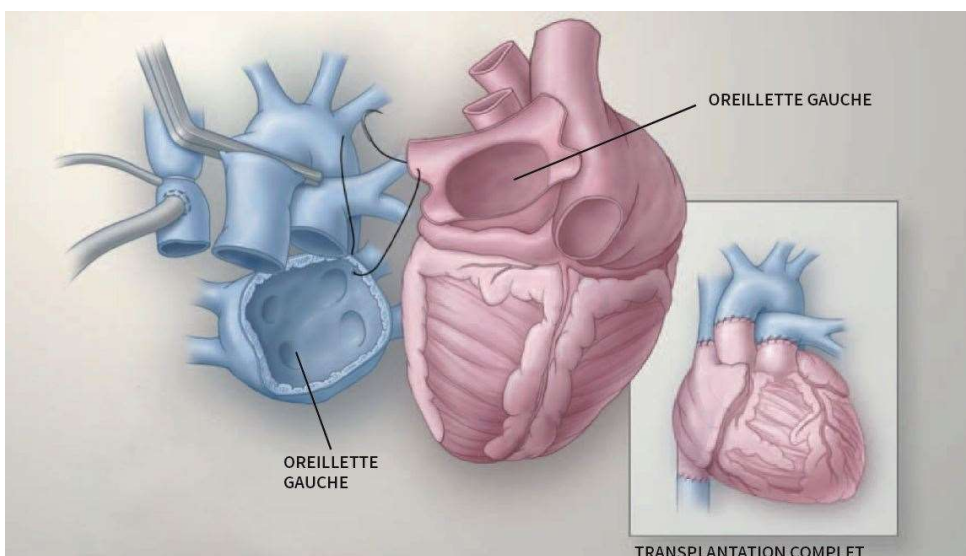


Figure 3: Technique bicavale transplantation cardiaque (University of Ottawa heart institute)





## 2.2. La réaction immunitaire post transplantation

Il existe deux types de réactions immunitaires :

- La réaction de l'hôte contre le greffon, c'est la plus commune dans la transplantation d'organe solide.
- La réaction des cellules du greffon contre l'hôte (GvHD). Elle est peu fréquente pour les transplantations d'organes solides mais est souvent fatale pour le receveur. C'est en revanche, la principale complication dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### 2.2.1. Réaction Humorale

Réaction médiée par les lymphocytes B après leur rencontre avec les antigènes du greffon, que ce soit du système ABO ou des antigènes de l'endothélium. Cette réaction intervient surtout au niveau du rejet de greffe hyper-aigu.

### 2.2.2. Réaction Cellulaire

C'est l'activation des lymphocytes T qui va jouer un rôle central dans le mécanisme de rejet de greffe. Grâce à la reconnaissance d'antigènes du greffon via des cellules présentatrices d'antigènes (exemple : les macrophages), le LT passe de la phase repos à actif. Il y a alors une cascade de signalisations intra cytoplasmiques médiées par la calcineurine qui va entraîner la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (exemple : interleukine-2). Ces cytokines vont induire l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques, des monocytes, c'est une réaction en cascade (14).

## 2.3. Les différents types de rejet

L'organisme d'un receveur tend à détruire ce qu'il ne reconnaît pas comme faisant partie de lui (principe du soi / non soi). Plus le CMH est différent, plus le rejet sera rapide et brutal (15–17).

### 2.3.1. Le rejet hyper aigu (réaction humorale)

Il apparaît quelques minutes suivant la greffe et plus particulièrement lors du rétablissement de la circulation sanguine entre le greffon et le receveur. C'est un rejet à médiation humorale. Les anticorps du receveur se fixent sur les cellules endothéliales du greffon et recrutent le complément. Il y aura alors des lésions endothéliales, une extravasation puis une congestion massive et rapide de l'organe qui entraînera sa perte de fonction brutale et définitive. Le greffon doit être retiré immédiatement au risque de conduire au décès du receveur.

Pour prévenir ce risque, on réalise un cross match lymphocytaire : c'est la mise en contact des anticorps du receveur avec les antigènes du greffon. S'il est positif, cela veut dire que le receveur est immunisé contre le greffon et la greffe est donc contre-indiquée. Ce type de rejet est devenu rare grâce au dépistage pré-transplantation.

### 2.3.2. Le rejet de greffe aigu (réaction cellulaire)

Ce type de rejet apparaît au bout de quelques jours à plusieurs mois après la transplantation, il est de nature humorale et/ou cellulaire. Les antigènes majeurs déclenchant cette réaction sont les antigènes HLA. Les cellules T et NK sont recrutées et vont se fixer sur les cellules du greffon afin de les détruire. Leur recrutement entraîne la synthèse de cytokines pro-

inflammatoires responsables de lésions vasculaires et tissulaires non réversibles. Le développement progressif d'anticorps du receveur dirigés contre les antigènes du greffon ajoute à la médiation cellulaire une composante humorale, ce sont les anticorps agissant par mécanisme de cytotoxicité (ADCC). Les rejets humoraux sont de pronostic plus sévère et le traitement doit être agressif pour espérer la survie du greffon (plasmaphérèse, immunoglobulines et anticorps anti-CD20). Si le traitement immunosuppresseur n'est pas bien maîtrisé, le risque d'apparition d'une vascularite nécrosante avec une nécrose de l'endothéliale et la perte progressive de la fonction de l'organe est augmenté.

Le diagnostic de ce rejet est clinique et biologique. Le rejet doit être confirmé par l'analyse d'une biopsie du greffon mettant en évidence des infiltrats lymphocytaires, des lésions tissulaires et vasculaires et des dépôts de C4d. L'utilisation de la classification de l'*international society of heart and lung transplantation* (ISHLT) (18) permet de caractériser le grade de gravité du rejet. Des épisodes répétés de rejets aigus sont un mauvais pronostic d'apparition de rejet chronique.

### **2.3.3. Le rejet de greffe chronique (mécanisme immunologique et non-immunologique)**

C'est le rejet qui est le moins bien maîtrisé par les thérapeutiques actuelles. Il se développe sur plusieurs années malgré un traitement immunosuppresseurs. Lentement, l'organe subit des lésions (principalement vasculaires) et la fonction diminue au fil du temps en l'absence de causes mécaniques et/ou infectieuses. Pour une transplantation rénale, généralement la durée de vie du greffon est de 10 à 15 ans. S'il y a une bonne hygiène de vie, que le don provient d'un donneur vivant et que la compatibilité entre donneur et receveur est optimale, le greffon peut continuer à être fonctionnel au bout de 30 ans post-transplantation. Pour une transplantation cardiaque, certains greffons peuvent vivre plus de 20 ans(19).

L'utilisation d'une thérapie immunosuppressive afin de prévenir ces risques est primordiale mais l'équilibre entre une immunosuppression efficace et une toxicité limitée est délicat à obtenir (14).

### **2.3.4. Le rejet spécifique à la transplantation cardiaque**

Il existe un rejet spécifique à la transplantation cardiaque, c'est la vasculopathie de l'allogreffe cardiaque. La cause est multifactorielle et le mécanisme n'est pas encore bien élucidé. Elle se caractérise par une prolifération d'athérosclérose. Il faut donc faire diminuer rapidement les concentrations en lipides pour prévenir son apparition.

## **2.4. Suivi post-transplantation cardiaque**

Le suivi post-transplantation est mis en place dans le but de détecter le plus précocement possible, toute défaillance potentielle du greffon (20).

Le suivi du patient transplanté est lourd. En effet, après une hospitalisation de 2-3 semaines post-transplantation, il est hospitalisé dans une maison de convalescence et peut rejoindre son domicile après 2 mois.

La première année est ponctuée de nombreuses visites avec notamment, un bilan sanguin toutes les semaines pendant 3 mois puis tous les 15 jours jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les mois jusqu'à 1 an post greffe. Ensuite les contrôles s'effectueront tous les trimestres.

En dehors des examens biologiques, le patient devra faire des coronarographies régulières. En effet, le cœur transplanté étant dénervé, il n'y a plus de signe d'alarme s'il survient un problème coronarien.

Tableau 2 : Exemple protocole de suivi post transplantation cardiaque (Lyon)

<p><b><u>Examens invasifs</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coronarographie (+ cathétérisme cardiaque droit sur indication élective) :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3<sup>ème</sup> semaine post-greffe si donneur &gt; 40 ans. Puis à 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans puis tous les 5 ans post-greffe. Si la coronarographie est anormale (angioplastie par exemple) : coronarographie annuelle</li> </ul> </li> <li>• Biopsie endomyocardique du ventricule droit :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hebdomadaire le premier mois, puis à M2, M3, M6, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans</li> </ul> </li> </ul>
<p><b><u>Examens non invasifs</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échocardiographie transthoracique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hebdomadaire le premier mois, à chaque hospitalisation, à chaque consultation mensuelle la première année, puis toutes les 2 consultations</li> </ul> </li> <li>• Tous les 2 ans :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doppler TSA + aorte</li> <li>○ Échographie abdominale</li> <li>○ Scanner thoracique (plus fréquent en cas de lésions à surveiller)</li> </ul> </li> </ul>

## Les Immunosuppresseurs

Le premier immunosuppresseur a été découvert en 1972 par le laboratoire Sandoz et plus particulièrement par Jean François Borel. C'est en recherchant de nouveaux antibiotiques, qu'il isola une souche de champignons : *Tolypocladium inflatum*. Cette souche présentait une molécule à action fongicide mais après analyse, elle se révèle avoir une action immunosuppressive plus importante que son activité fongicide, c'est la ciclosporine.

Le tacrolimus (aussi appelé FK-506 ou Fujimycine), a été découvert en 1984. Il est isolé à partir d'une bactérie : *Streptomyces tsukubaensis*. C'est un macrolide immunosuppresseur, de la même famille thérapeutique que la ciclosporine, qui a été autorisé pour la première fois par la Food and Drug Administration en 1994. Il permet une diminution plus importante du risque de rejet aigu par rapport à l'utilisation de la ciclosporine avec une tolérance rénale et lipidique améliorée(4).

À la suite de cette découverte, plusieurs familles d'immunosuppresseurs sont venues se greffer à l'arsenal thérapeutique (6,21).

### 3.1. Les différentes familles thérapeutiques

#### 3.1.1. Les anti-calcineurines

Découverte en 1972, cette famille se compose de 2 molécules actives : la ciclosporine et le tacrolimus. Leurs actions immunosuppressives découlent d'une inhibition du signal permettant la prolifération de lymphocytes T et de cytokines.

Tableau 3: Caractéristique des anti-calcineurines

Molécules	Indication	Mécanisme d'action
<b>Ciclosporine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prévention de rejet de greffe solide</li><li>• Seul immunosuppresseur indiqué chez la femme enceinte</li><li>• Maladie auto-immune</li></ul>	Inhibe l'activation de la calcineurine en se fixant sur le récepteur de la cyclophilline
<b>Tacrolimus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prévention de rejet de greffe solide</li><li>• Pathologie dermatologique</li></ul>	Inhibition de l'activation de la calcineurine en se fixant sur le récepteur FKBP

FKBP: 12-KDa FK506-binding protein

#### 3.1.2. Les antimétabolites

Cette famille se compose de plusieurs molécules utilisées principalement comme chimiotoxiques. Il existe 2 molécules utilisées dans le rejet de greffes, l'azathioprine et l'acide mycophénolique. Elles agissent en inhibant la synthèse d'ADN associé à l'activation des LT.

Tableau 4 : Caractéristique des antimétabolites

Molécules	Indication	Mécanisme d'action
<b>Azathioprine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention de rejet de greffe solide</li> <li>Maladie auto-immune</li> </ul>	Inhibition de la synthèse des bases puriques en inhibant la PRPP aminotransférase
<b>Acide mycophénolique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention de rejet de greffe solide</li> </ul>	Inhibition de la synthèse des bases puriques en inhibant l'IMPDH

*PRPP : Phosphoribosylpyrophosphate ; IMPDH : Inosine monophosphate dehydrogenase*

### 3.1.3. Les inhibiteurs de mTOR

Elle se compose du sirolimus et de l'everolimus. Ils inhibent la prolifération lymphocytaire en inhibant la cascade de signalisation de l'interleukine 2.

Tableau 5 : Caractéristique des inhibiteurs de mTOR

Molécules	Indication	Mécanisme d'action
<b>Sirolimus Et Everolimus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention de rejet aigu de la greffe rénale</li> </ul>	Inhibition de la prolifération lymphocytaire par inhibition de la m-TOR

*m-TOR: mammalian Target of Rapamycin*

### 3.1.4. Les sérums anti-lymphocytaire

Les sérums anti-lymphocytaire vont permettre une opsonisation des LT et leur phagocytose. Cette famille est uniquement indiquée dans les rejets aigus résistants aux corticoïdes et dans la phase d'induction post-transplantation.

### 3.1.5. Les anti-CD25

Les anti-CD25 (récepteur à l'Inter Leukine 2) représentés par le basiliximab et le daclizumab, sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur CD25 des LT afin d'inhiber leurs activations.

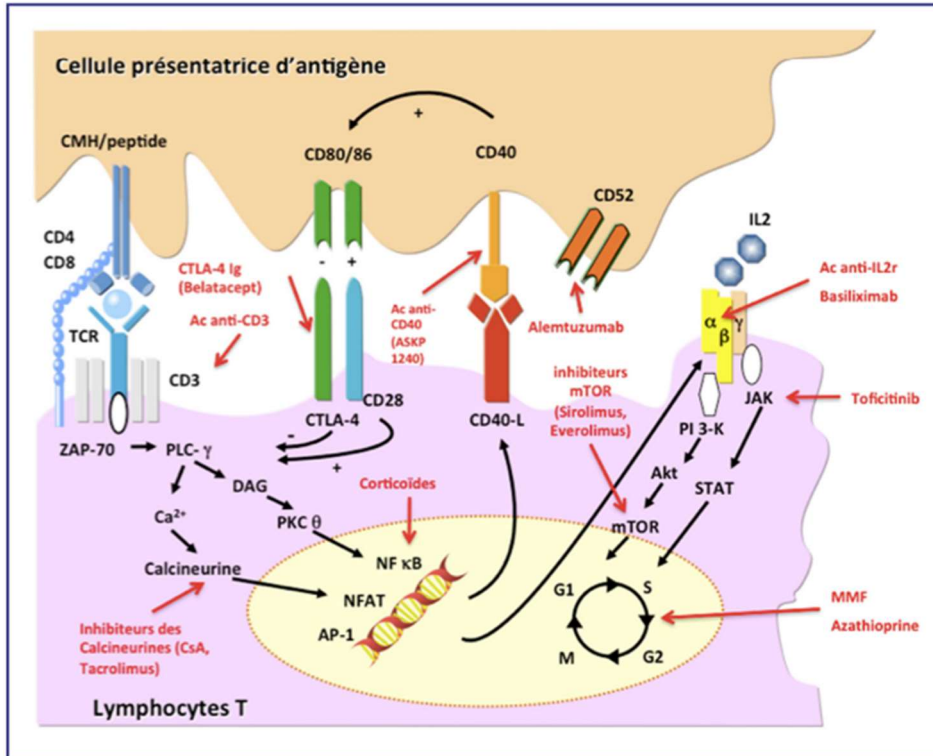
### 3.1.6. Les anti CD20

Les anti-CD20 inhibent le rejet humoral en inhibant l'activation des lymphocytes B (LB) par la fixation au récepteur CD20. Le chef de file est le rituximab.

### 3.1.7. Les anti CD52

Les anti-CD52 inhibent l'induction des LT et des LB en se fixant sur leurs récepteurs CD52 (alemtuzumab).

Figure 4: Voie d'activation du lymphocyte T et site d'action des principaux immunosuppresseurs (22)



### 3.2. Les stratégies thérapeutiques

#### 3.2.1. Le traitement d'induction

La thérapie débute habituellement par une phase d'induction, c'est-à-dire un traitement immunosuppresseur intense et rapide pour contrer la réaction immunitaire post-greffe qui est intense durant la phase précoce. Cette stratégie permet de retarder l'utilisation au long terme de molécules néphrotoxiques comme la ciclosporine ou le tacrolimus. On utilise alors des anticorps anti-lymphocytes en perfusion (thymoglobuline® ou Simulect®) quotidienne durant les 3 premiers jours post-transplantation.

#### 3.2.2. Le traitement de maintien

Le but du traitement de maintien est de stabiliser la réaction immunitaire pour minimiser au maximum le risque d'apparition d'infection, de cancer ou de phénomènes de rejet de greffe. Communément, une trithérapie à base d'inhibiteurs de la calcineurine, d'agents antiprolifératifs et de prednisone est utilisée. D'autres thérapeutiques sont possibles en fonction de la variabilité inter-individuelle.

# Le suivi thérapeutique pharmacologique

---

## 4.1. Généralités

Le suivi thérapeutique pharmacologique permet un ajustement de la posologie à l'individu par mesure de la concentration sanguine du médicament afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique en diminuant au maximum le risque de survenue d'effets indésirables.

L'utilisation du STP, se fait en grande majorité pour des traitements à marge thérapeutique étroite. En effet, son utilisation n'est pas justifiée lorsque :

- Le suivi thérapeutique peut se faire cliniquement (tel que le contrôle de l'hypertension afin d'objectiver l'effet des anti-hypertenseurs)
- Le suivi thérapeutique peut se faire grâce à un dosage biologique simple (tel que l'INR afin de contrôler l'effet des antivitamines K)
- La variabilité inter individuelle est faible
- La marge thérapeutique est large
- La cible thérapeutique n'est pas encore définie

Néanmoins le suivi thérapeutique peut être indiqué dans le but de contrôler l'observance du patient.

### 4.1.1. Suivi thérapeutique pharmacologique et tacrolimus

Dans le cas du tacrolimus, le STP a été proposé par la société savante de pharmacologie internationale dans le but d'améliorer la prise en charge des patients (23) et est de plus, une condition obligatoire de son Autorisation de mise sur le marché.

Cet immunosuppresseur se caractérise par(24) :

- Une marge thérapeutique étroite
- Une variabilité intra et interindividuelle importante
- De nombreuses interactions médicamenteuses
- Une absence d'effet clinique précoce mesurable

Il a été démontré que l'indice d'exposition optimal pour apprécier l'exposition globale au tacrolimus et proposer une adaptation posologique précise était l'aire sous la courbe (ASC) (7). Toutefois, par praticité, le STP du tacrolimus est réalisé en mesurant la concentration résiduelle dans la majorité des laboratoires.

Dans la transplantation cardiaque, la cible de C0 utilisée dans les 2 premiers mois post-transplantation se situe entre 15 et 20 µg/L (7).

De nombreux prélèvements sont nécessaires afin d'avoir un profil cinétique complet du patient. Cette méthode soulève un problème de nature éthique : il est difficilement concevable de garder en hospitalisation un patient durant 12 heures afin de lui faire un prélèvement sanguin toutes les heures.

Pour pallier cette limite, le développement de modèles de pharmacocinétique de population et d'estimateurs Bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités est indispensable.

## **4.2. Modélisation pharmacocinétique**

### **4.2.1. La pharmacocinétique**

La pharmacocinétique se caractérise par 4 étapes (absorption, distribution, métabolisme et élimination) qui définissent le devenir du médicament dans l'organisme. Elle permet aussi d'objectiver l'influence de différentes variables clinico-biologiques sur la pharmacocinétique des médicaments (le sexe, l'âge, l'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'hématocrite, etc ...) (25).

Pour illustrer, le tacrolimus étant un immunosuppresseur avec une variabilité inter-individuelle importante (26), pour une même dose administrée, on observera une réponse thérapeutique différente en fonction de chaque patient.

#### **4.2.1.1. L'absorption**

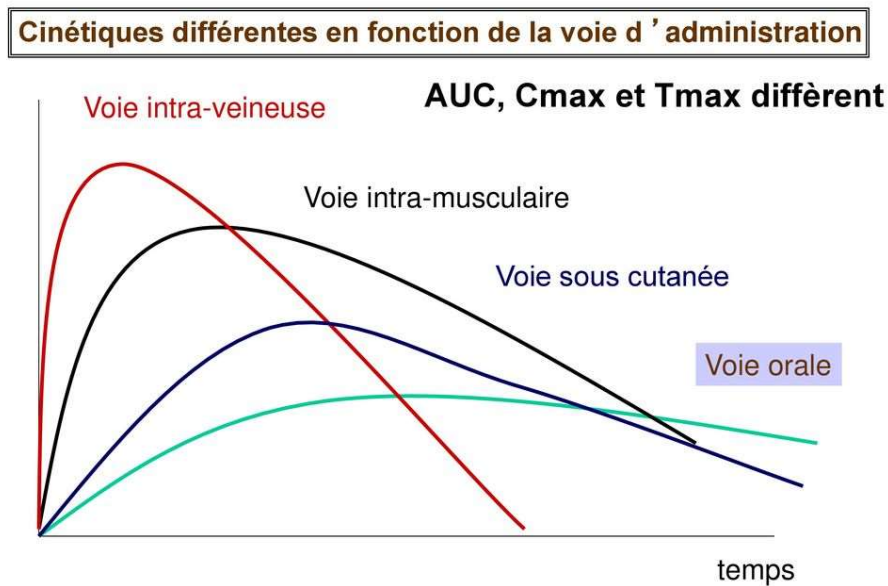
Cette étape est directement liée au mode d'administration de la molécule que ce soit par voie systémique (IV, SC, IM, nasale, sublinguale, per os, rectale) ou par voie locale (inhalée, oculaire, cutanée, ...). En effet, le mode d'administration va influencer la biodisponibilité.

Une injection intraveineuse a, par définition, une biodisponibilité absolue (la proportion du médicament arrivant sous forme inchangée dans la circulation sanguine est la même que celle administrée). Lors d'une administration orale, il y aura plusieurs événements qui impacteront cette proportion (absorption intestinale, effet de premier passage hépatique, etc..), l'absorption du médicament en sera donc modifiée.

Enfin la galénique de médicament administré est aussi à prendre en compte, par exemple, des formulations dites « retards » permettront une absorption plus lente du principe actif.



Figure 5: Schéma des différentes concentrations dans le temps en fonction du mode d'administration (27).



#### 4.2.1.2. La distribution

Elle se compose de 2 phases : le transport sanguin (phase plasmatique) puis la diffusion tissulaire (phase tissulaire). La phase tissulaire correspond au passage du médicament à travers la membrane cellulaire en utilisant un gradient de concentration et/ou un transporteur. Le paramètre pharmacocinétique résumant la distribution est le volume de distribution Vd.

$$Vd = \frac{\text{Quantité de médicament}}{\text{Concentration sérique du médicament}}$$

C'est le volume maximum théorique atteint si la répartition était homogène entre le plasma et les tissus. Plus la fixation tissulaire est forte, plus le volume de distribution sera important et inversement. Par exemple, si le volume de distribution est environ de 4 L, cela signifie que le médicament reste dans le compartiment sanguin et que sa distribution tissulaire est faible.

#### 4.2.1.3. Le métabolisme

Le métabolisme correspond à la transformation de la molécule administrée, via différentes réactions enzymatiques, en métabolites actifs, inactifs ou toxiques. Leurs métabolisations sont essentiellement effectuées au niveau de l'intestin et du foie, mais il existe aussi un métabolisme pulmonaire, rénal et plasmatique (25). Il y a 2 types de réactions dans le métabolisme des médicaments.

La réaction de type I dit de fonctionnalisation :

- Elle est majoritairement médiée par les cytochromes P450. L'activité enzymatique peut être induite ou inhibée par un grand nombre de médicaments ou de substances entraînant des interactions médicamenteuses à prendre en considération (25). De plus, le vieillissement fait décroître progressivement son activité, ce qui entraîne une diminution de l'élimination chez les personnes âgées (28).

La réaction de type II dit de conjugaison :

- Elle intervient soit directement sur la molécule soit après celle de fonctionnalisation et permet d'ajouter un groupement polaire à la molécule afin de diminuer sa liposolubilité et ainsi de faciliter son élimination rénale. Elle est médiée via l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux. La principale réaction est la glucuroconjugaison, elle est catalysée par des UDP-glucuronyl-transférases (UGT) qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur la molécule (25).

La métabolisation de la molécule est soumise à une variabilité interindividuelle. Pour illustrer, il existe plusieurs polymorphismes génétiques d'UGT qui vont catalyser plus ou moins vite la glucuroconjugaison et donc plus ou moins retarder l'élimination de la molécule. De plus, des facteurs environnementaux ou médicamenteux peuvent aussi induire des interactions et donc modifier le métabolisme des molécules (29,30).

#### **4.2.1.4. L'élimination**

C'est l'étape finale du devenir du médicament dans l'organisme. Il existe plusieurs voies d'élimination. Les principales sont la rénale et biliaire. Il existe aussi une élimination intestinale via les sécrétions biliaires et une élimination pulmonaire qui reste accessoire. Les principaux paramètres pharmacocinétiques correspondant à ce procédé sont la clairance (CL= volume de plasma épuré par unité de temps) et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ = temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament soit diminuée de moitié).

#### **4.2.2. Le modèle pharmacocinétique**

Le développement de modèle PKPOP a permis d'affiner les adaptations posologiques en déterminant la dose à administrer et sa fréquence d'administration.

Il existe plusieurs façons d'adapter la posologie d'un traitement :

- Modifier la dose a priori : en sélectionnant les covariables du patient précédemment définies par un modèle de PKPOP. On va prédire une valeur moyenne obtenue chez la population de développement ayant les mêmes covariables.
- Établir un estimateur bayésien permettant d'individualiser les doses en fonction des concentrations sériques du patient : c'est l'ajustement de dose a posteriori

#### **4.2.3. La pharmacocinétique non compartimentale**

C'est une méthode simple et rapide, basée uniquement sur les données expérimentales. Elle utilise la méthode des trapèzes pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques dont l'ASC d'un individu.

L'inconvénient, c'est qu'elle ne nous donne qu'une information générale. Elle ne permet pas de décrire les profils de concentration en dehors des points expérimentaux. Elle nécessite un nombre important de prélèvements afin d'avoir une estimation de l'ASC correcte de l'individu et des paramètres calculés représentatifs (31).

#### **4.2.4. La pharmacocinétique individuelle ou compartimentale**

Le but de la pharmacocinétique individuelle est de déterminer les paramètres pharmacocinétiques pour chaque individu afin d'en faire une moyenne pour établir les

paramètres estimés de la population (32). Elle nécessite un nombre important de prélèvements par individu.

Elle consiste à décrire le corps comme un ensemble de compartiments dans lesquels la distribution du médicament est homogène. Il peut y avoir un ou plusieurs compartiments (un central et un ou plusieurs compartiments périphériques).

Elle repose sur des modèles mathématiques plus complexes que ceux de la pharmacocinétique non compartimentale, ce qui permet de décrire des évolutions de concentrations et donc de décrire des profils de concentration en dehors des points expérimentaux de développement.

#### **4.2.5. La pharmacocinétique de population**

La pharmacocinétique de population consiste à étudier le devenir du médicament à l'échelle d'une population. Elle nécessite moins de prélèvements par individu que la pharmacocinétique individuelle puisqu'elle étudie tous les prélèvements de la population simultanément. Néanmoins, il faut que toutes les données réunies soient représentatives de la cinétique complète du médicament afin de pouvoir développer un tel modèle (33).

Le but de ce domaine est de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de la population à l'étude mais aussi de décrire la variabilité interindividuelle et de déterminer ses potentielles sources.

A noter qu'un modèle pharmacocinétique est, par définition, imparfait. Son objectif est de décrire au mieux la réalité. Pour objectiver cette vraisemblance, on peut utiliser différents indices statistiques avec, en outre, la fonction objective (OFV), l'Akaike information criterion (AIC) ou le Bayesian information criterion corrigé (BICc) ou non (BIC). Plus leur valeur est faible, moins il y a de différence entre les concentrations observées et celles estimées et donc, plus le modèle est vraisemblable et *in fine* se rapproche de la réalité (33).

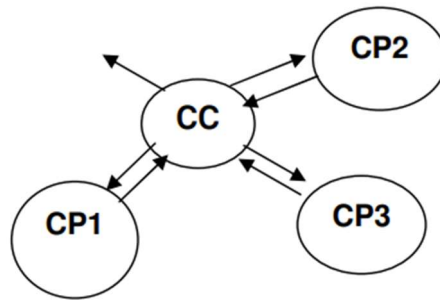
##### **4.2.5.1. Modèle structural**

Le modèle structural permet de décrire globalement la pharmacocinétique du médicament étudié dans la population étudiée. Il tiendra compte des différentes étapes subies par le médicament, c'est-à-dire l'absorption en fonction de son mode d'administration, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Chaque étape sera décrite par l'estimation des paramètres pharmacocinétiques correspondants.

Il peut être composé d'un ou plusieurs compartiments (un central puis un ou plusieurs périphériques) de façon à décrire le mieux possible l'évolution des concentrations observées.

Il y a plusieurs types d'agencement de compartiments possibles. L'agencement le plus utilisé est le modèle mamillaire : tous les compartiments périphériques sont indépendants entre eux et ne communiquent qu'avec le compartiment central (33) (figure 6).

Figure 6: Exemple de modèle mamillaire(34)



*CC : Compartiment central ; CP : Compartiment périphérique*

Pour un même médicament, plusieurs modèles peuvent être choisis pour décrire sa pharmacocinétique. Par exemple, l'absorption du tacrolimus peut être décrite soit avec un compartiment de transit (35,36), avec un temps de latence (37,38) à l'absorption ou encore suivant une double loi gamma (39).

Afin d'améliorer la précision du modèle, des covariables pourront être testées et potentiellement intégrées au modèle structural.

#### 4.2.5.2. Covariables

L'inclusion de covariables dans le modèle permet d'identifier les facteurs de variabilité et d'expliquer en partie la variabilité interindividuelle.

Il existe deux grand types de covariables :

- Quantitatives : âge, hémocrite, débit de filtration glomérulaire ...
- Qualitatives : Statut génétique du CYP3A5, sexe, ...

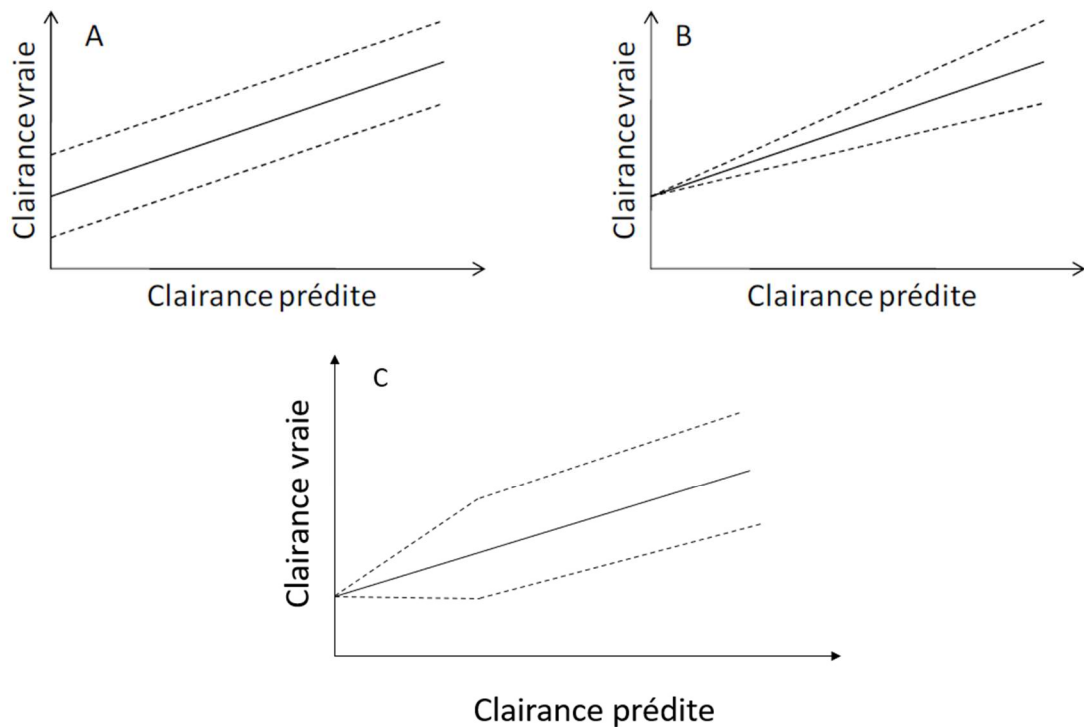
L'intégration des covariables au modèle structural peut se faire en suivant une méthode backward/forward (40).

Néanmoins, selon le principe de parcimonie, si la diminution de la variabilité inter-individuelle obtenue grâce à l'ajout de la covariable est faible, son utilisation sera à discuter en fonction de la difficulté à la recueillir.

#### 4.2.5.3. Modèle d'erreur

L'ajout d'un modèle d'erreur (exemple : figure 7) permet de prendre en compte les erreurs résiduelles (erreur analytique, biais de temps de prélèvement, etc..) mais aussi de compenser le manque d'information des covariables et des concentrations de la population afin d'améliorer la précision du modèle final.

Figure 7: Exemple de modèle d'erreur : additif (A), proportionnel (B) (41) et combiné (C).



#### 4.2.5.4. Validation du modèle :

Il existe plusieurs types de validation de modèle.

- La validation interne : elle se base sur la population qui nous a permis de développer le modèle. On va donc regarder si le modèle simule correctement les concentrations observées de notre population. Il y a donc un biais, puisqu'on valide le modèle en utilisant la population de développement. On pourra utiliser les visual predictive check (VPC) ou les normalized prediction distribution errors (NPDE) afin d'objectiver si les observations de la population sont bien comprises dans l'intervalle de simulation du modèle.
- La validation externe : elle représente le gold standard puisqu'elle se base sur des données indépendantes de notre population de développement et limite ainsi les biais de validation. Elle permet de vérifier le bon fonctionnement du modèle en vie réelle.

Si la base de données initiale est assez importante, on peut réaliser un data splitting afin de diviser la population en deux groupes : un groupe de développement (interne) et un groupe de validation (externe).

Le modèle final pourra être utilisé dans le but de proposer une adaptation posologique ciblée sur un individu donné correspondant à sa population (42), c'est ce qu'on appelle l'individualisation de dose.

#### 4.2.5.5. L'estimateur Bayésien

Cet estimateur se base sur le théorème de Bayes. C'est l'un des principaux théorèmes utilisés en probabilité. Voici son équation (43) :

$$\Pr(A|B) = \frac{\Pr(B|A)\Pr(A)}{\Pr(B|A)\Pr(A) + \Pr(B|A^c)\Pr(A^c)}$$

- Avec A et B : 2 évènements distincts et  $\Pr(A|B)$  : probabilité que A se produise en sachant que B s'est déjà produit.

Il exprime la probabilité qu'un évènement se produise en sachant qu'un autre évènement s'est déjà produit.

Par exemple : Admettons un match de football

- Sans théorème de Bayes : La probabilité de victoire d'une équipe est de 50%, puisque nous n'avons pas d'information sur l'expérience passée.
- En utilisant le théorème de Bayes : Il va prendre en compte l'expérience des deux équipes en se basant sur les derniers matchs effectués. Considérons que le match oppose le Rodez Aveyron Club au Paris Saint Germain. On pourra alors déterminer que la probabilité de victoire du club Aveyronnais est fortement diminuée (42).
  - De plus, l'observation va influencer ce théorème : si à la mi-temps le score est de 5-0 en faveur du club Aveyronnais, la probabilité de victoire sera renversée.

Cette méthode statistique permet de prendre en compte l'expérience acquise.

Pour l'ajustement de posologie, lorsqu'un nouveau patient se présente et nécessite une adaptation de posologie, nous allons utiliser ses données individuelles (concentrations sanguines et covariables) puis nous allons utiliser l'estimateur bayésien basé sur le modèle PK développé dans une population similaire (prior) pour prédire les paramètres PK individuels (42).

#### 4.2.5.6. Les limites

Le risque principal de cette approche est, en cas de manque d'informations, d'estimer les paramètres du patient vers ceux de la moyenne de la population de développement, on parle de shrinkage.

Moins il y a de prélèvements, plus le modèle va tendre vers la moyenne de la population entraînant un shrinkage important. Pour limiter ce phénomène, il faut s'assurer un nombre de prélèvement suffisant pour une estimation correcte (33).

D'autres techniques de modélisation utilisant un modèle hybride, ont permis une importante diminution du shrinkage (44,45).

# Modélisation du tacrolimus en deux prises par jour post-transplantation cardiaque

---

## 5.1. Introduction

Le Tacrolimus est un immunosuppresseur à marge thérapeutique étroite, largement utilisé en association avec le mycophenolate mofétil chez les patients transplantés cardiaques (46). Elle est caractérisée par une large variabilité inter-individuelle (7) ce qui rend obligatoire le STP. Le marqueur d'exposition thérapeutique le plus utilisé est la concentration résiduelle (C0) même si la relation avec ce marqueur est encore controversée (7). Dans la transplantation cardiaque, la cible de C0 utilisée dans les 2 premiers mois post-transplantation se situe entre 15 et 20 µg/L (7).

La grande variabilité interindividuelle du TAC est causée par plusieurs facteurs, dont principalement l'expression ou non du CYP3A5 (avec une dose requise 2 fois plus élevée chez les porteurs homozygotes de CYP3A5\*3 (47)), le type d'organe transplanté, la période post-transplantation, l'âge et l'hématocrite (48).

L'ASC est théoriquement le meilleur marqueur de suivi du TAC et a été proposé comme indice pour suivre l'exposition au médicament (7). Pour l'ASC, l'intervalle cible pour une posologie de 2 fois par jour dans la transplantation rénale est de 120 à 150 ng.mL<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, cet intervalle a été défini lors d'un précédent consensus (5). Cette cible a été redéfinie en fonction de la période post-transplantation et de la stratégie thérapeutique (5,49,50).

À l'heure actuelle, seuls quelques modèles pharmacocinétiques de population dédiés aux patients transplantés cardiaques ont été développés et ils ont également inclus des patients ayant subi une transplantation pulmonaire (51,52) ou hépatique et rénale (38). Dans de récents travaux, Kirubakaran et al. (53), ont construit un modèle utilisant des données clairsemées (avec pour la plupart des C0) basé sur un modèle précédemment publié (51) pour mettre en avant l'effet des antifongiques sur la clairance du tacrolimus. Aucun d'entre eux n'a étudié la probabilité d'atteindre une cible thérapeutique en utilisant des modèles basés sur une ASC cible.

Cependant, l'un des principaux objectifs de la modélisation pharmacocinétique de populations est de concevoir des outils pour le dosage de précision fondés sur le modèle (Model Informed Precision Dosing : MIPD) (54). Une estimation précise de l'ASC interdose, peut être obtenue en associant un estimateur Bayésien basé sur le maximum a posteriori (MAP-BE), dérivé d'un modèle de POPPK, et d'une stratégie de prélèvement limité (LSS) (54). Basé sur ce principe, nous avons mis en place en 2005, le site web ABIS (<https://abis.chu-limoges.fr>) qui met à disposition des modèles et des MAP-BE pour les immunosuppresseurs.

Les objectifs de cette étude étaient de : (i) développer un modèle de POPPK chez des patients prenant du tacrolimus au rythme de 2 fois par jour suite à une transplantation cardiaque en utilisant une approche paramétrique ; (ii) développer un estimateur bayésien du maximum a posteriori afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques (PK) et les indices d'exposition au TAC en utilisant une stratégie d'échantillon limité ; (iii) évaluer la probabilité d'atteindre la cible de C0 et d'ASC en utilisant des simulations de Monte-Carlo pour faire des propositions de doses d'initiation de traitement.

## 5.2. Matériel et méthode

### 5.2.1. Patients et échantillon

Les patients inclus pour cette modélisation sont des patients transplantés cardiaques recevant du TAC et ayant participé à l'étude PIGREC. Cet essai clinique a été approuvé par le comité éthique de la région limousin et autorisé par l'organisation française du médicament (PIGREC [Pharmacocinétique des Immunosuppresseurs chez les patients GREffés Cardiaques], EudraCT number N°2006-006832-23 ; ClinicalTrials.gov identifier NCT00812786). Tous les patients inclus ont donné leurs consentements écrits.

Quarante-sept profils pharmacocinétiques complets (les heures de prélèvements des concentrations sont T0, T20', T40', T60', T90', T2h, T3h, T4h, T6h, T8h and T9h + T12h pour quelques patients) ont été collectés à partir de 18 transplantés cardiaques adultes à différents temps post-transplantation (7 à 15 jours, 1 mois, 3 mois et 1 an post transplantation). Un échantillon supplémentaire a été prélevé entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour, afin de réaliser des analyses pharmacogénétiques.

### 5.2.2. Analyse

Tous les échantillons de sang ont été analysés dans le service de pharmacologie, toxicologie du CHU de Limoges en utilisant une méthode validée de chromatographie en flux turbulent-spectrométrie de masse en tandem (TFC-MS/MS). En résumé, l'extraction en ligne a été réalisée à un débit élevé (1,25 ml min<sup>-1</sup>) sur une colonne Cyclone P<sup>®</sup>, de taille de particule de 50 µm (50 µm, 5 µm I.D.) (Cohesive technologies, Milton Keynes, UK) dans des conditions alcalines. La séparation chromatographique a été réalisée dans des conditions acides à l'aide d'une colonne Propel C18 MS, 5 mm (50 µm, 3,0 mm I.D.) (Cohesive technologies, Milton Keynes, UK) chauffée à 60°C, avec un débit constant de 300 ml min<sup>-1</sup>. La détection a été effectuée à l'aide d'un système de MS/MS TSQ Quantum Discovery (Thermo-Fisher, Les Ulis, France) équipé d'une source d'ionisation électrospray orthogonale et contrôlée par le programme informatique Xcalibur. La détection par MS/MS a été réalisée en mode de surveillance des réactions multiples à ions positifs suivant deux transitions pour le tacrolimus (m/z 821,5→768,6 ; m/z 821,5→786,4) et deux pour l'étalon interne ascomycine (m/z 809,3→756,4 ; m/z 809,3→564,4). Cette méthode a été entièrement validée pour la détermination du tacrolimus dans le sang total. Les courbes d'étalonnage utilisées sont une régression quadratique pondérée 1/x pour obtenir le meilleur ajustement sur toute la gamme d'étalonnage, en fonction de l'erreur standard de l'ajustement et de la minimisation du biais du calibre. La limite inférieure de quantification était de 1 µg.L<sup>-1</sup> et les courbes d'étalonnage obtenues à partir de la limite inférieure de quantification jusqu'à 100 µg. L<sup>-1</sup> ont donné un r<sup>2</sup> > 0,998. La méthode s'est avérée exacte et précise avec un biais de -4,4 à 0,6 % et un faible coefficient de variation de -3,8 à 6,4 %.

### 5.2.3. Pharmacogénétique

Les génotypes des patients ont été caractérisés pour le cytochrome 3A5 (CYP3A5) rs776746 A/G (allèle CYP3A5\*3) à l'aide de tests de discrimination allélique TaqMan validés sur un système de détection de séquences ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems, Courtaboeuf, France).



#### 5.2.4. Données manquantes

Les données manquantes ont été implémentées à l'aide de la méthode du plus proche voisin (K-nearest neighbor) en utilisant R-studio (55). Les imputations de données n'ont été effectuées que lorsque les données manquantes étaient inférieures à 20 %.

De plus, certains patients n'avaient pas d'échantillon à t=12h. Nous avons d'abord déterminé si l'élimination entre 9 et 12 heures était linéaire en effectuant une transformation logarithmique des concentrations, puis pour estimer l'ASC de référence en utilisant la règle du trapèze, le T= 12h a été extrapolé en utilisant une décroissance mono-exponentielle à partir du dernier point disponible :

$$C(t) = C_0 \times e^{-K_e \times t}$$

#### 5.2.5. Modélisation pharmacocinétique

La base de données a été divisée de manière aléatoire en deux groupes de données : un groupe de développement (n=38) et un groupe de validation (n=9). Un test de Wilcoxon a été réalisé afin de comparer les deux groupes. L'analyse POPPK a été réalisée par une approche non linéaire à effet mixte utilisant l'algorithme SAEM dans MONOLIX® (56).

#### 5.2.6. Développement du modèle structural

Plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été évalués afin de correspondre de manière la plus optimale possible aux données de la base de développement : modèles à un ou deux compartiments avec élimination de premier ordre et avec un temps de latence ou avec des compartiments de transit pour décrire la phase d'absorption. Les modèles ont été paramétrés en termes de clairance, de volume de distribution, de temps de transit moyen, de constante de vitesse de transit et de vitesse d'absorption. La variabilité interindividuelle a été décrite à l'aide d'un modèle exponentiel. La covariance des paramètres a été étudiée au cours du processus de modélisation. Le meilleur modèle a été sélectionné sur la base du critère d'information bayésien (BIC : ce critère permet d'objectiver la vraisemblabilité du modèle, plus le modèle se rapproche de la réalité, plus le BIC est petit) et de l'inspection visuelle des courbes de diagnostic. Le modèle d'erreur résiduelle (comparaison des modèles additif, proportionnel ou combiné) a également été sélectionné sur la base du BIC.

#### 5.2.7. Etude des covariables

Les covariables étudiées étaient l'âge, l'hématocrite, CYP3A5, le sexe et le délai post-transplantation (7-14 jours, 1 mois, 3 mois, 1 an).

Un diagramme de dispersion a été réalisé en utilisant les paramètres pharmacocinétiques estimés et les covariables pour analyser la relation entre le modèle et les covariables continues. Pour les covariables catégorielles (CYP3A5, sexe et temps post-transplantation), un test ANOVA a été appliqué.

Les covariables ont été introduites individuellement dans le modèle structurel en suivant une procédure forward/backward. Les covariables améliorant la vraisemblance ont été conservées dans le modèle structurel et leur pertinence clinique a également été évaluée en fonction de la variation de la variabilité inter-patients.

Les covariables catégorielles ont été introduites comme suit :

$$\theta_j = \theta_{jTPV} \times \exp^{\theta_{COVi}}$$

Les covariables continues ont été testées comme suit :

$$\theta_j = \theta_{jTPV} \times \left( \frac{COVi}{COVi_{median}} \right)^{\theta_{COVi}}$$

$\theta_j$  représente la valeur du  $j^{\text{ème}}$  paramètre pharmacocinétique,  $\theta_{jTPV}$  est la valeur moyenne du  $j^{\text{ème}}$  paramètre pharmacocinétique.

$\theta_{COVi}$  un paramètre estimé représentant l'effet de la  $i^{\text{ème}}$  covariable (  $COVi$  )

Les modèles avec covariables ayant un BIC proche ont été départagés après analyse de leurs imprécisions et de leurs erreurs relatives concernant l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

### 5.2.8. Validation interne

Le modèle final a été évalué en interne à l'aide de la vérification prédictive visuelle corrigée (pcVPC) pour l'ensemble des données de développement et de validation.

### 5.2.9. Estimateur bayésien

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été utilisés comme base pour développer un MAP-BE capable d'estimer l'ASC du TAC en utilisant une LSS à 3 échantillons. Plusieurs LSS utilisant des échantillons prélevés dans les 4 heures suivant la dose ont été testées dans la base de développement et comparées en utilisant l'erreur moyenne relative de prédiction (rMPE : biais moyen) et l'erreur quadratique moyenne (RMSE : imprécision). L'échantillon à  $t=0h$  est couramment utilisé pour le STP, nous n'avons donc sélectionné uniquement les LSS incluant cet échantillon. Enfin, la performance prédictive de la MAP-BE basée sur la LSS optimale a été testée dans l'ensemble des données de validation en utilisant la RMSE et la rMPE par rapport à l'ASC de référence calculée à l'aide de la méthode des trapèzes. Le nombre de patients présentant une RMSE > 20 % a été déterminé.

$$rMPE (\%) = \frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{pei}{AUC_{ref}} \right)}{n} \times 100$$

$$RMSE (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{pei}{AUC_{ref}} \right)^2}{n}} \times 100$$

$n$  représente le nombre de paires d'ASC estimé et mesuré,  $AUC_{ref}$  est l'ASC calculée à l'aide de la méthode trapézoïdale et  $pei$  est la différence entre l'ASC estimée et l'ASC de référence.

### 5.2.10. Simulation des différentes doses

La probabilité d'atteindre la cible (PTA) a été déterminée à partir de simulations effectuées dans Simulx-2021R1 (57): Pour les deux groupes de profil génotypique (CYP3A5 : Expresser et Non exprimeur), nous avons simulé l'administration de différentes doses de TAC (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg). 1000 simulations de chaque situation ont été générées sur la base de notre modèle final. Nous avons déterminé pour chaque groupe de génotype CYP3A5 et pour chaque dose, le PTA pour différentes cibles de C0 (entre 2,5 et 20 mg.L<sup>-1</sup>) et pour différentes cibles d'ASC (entre 100 et 270 µg.h<sup>-1</sup>.L<sup>-1</sup>).

### 5.3. Résultats

La majorité des patients sont des hommes (83%). L'âge moyen de la population totale est de 43,6 ans. Un peu moins du quart de la population totale est exprimeur du CYP3A5.

Les doses administrées vont de 0,5 à 8,5 mg deux fois par jour. Les caractéristiques de base des patients sont indiquées dans le tableau 6.

Il n'y a pas de différence significative entre les données de validation et de développement.

Tableau 6: Caractéristiques de la population

Variable	Population totale	Population de développement	Population de validation	p-value
Age (années)	43,6 [22 – 63]	45,02 [22 - 63]	36,5 [22-57]	0,177
Sexe (homme/femme)	39 (83%) / 8 (17%)	31 (82%) / 7 (18%)	8 (89%) / 1 (11%)	0,542
Hématocrite (%)	36,5 [25,8 – 47]	35,48 [25,8 – 47]	37,8 [32-45]	0,341
Dose de tacrolimus (mg 2 fois par jour)	3,03 [0,5 – 8,5]	2,91 [0,5 – 8,5]	3,55 [1-8]	0,683
Statut CYP3A5 (exprimeur/ non exprimeur)	10 (21%) / 37 (79%)	7 (18%) / 31 (82%)	3 (33%) / 6 (73%)	0,437
Délai post transplantation (P1/P2/P3/P4)	11 (23%)/ 11(23%)/ 11(23%)/ 14 (31%)	8(21%)/ 10(26%)/ 8(21%)/ 12(36%)	3(30%)/1(10%)/ 3(30%)/ 2(30%)	0,948

P1= 7-14 jours, P2 = 1 mois, P3 = 3 mois, P4= 1 an. Covariable continue : moyenne [intervalle], covariable catégorielle : n (%)

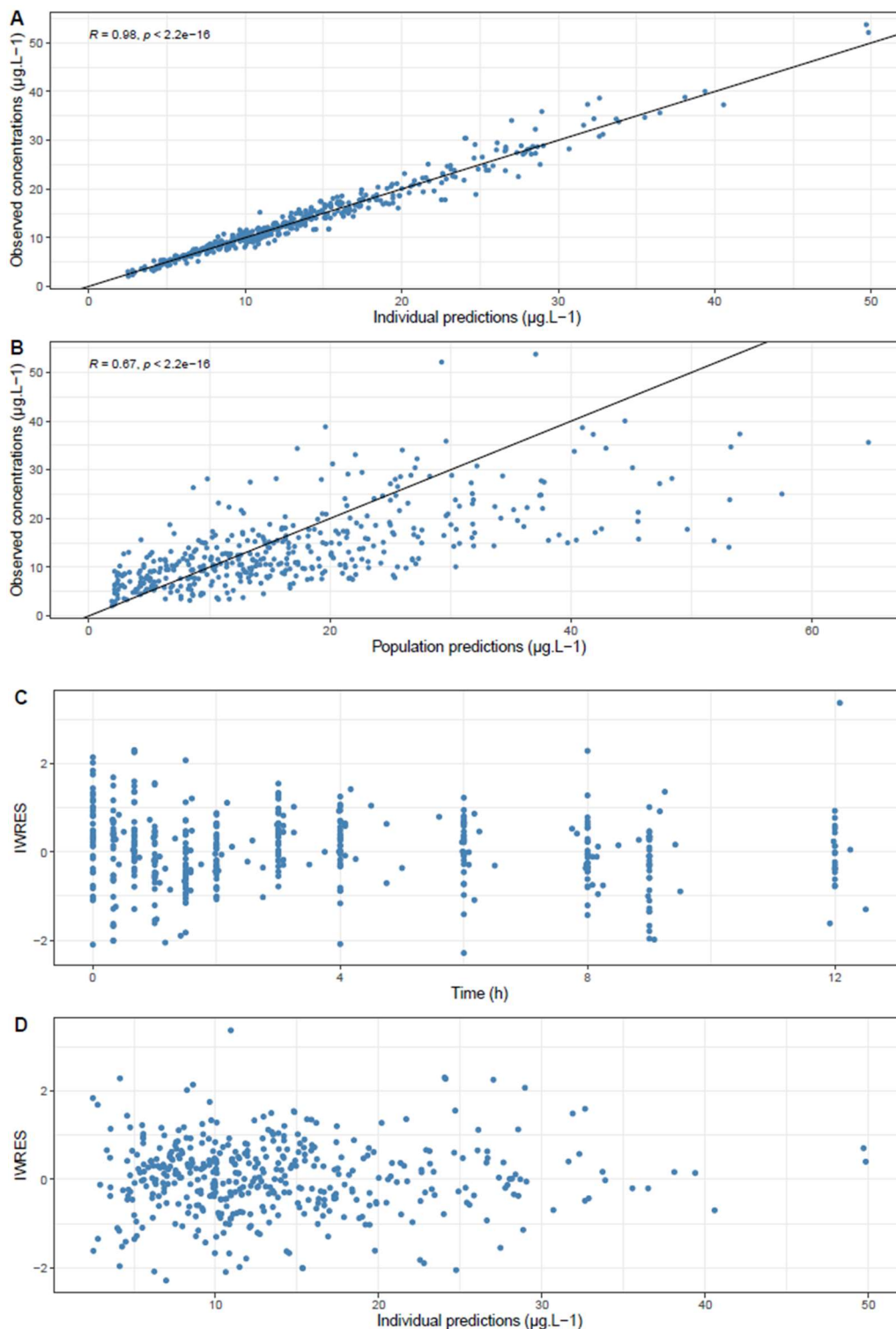
### **5.3.1. Modèle pharmacocinétique**

#### **5.3.1.1. Modèle structurel**

Un modèle pharmacocinétique avec 2 compartiments, une absorption de transit et une élimination linéaire décrit le mieux la pharmacocinétique du TAC. Sur la base d'un article précédent (35), la valeur de  $K_{tr}$  a été fixée à  $5,74 \text{ h}^{-1}$ .

Les graphiques d'analyses du modèle final sont présentés dans la Figure 8. Il y a une excellente corrélation entre les prédictions individuelles et les observations ( $r=0,98$ ) (Figure 8A), les prédictions de la population et les observations nous montrent qu'il n'y a pas de biais de modèle structural (Figure 8B) et on peut remarquer que les résidus sont homogènement distribués autour de 0 pour le temps et les prédictions (Figure 8C et 8D).

Figure 8: Diagrammes d'évaluation concernant le modèle final des prédictions individuelle (A) ou de la population (B) par rapport aux concentrations observées et des résidus pondérés en fonction du temps (h) (C) ou de la prédiction individuelle (D) dans la population de développement.



Un modèle d'erreur proportionnel a été sélectionné en fonction de la décroissance engendrée du BIC (avec modèle additif : -3842 ; avec modèle proportionnel : -3969). Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7: Paramètres pharmacocinétiques :

Paramètres	Modèle structural dans la population de développement		Modèle final dans la population de développement		Modèle final dans toute la population	
	estimé	RSE (%)	estimé	RSE (%)	estimé	RSE (%)
<b>Ktr (h-1)</b>	5,74 (fixée)	-	5,74		5,74	
<b>Mtt (h)</b>	0,50	11,39	0,48	11,46	0,57	13,16
<b>Ka</b>	1,04	8,41	0,84	14,39	0,99	20,27
<b>Cl/F (L. h-1)</b>	15,48	10,94	13,87	10,89	13,51	9,57
<b>V1/F (L)</b>	21,17	34,43	19,35	34,02	19,02	56,99
<b>Q/F (L.h-1)</b>	78,30	11,22	65,30	11,90	69,59	13,94
<b>V2/F (L)</b>	498,80	16,68	540,65	14,49	453,25	13,02
<b>IIV Mtt</b>	0,55	16,02	0,53	16,21	0,73	12,22
<b>IIV Ka</b>	0,16	49,67	0,50	21,71	0,50	35,80
<b>IIV Cl</b>	0,65	12,74	0,61	13,29	0,61	13,46
<b>IIV V1</b>	1,41	17,59	1,11	22,64	1,39	27,86
<b>IIV Q</b>	0,55	16,44	0,63	15,37	0,68	17,99
<b>IIV V2</b>	0,81	16,19	0,54	19,76	0,54	23,04
<b>Beta Cl CYP3A5</b>	-	-	0,62	27,21	0,74	19,35
<b>Erreur proportionnelle</b>	0,12	4,30	0,12	4,26	0,12	3,96

MTT - temps de transit moyen ; Ka - constante d'absorption ; Ktr – constante d'absorption de transit ; Cl - clairance ; Q - clairance inter compartimentale, V1 - volume central de distribution ; V2 - volume périphérique de distribution ; F - biodisponibilité orale ; IIV- variabilité inter individuelle

### 5.3.1.2. Données manquantes

L'imputation n'a pas changée la distribution des variables. Les résultats sont présentés dans la figure 9 et le tableau 8.

Figure 9: Distribution des covariables avant et après l'imputation par la technique des K plus proche voisin (ligne rouge : après l'imputation ; ligne noire : avant l'imputation).

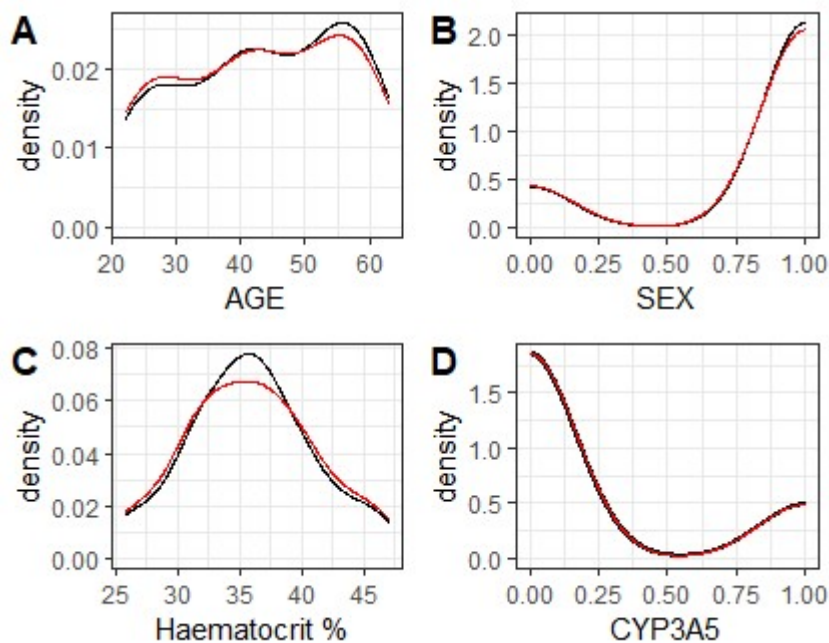


Tableau 8: Comparaison des percentiles des covariables avant et après l'imputation des données

Covariables	Avant imputation					Après imputation				
	0%	25%	50%	75%	100%	0%	25%	50%	75%	100%
<b>Quantitatives</b>										
Age	22	29	43	56	63	22	33,5	43	56	63
Hématocrite	25,8	32,0	36,0	39,7	47	25,8	32,0	35,7	39,2	47
<b>Catégorielles</b>	0		1			0		1		
CYP3A5	79%		21%			79%		21%		
Sexe	17%		83%			17%		83%		

### 5.3.1.3. Analyse des covariables

La seule covariable significativement associée à la CL/F était le statut du CYP3A5, ce qui a entraîné une diminution du BIC corrigé de 19 unités (- 3969 à - 3986). Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Quelques modèles avec différentes covariables avaient des BIC similaires mais l'erreur relative lors de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et l'imprécision du modèle n'étaient pas bonnes.

Tableau 9 : Sélection des covariables selon le critère de vraisemblance

Modèle pharmacocinétique	Covariables	BIC
2 compartiments, absorption en compartiment de transit et avec une élimination linéaire	Sans covariables	- 3969
	Hématocrite sur CL	- 3977
	Age sur V2	- 3978
	Délai post-tranplantation sur CL	- 3971
	Sexe	- 3964
	CYP3A5 sur CL	- <b>3986</b>
	CYP3A5 + Hématocrite sur V1	- 3975
	CYP3A5 sur CL + Age sur V2	- 3990
	CYP3A5 + Age + Hématocrite sur CL	- 3990

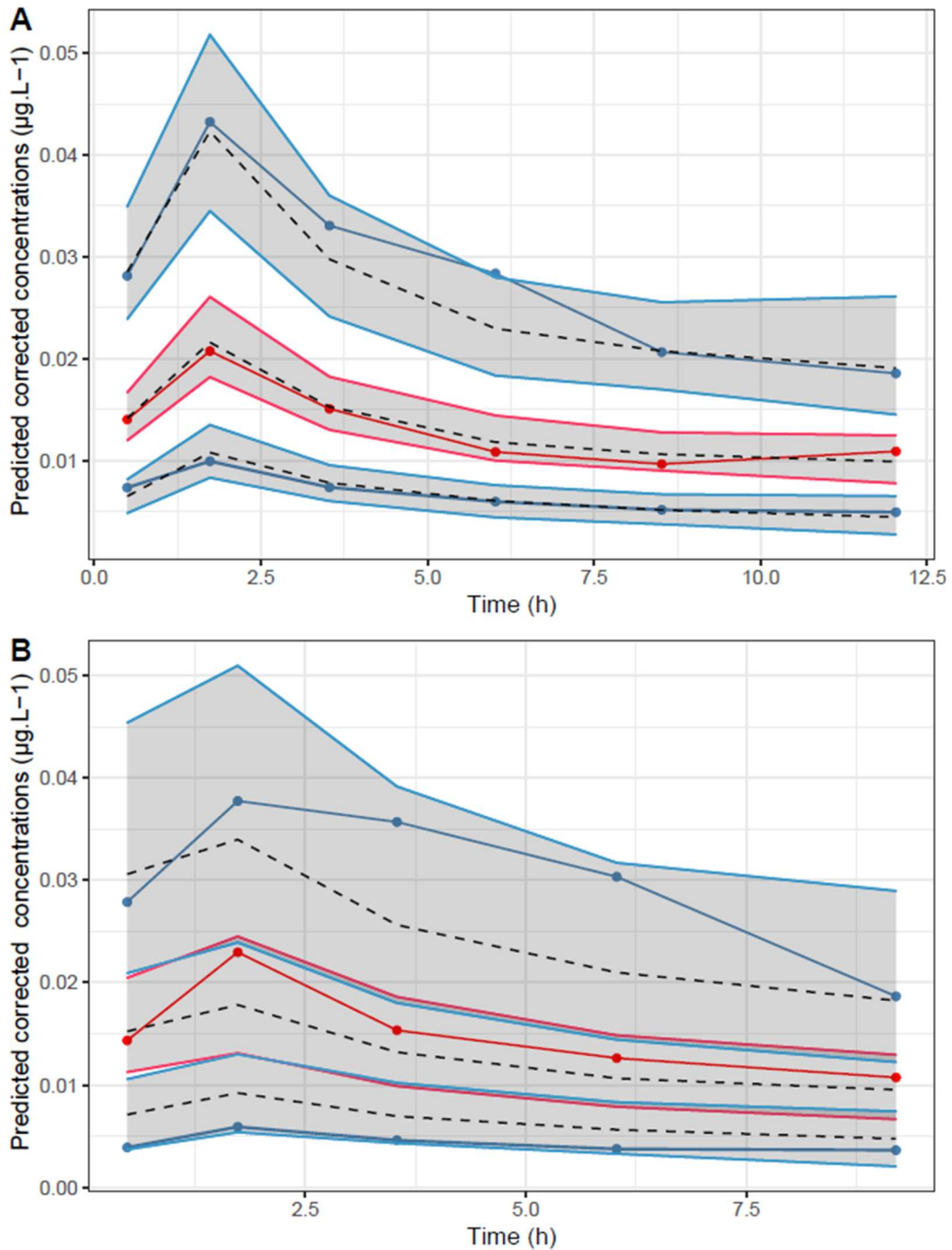
: CL – Clairance ; V2 – Volume de distribution périphérique ; V1-Volume de distribution central ; BIC-Bayesian information criterion

#### 5.3.1.4. Évaluation du modèle final

Nous avons utilisé la pcVPC pour évaluer le modèle (58). Les pcVPC du modèle final superposées à l'observation de l'ensemble de données de développement et de validation sont présentées dans la Figure 10 A et B. Nous pouvons objectiver que les percentiles observés se superposent aux percentiles prédits avec l'ensemble de données de développement mais qu'ils ne se superposent pas avec l'ensemble de validation. Néanmoins, les percentiles prédits sont dans les 95% de l'intervalle prédit.



Figure 10: pcVPC du modèle final superposé aux concentrations observées ( $\mu\text{g/l}$ ) de l'ensemble de données de développement (A) et de validation (B) en fonction du temps (h). (Aire = intervalle de prédiction ; pointillés = percentiles prédits ; ligne = percentiles empiriques)



### 5.3.2. Estimateur bayésien

Dans la base de développement, la LSS 0-60-120 minutes était la meilleure stratégie à prélèvements limités et a été sélectionnée pour la base de validation (Tableau 9). Cette LSS a permis d'obtenir de bonnes performances dans l'estimation de l'ASC-BE par rapport à l'ASCref dans la base de données de validation : rMPE moyenne  $\pm$  SD =  $2,72 \pm 10,17\%$  ; RMSE = 9,9%. Un graphique de Bland Altman entre la méthode tous points et la LLS est présenté en figure 11. Aucun patient a eu un biais relatif > 20%.

Figure 11: Bland Altman entre la méthode tous points et la LSS

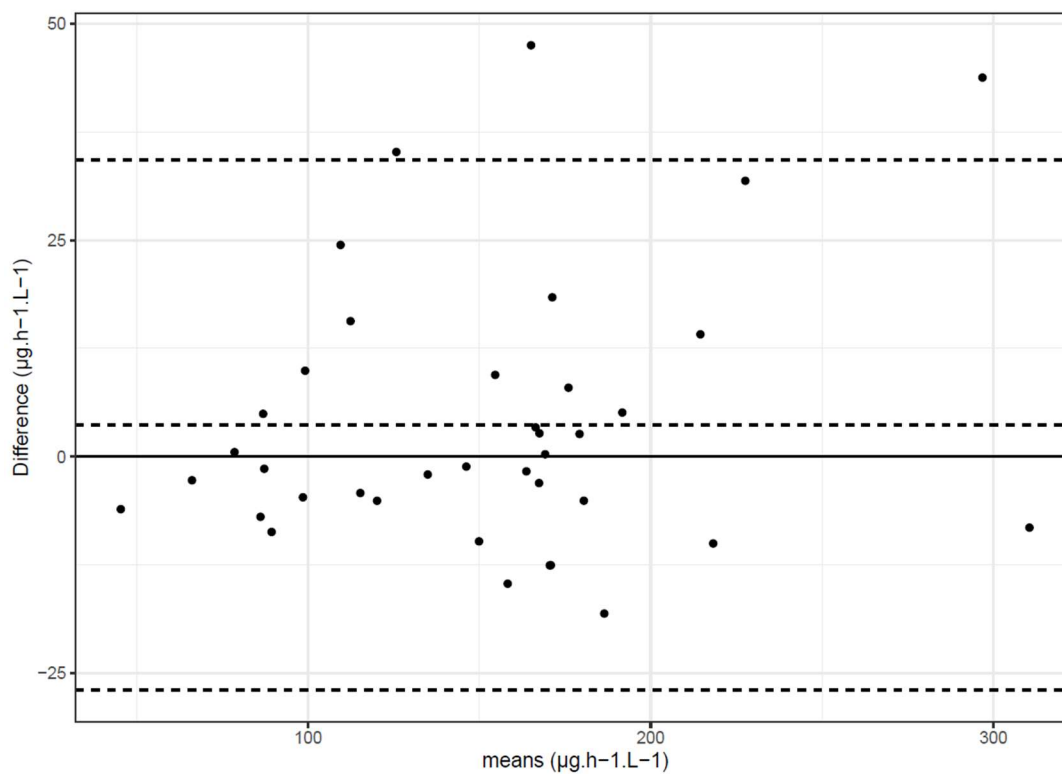


Tableau 10: Comparaison des LSS dans l'ensemble des données de développement et de validation

	LSS	RMSE (%)	Biais moyen (%)	Patient avec biais moyen > +/- 20%
<b>Population de développement</b>	C0.C1.C2	13,3	5,7	5
	C0.C1.C3	14,1	8,0	6
	C0.C1.C4	14,4	8,8	5
	C0.C2.C4	17,5	9,3	10
<b>Population de validation</b>	C0.C1.C2	9,9	2,7	0

### 5.3.3. Variation de la probabilité d'atteinte de la cible en fonction du statut CYP3A5

Les résultats des PTA pour le C0 et l'ASC représentant la probabilité d'atteindre une cible donnée pour une dose donnée en fonction du statut CYP3A5 sont présentés dans la figure 12 et la figure 13. La cible de C0 dans la phase précoce post transplantation cardiaque doit se situer entre 15 et 20  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  et entre 270- 350  $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$  pour l'ASC (7). Sur la base de nos PTA, pour que 85 % des patients atteignent cet intervalle (avec un poids moyen en France de 69 kg) (59), nous devons administrer une dose de 7,5 mg ( $0,11\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) pour un patient non exprimant le CYP3A5 et 20 mg ( $0,29\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) pour un patient exprimant le CYP3A5. De même, pour l'ASC, une dose de 7,5 mg ( $0,11\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) de TAC deux fois par jour dans le groupe des non-expresses et d'au moins 15 mg ( $0,22\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) dans le groupe des expresses, doit être administrée pour que 85% des patients atteignent l'intervalle cible.

Figure 12: Proportions de patients simulés atteignant différents objectifs de Tac C0 avec différents schémas posologiques.

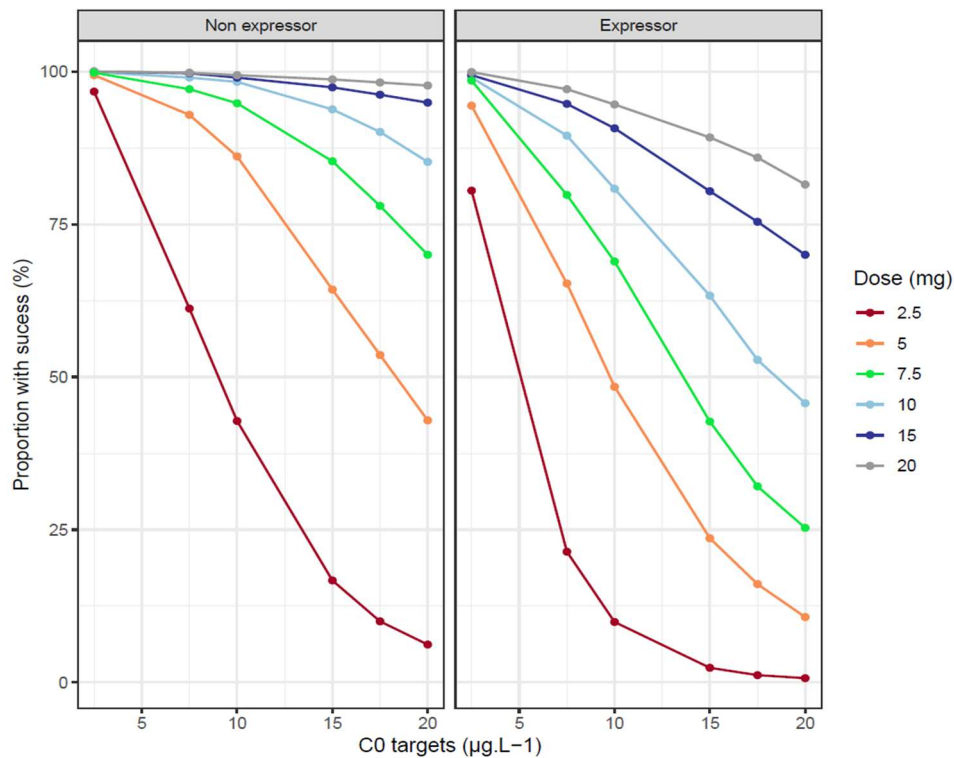
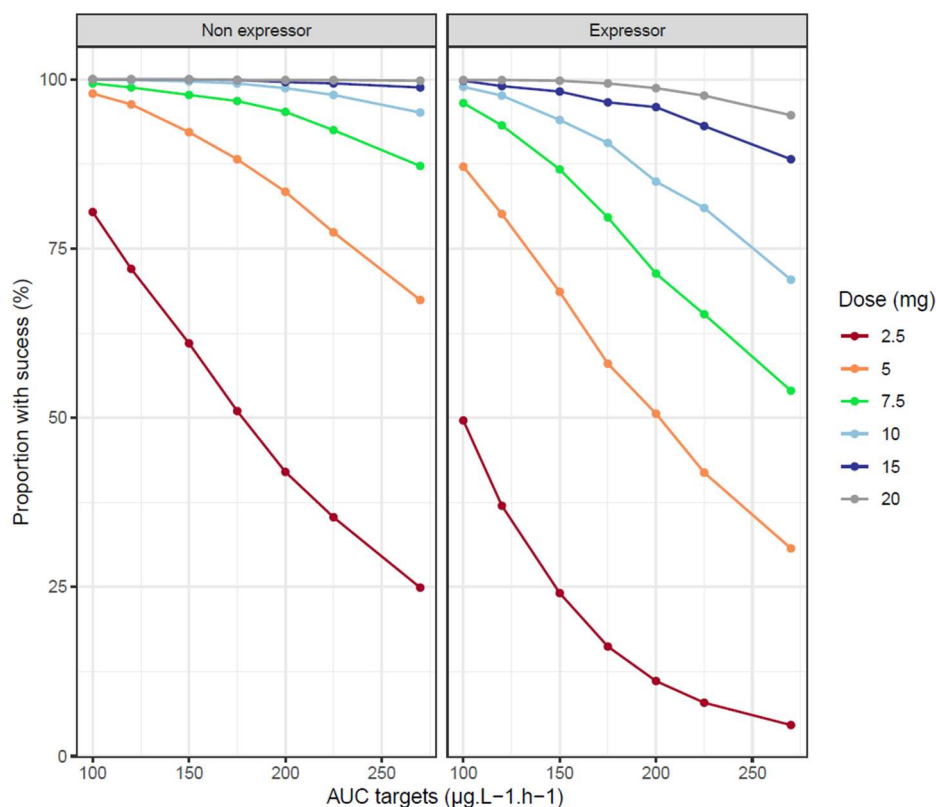


Figure 13: Proportions de patients simulés atteignant différents objectifs d'ASC Tac avec différents schémas posologiques.



## 5.4. Discussion

Nous avons développé un modèle POPPK paramétrique pour représenter la pharmacocinétique du TAC après une transplantation cardiaque. Le meilleur modèle pour décrire cette population est un modèle à deux compartiments avec une absorption de transit et une élimination linéaire, ce modèle a déjà été décrit dans plusieurs études (35,36). Certains modèles ont décrit l'absorption du TAC en utilisant un temps de latence (37,38,60), mais aucun d'entre eux n'a été basé uniquement sur des patients transplantés cardiaques. Nous avons développé une LSS, se basant sur le modèle développé, en utilisant 3 échantillons : 0-1-2 heures post-dose, c'est la stratégie d'échantillons limités qui a la meilleure précision. Plusieurs études utilisent les prélèvements à : 0-1-3 heures pour décrire la cinétique du TAC (transplantation rénale ou hépatique) (35,36,61). Cependant dans l'étude de Marquet et al. (62), les échantillons 0-1-3 heures post-dose ont été utilisés, mais ils ont démontré que les résultats avec les échantillons 0-1-2 et 0-2-4 heures post-dose étaient similaires. Ce qui est intéressant, c'est que pour des transplantations pulmonaires, la LSS basée sur les échantillons à 20 min, 2 et 4 heures a précédemment démontré une bonne performance, ce qui montre que les échantillons à 2 et 4 heures pourraient avoir un intérêt dans une population de transplantés cardiaque et pulmonaire.

Les performances du modèle ont ensuite été évaluées sur une base externe obtenue via le data splitting. Elles sont similaires à d'autres études (rein ou poumon) (biais relatif moyen et

imprécision = 2,7% et 9,9% ici vs des valeurs entre 0,1 et 2,4% pour le biais moyen et entre 7,7 et 9,8% pour l'imprécision) (35,36,63).

Pour faciliter la convergence du modèle, nous avons fixé la constante de transit ( $K_{tr}$ ) sur la base d'une étude précédente (35). Sans fixer ce paramètre, le BIC était significativement augmenté (BIC= -3974). Une comparaison avec les paramètres pharmacocinétiques prédits par Woillard et al. (35) dans la transplantation rénale a montré que pour la transplantation cardiaque la clairance est légèrement diminuée par un facteur 2 (24,1 L/h à 13,51L/h) et le volume central de distribution fortement diminué (238 L à 19,02 L). Les travaux de Sikma *et al.* (51) ont déterminé dans une population de transplantés pulmonaire et cardiaque un volume de distribution autour de 220 L, ce qui est loin de notre valeur. Néanmoins, quelques études ont également retrouvé une valeur faible de  $V_1$ , que ce soit dans une population adulte transplantée rénale ( $V_1=9,9L$ ) (64), ou dans une population adulte transplantée hépatique ( $V_1=22,7L$ ) (65) ou dans une population pédiatrique transplantée rénale ( $V_1=24,2L$ ) (66).

Dans notre modèle final, seul le polymorphisme CYP3A5 a été conservé en raison de son association significative avec la clairance du tacrolimus. Nous savons que l'hématocrite a une action sur la clairance, mais cette action n'était pas significative en termes de BIC même si l'intervalle des valeurs d'hématocrite était large (entre 26 et 47%). L'ajout de la variabilité inter occasionnelle perturbait la convergence du modèle. Pour surmonter ce problème, nous avons considéré que toutes les cinétiques étaient indépendantes car toutes les visites étaient séparées de plus de deux semaines. Par conséquent, le temps post-transplantation a été évalué comme une covariable catégorielle. Finalement, nous n'avons pas observé d'amélioration du modèle en utilisant le temps post-transplantation comme covariable.

Pour la PTA de  $C_0$ , l'expression du CYP3A5 a augmenté la clairance du tacrolimus et les doses doivent être plus élevées pour atteindre les cibles par rapport au groupe non-expresser.

Pour illustrer cet effet, pour un objectif de  $C_0 = 10 \mu\text{g/L}$ , une dose de 5 mg permettrait à 85% des patients d'atteindre la cible dans le groupe non-exprimant alors que seulement 60% atteindraient la cible dans le groupe exprimant. Dans ce dernier groupe, une dose de 15 mg serait nécessaire pour l'atteindre. De même pour une ASC cible = 190 ng/ml/h, une dose de 5 mg conduirait dans le groupe non-expresser à une probabilité d'atteinte de la cible de 80%. Dans le groupe expresser, cela ne conduirait qu'à 50%, pour avoir le même effet, la dose optimale est de 10mg. Sachant que l'ASC est le meilleur marqueur théorique de l'exposition au tacrolimus (7), cela peut expliquer la différence de proposition entre le  $C_0$  et l'ASC. Si nous comparons la proposition de dose de l'étude de Woillard et al (47), il y a une certaine différence qui est probablement due au type de transplantation, mais l'ordre de grandeur reste similaire entre les propositions de doses concernant les expressers du CYP3A5 et les non-expressers. Si nous comparons notre proposition de dose basée sur notre ASC PTA au résumé des caractéristiques du produit du tacrolimus, nous remarquons quelques différences. En effet, la recommandation de dose est de 0,075 mg/kg/jour (67), nous avons proposé une dose de 0,11/mg/kg/12h pour un patient non exprimant et une dose de 0,22 mg/Kg/12h pour un patient exprimant, ce qui représente une importante augmentation. Évidemment, ces propositions doivent être considérées uniquement pour la phase d'induction, le STP doit être utilisé, par la suite, pour fournir une adaptation posologique lors de l'état d'équilibre.

Cette étude a quelques limites. En effet, certains profils pharmacocinétiques ont nécessité une extrapolation de l'ASC en utilisant une décroissance monoexponentielle. Avant de faire cette extrapolation, nous avons déterminé que l'élimination était linéaire entre 9 et 12 heures post

doses. Dans tous les cas, cette extrapolation a potentiellement légèrement modifié l'ASC de référence qui est basé sur la méthode des trapèzes. Cette méthode nous a permis d'avoir l'ASC 0-12h pour tous les patients mais elle donne plus d'influence à l'ASC trapézoïdale. Pour compléter tous les profils cinétiques, nous avons imputé les données manquantes de certaines covariables en utilisant la méthode des K-voisins les plus proches qui impute les données sur la base des patients les plus similaires, de cette façon nous évitons de réconcilier les données manquantes avec la covariable moyenne de la population. Cette approche est innovante puisqu'elle change de l'imputation basée sur la médiane de la population qui est habituellement utilisée.

## Conclusion

---

Aujourd'hui, les évolutions de la médecine ont permis d'améliorer grandement la survie post-transplantation cardiaque. En effet, le pourcentage de survie actuelle est de 80 à 90 % à 1 an et de 70% à 5 ans (20) alors que les premiers transplantés cardiaques avaient une espérance de vie qui se comptait en jours ou en semaines.

Faute de nouvelle synthèse de molécules thérapeutiques ayant une meilleure efficacité dans la prévention des rejets de greffes, il faut adapter au plus juste les posologies à l'individu afin de lui garantir un confort de vie et une viabilité du greffon optimale.

Grâce à ce travail, nous avons développé avec succès un modèle POPPK et un MAP-BE basé sur une LSS pour le tacrolimus chez les patients transplantés cardiaques qui peut être utilisé pour le STP dans la pratique de routine. Nous avons également proposé une première dose optimale pour atteindre un C0 ou une ASC prédéfinie en fonction du CYP3A5. La MAP-BE basée sur une LSS pourrait être utilisée en association avec la probabilité d'atteinte de la cible de l'ASC, afin de fournir une meilleure prédiction individuelle et donc une meilleure prise en charge pour le patient transplanté cardiaque.

## Références bibliographiques

---

1. HSMx2018x052x004x0493.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2018x052x004/HSMx2018x052x004x0493.pdf>
2. Touchard PG. Évolution du traitement immunosuppresseur en transplantation rénale. :1.
3. Innovation, qualité et approvisionnement [Internet]. Sandoz France. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sandoz.fr/propos-de-nous/qui-nous-sommes/innovation-qualite-et-approvisionnement>
4. ct-3738\_prograf\_.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3738\\_prograf\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3738_prograf_.pdf)
5. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit.* avr 2009;31(2):139-52.
6. \*Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
7. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* juin 2019;41(3):261-307.
8. Organes - Les reins - Les bases immunologiques de la transplantation rénale - Transplantation.be [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.transplantation.be/organes/les-reins/les-bases-immunologiques-de-la-transplantation-renale>
9. Bignon DJD. Compatibilité HLA et Cross-Match pré-greffe. :3.
10. Transplantation cardiaque - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-cardiaque>
11. Komajda M, Gandjbakhch I, Dorent R, Leprince P, Trochu JN, Welty C. Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l'adulte. *Bull Académie Natl Médecine.* févr 2021;205(2):111-7.
12. Guide du Score Cœur. :45.
13. 20181017\_arrete\_reglesrepartitiongreffons.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20181017\\_arrete\\_reglesrepartitiongreffons.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20181017_arrete_reglesrepartitiongreffons.pdf)
14. Kolopp-Sarda MN, Malcus C, Kohler C. Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides. *Rev Francoph Lab.* juin 2008;2008(403):23-30.



15. Transplantation d'organes / Greffe · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/transplantation-organes-greffe/>
16. Processus de transplantation [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/transplantation-cardiaque/processus-de-transplantation>
17. Cours [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_3/site/html/9.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/9.html)
18. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. nov 2005;24(11):1710-20.
19. Les greffés ont-il une vie normale ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.dondorganes.fr/questions/76/les-greff%C3%A9s-ont-il-une-vie-normale>
20. Yerly P, Mach F, Kalangos A, Rotman S. Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. *Rev Médicale Suisse*. 2009;6.
21. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
22. Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit MO. Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. *Prog En Urol*. nov 2016;26(15):977-92.
23. Lemaitre F, Monchaud C, Woillard JB, Picard N, Marquet P. Synthèse des recommandations de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) sur le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. *Therapies*. nov 2020;75(6):681-5.
24. Exemples de dosages en clinique [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/43-exemples-de-dosages-en-clinique>
25. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
26. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Pivovarova A, et al. Impacts of High Intra- and Inter-Individual Variability in Tacrolimus Pharmacokinetics and Fast Tacrolimus Metabolism on Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. 11 juill 2020;9(7):2193.
27. Professeur Évelyne Jacqz-Aigrain Hôpital. PHARMACOCINETIQUE ET VOIES d'ADMINISTRATION Robert Debré Service de Pharmacologie Clinique Pédiatrique.
28. Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ. Importance of Hepatic Transporters in Clinical Disposition of Drugs and Their Metabolites. *J Clin Pharmacol*. juill 2016;56:S23-39.

29. Sugatani J. Function, Genetic Polymorphism, and Transcriptional Regulation of Human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(2):83-92.
30. Callegari E, Lin J, Tse S, Goosen TC, Sahasrabudhe V. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of the Drug–Drug Interaction of the UGT Substrate Ertugliflozin Following Co-Administration with the UGT Inhibitor Mefenamic Acid. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* févr 2021;10(2):127-36.
31. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, Salem II, Beasley CPH, Robson R. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig.* oct 2015;35(10):625-32.
32. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
33. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development-Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* avr 2013;2(4):38.
34. P.L. Toutain, A. Bousquet-Mélou. Les modèles compartimentaux.
35. Woillard JB, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations - twice daily Prograf® and once daily Advagraf®: Bayesian estimator for both Prograf® and Advagraf®. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2011;71(3):391-402.
36. Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 1 mars 2012;51(3):175-86.
37. Alqahtani S, Alenazi M, Alsultan A, Alsarhani E. Estimation of Tacrolimus Clearance in Saudi Adult Kidney Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* févr 2021;32(1):101-10.
38. Lu Z, Bonate P, Keirns J. Population pharmacokinetics of immediate- and prolonged-release tacrolimus formulations in liver, kidney and heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019/06/07 éd. août 2019;85(8):1692-703.
39. Woillard JB, Debord J, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Marquet P. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for Refined Dose Adjustment of a New Tacrolimus Formulation in Kidney and Liver Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* déc 2017;56(12):1491-8.
40. Francke MI, Visser WJ, Severs D, de Mik - van Egmond AME, Hesselink DA, De Winter BCM. Body composition is associated with tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2022;78(8):1273-87.
41. Antonin SCHMITT. Détermination des caractéristiques des patient toxicités hématologiques consécutives à l'administration de médicaments anticancéreux : apport de la méthodologie de pharmacocinétique/pharmacodynamique de population. 2010.
42. Woillard JB. UE Biomédecine quantitative , Technique d'analyse de la biologie moderne.

43. Comprendre le théorème de Bayes [Internet]. R-atique. 2017 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <http://perso.ens-lyon.fr/lise.vaudor/comprendre-le-theoreme-de-bayes/>
44. Destere A, Marquet P, Gandonnière CS, Åsberg A, Loustaud-Ratti V, Carrier P, et al. A Hybrid Model Associating Population Pharmacokinetics with Machine Learning: A Case Study with Iohexol Clearance Estimation. *Clin Pharmacokinet.* août 2022;61(8):1157-65.
45. Baklouti S, Gandia P, Concordet D. “De-Shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet.* mai 2022;61(5):749-57.
46. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2006;6(6):1377-86.
47. Woillard JB, Mourad M, Neely M, Capron A, van Schaik RH, van Gelder T, et al. Tacrolimus Updated Guidelines through popPK Modeling: How to Benefit More from CYP3A Pre-emptive Genotyping Prior to Kidney Transplantation. *Front Pharmacol.* 8 juin 2017;8:358.
48. Brooks E, Tett SE, Isbel NM, Staatz CE. Population Pharmacokinetic Modelling and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure: Is this Clinically Useful for Dosage Prediction Yet? *Clin Pharmacokinet.* nov 2016;55(11):1295-335.
49. Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* juin 2013;35(3):322-7.
50. Albano L, Woillard JB, Kamar N, Sakarovitch C, Gatault P, Buchler M, et al. Comparative clinical trial of the variability factors of the exposure indices used for the drug monitoring of two tacrolimus formulations in kidney transplant recipients. *Pharmacol Res.* mars 2018;129:84-94.
51. Sikma MA, Hunault CC, Huitema ADR, De Lange DW, Van Maarseveen EM. Clinical Pharmacokinetics and Impact of Hematocrit on Monitoring and Dosing of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* avr 2020;59(4):403-8.
52. Saint-Marcoux F, Marquet P, Jacqz-Aigrain E, Bernard N, Thiry P, Le Meur Y, Rousseau A. Patient characteristics influencing ciclosporin pharmacokinetics and accurate Bayesian estimation of ciclosporin exposure in heart, lung and kidney transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(9):905-22. doi: 10.2165/00003088-200645090-00003. PMID: 16928152.
53. Kirubakaran R, Uster DW, Hennig S, Carland JE, Day RO, Wicha SG, et al. Adaptation of a population pharmacokinetic model to inform tacrolimus therapy in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 6 nov 2022;bcp.15566.
54. Gustavsen MT, Midtvedt K, Robertsen I, Woillard JB, Debord J, Klaasen RA, et al. Fasting Status and Circadian Variation Must be Considered When Performing AUC-based Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients. *Clin Transl Sci.* 2020/07/11 éd. nov 2020;13(6):1327-35.
55. Kowarik A, Templ M. Imputation with the R Package **VIM**. *J Stat Softw* [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2022];74(7). Disponible sur: <http://www.jstatsoft.org/v74/i07/>

56. cdw-admin. Monolix [Internet]. Lixoft. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: <https://lixoft.com/products/monolix/>
57. cdw-admin. Simulx [Internet]. Lixoft. [cité 8 juill 2022]. Disponible sur: <https://lixoft.com/products/simulx/>
58. Labriffe M, Vaidie J, Monchaud C, Debord J, Turlure P, Girault S, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimators for intravenous mycophenolate mofetil in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. août 2020;86(8):1550-9.
59. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France métropolitaine – Bilan démographique 2019 | Insee [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926>
60. Andrews LM, Hesselink DA, van Schaik RHN, van Gelder T, de Fijter JW, Lloberas N, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2019;85(3):601-15.
61. Riff C, Debord J, Monchaud C, Marquet P, Woillard JB. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for 2 tacrolimus formulations in adult liver transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. août 2019;85(8):1740-50.
62. Marquet P, Destère A, Monchaud C, Rérolle JP, Buchler M, Mazouz H, et al. Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. mai 2021;60(5):611-22.
63. Medina-Aymerich L, González-Ramírez R, García-Roca P, Reyes H, Hernández AM, Medeiros M, et al. Limited sampling strategy to predict the area under the curve of tacrolimus in Mexican renal transplant pediatric patients receiving Prograf® or non-innovator formulations. *Pediatr Transplant*. 2019;23(8):e13595.
64. Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a Population PK Model of Tacrolimus for Adaptive Dosage Control in Stable Kidney Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. avr 2015;37(2):246-55.
65. Lu Y xia, Su Q hong, Wu K hua, Ren Y peng, Li L, Zhou T yan, et al. A population pharmacokinetic study of tacrolimus in healthy Chinese volunteers and liver transplant patients. *Acta Pharmacol Sin*. févr 2015;36(2):281-8.
66. Jacobo-Cabral CO, García-Roca P, Romero-Tejeda EM, Reyes H, Medeiros M, Castañeda-Hernández G, et al. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Mexican paediatric renal transplant patients: role of CYP3A5 genotype and formulation: Role of CYP3A5 genotype and formulation type on tacrolimus PK. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2015;80(4):630-41.
67. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm>
68. Alexandre Destere, Aurélie Premaud, Caroline Monchaud, Pierre Marquet, Jean-Baptiste W. Longitudinal exposure to tacrolimus and new-onset diabetes mellitus in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* [Internet]. 9900; Disponible sur: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/9900/Longitudinal\\_exposure\\_to\\_tacrolimus\\_and\\_new\\_onset.56.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/9900/Longitudinal_exposure_to_tacrolimus_and_new_onset.56.aspx)

69. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev.* 2016;48(1):88-112.
70. Woillard JB, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2011;71(3):391-402.
71. Woillard JB, Lebreton V, Neely M, Turlure P, Girault S, Debord J, et al. Pharmacokinetic tools for the dose adjustment of ciclosporin in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2014;78(4):836-46.
72. Saint-Marcoux F, Knoop C, Debord J, Thiry P, Rousseau A, Estenne M, et al. Pharmacokinetic study of tacrolimus in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis lung transplant patients and design of Bayesian estimators using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1317-28.
73. Benkali K, Prémaud A, Picard N, Rérolle JP, Toupance O, Hoizey G, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and Bayesian estimation in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):805-16.
74. Woillard JB, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2011;71(3):391-402.

## Annexes

---

## **Annexe 1. Article soumis au British Journal of Clinical Pharmacology**

### **Tacrolimus population pharmacokinetics in adult heart transplant patients**

Adrien Paschier<sup>1</sup>, Alexandre Destere<sup>2,3</sup>, Caroline Monchaud<sup>1,3</sup>, Pierre Marquet<sup>1,3</sup>, JB Woillard<sup>1,3</sup>

1 Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France

2 Department of Pharmacology and Toxicology, University Hospital of Nice, Nice, France

3 Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695 ; 0000-0001-6147-9201

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

**Key words:** tacrolimus, population pharmacokinetic, bayesian estimator, probability of target attainment, heart transplantation

Word counts: 4185

Numbers of Tables and Figures: 3 Tables and 5 Figures

**What is already known about this subject:**

- Tacrolimus is an immunosuppressant largely used in heart transplantation.
- Only a few population pharmacokinetic models have been developed in this population and they also included mixed type of transplantation.

**What this study adds:**

- A 2 compartment with transit absorption population pharmacokinetic model was developed from full PK profiles in adult heart transplant patients (n=47).
- A bayesian estimator based on a limited sampling strategy (0h-1h-2h) was derived yielding to good performances (AUC bias $\pm$ SD = 2.72 $\pm$  10.17% and imprecision = 9.9%)
- Probability of target attainment was performed for the AUC to propose different starting doses depending on the CYP3A5 status, non expressors (0.11 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup>) or expressors (0.22 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup>)



## Abstract

*Introduction:* Tacrolimus is an immunosuppressant largely used in heart transplantation. However, the calculation of its exposure based on the area under the curve (AUC) required the use of a population pharmacokinetics model. The aims of this work were (i) to develop a population pharmacokinetic model for tacrolimus in heart transplant patients, (ii) to derive a bayesian estimator (MAP-BE) based on a limited sampling strategy (LSS) and (iii) to estimate probabilities of target attainment (PTA) for AUC and trough concentration (C<sub>0</sub>).

*Material and methods:* Forty-seven full PK profiles of heart transplant patients of the PIGREC study receiving tacrolimus were included. The database was split into development (80%) and validation (20%) sets. PK parameters were estimated in MONOLIX® and based on this model, a bayesian estimator using a LSS was built. Simulations were drawn to calculate the PTA for AUC and C<sub>0</sub>.

*Results:* The best model to describe the TAC pharmacokinetics was a 2 compartments model with a transit absorption and a linear elimination. Only the CYP3A5 was kept in the final model. The MAP-BE developed based on LSS 0, 1 and 2h post-dose yielded to an AUC bias±SD = 2.72 ± 10.17%; and an imprecision of 9.9% in comparison to the reference AUC calculated using the trapezoidal rule method. PTA allowed to propose new doses recommendations for starting dose (0.11mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> and 0.22mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> for CYP3A5 expressor and non expressor respectively).

*Conclusion:* These results should render easier the use of AUC for monitoring tacrolimus in heart transplant patients.

## Introduction

Tacrolimus (TAC) is a narrow therapeutic index immunosuppressant, largely used in combination with mycophenolate mofetil in heart transplant patients<sup>1</sup>. TAC is characterized by a large inter-individual variability<sup>2</sup> which renders mandatory its therapeutic drug monitoring (TDM). The most used marker for TAC TDM is the trough concentration (C<sub>0</sub>) even if its correlation with outcome is still a matter of debate<sup>2</sup>. In heart transplantation, the C<sub>0</sub> target used in the two first months post transplantation is between 15 and 20 µg.L<sup>-1</sup> while C<sub>0</sub>>15 µg.L<sup>-1</sup> have been associated with an increased risk of nephrotoxicity<sup>2</sup> and the onset of diabetes after transplantation<sup>3</sup>.

Large variability in TAC exposure is caused by several factors including the CYP3A5 status with a two times lower dose requirement in *CYP3A5*\*3 homozygous carriers<sup>4</sup>, food intake, the type of organ transplanted, the time-period post-transplantation, age and hematocrit<sup>5</sup>.

The interdose area under the curve (AUC) of TAC is theoretically the best exposure marker and has been proposed for TDM<sup>2</sup>. An AUC target range of 120 to 150 µg. L<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> for the twice-a-day formulation has initially been proposed in renal transplantation in the previous consensus conference<sup>6</sup> and these targets have been refined depending on the period post transplantation and the therapeutic strategies<sup>6-8</sup>. Currently, only a few population pharmacokinetic models (POPPK) dedicated to heart transplant patient have been developed and they also included lung<sup>9,10</sup> or liver and kidney<sup>11</sup> transplant patients. In a recent work, Kirubakaran et al built a POPPK based on sparse data (mostly through concentrations) based on a previously published POPPK model<sup>9</sup> to inform the effect of antifungal interaction<sup>12</sup> on TAC clearance. None of them investigated the predicted probability of AUC target attainment using simulations to improve the first dose of tacrolimus. On the other hand, one of the main objective of POPPK modeling is to design tools for Model Informed Precision Dosing (MIPD)<sup>13</sup>. An accurate estimation of the interdose AUC can be obtained by combining a Maximum a posteriori Bayesian estimator (MAP-BE) derived from a POPPK model and a limited sampling strategy (LSS)<sup>13</sup>. Based on this principle, we launched the ISBA website (<https://pharmaco.chu-limoges.fr>) in 2005 that made available models and maximum a posteriori bayesian estimator (MAP-BE) for immunosuppressant allowing the calculation of individual AUC based on 3 samples and a few features.

The aims of this study were: (i) to develop a POPPK model of TAC in a population of heart transplant patients; (ii) to develop a MAP-BE to estimate individual PK parameters and TAC exposure indices based on a limited sampling strategy (LSS); (iii) to evaluate the probability of C<sub>0</sub> and AUC target attainment using Monte-Carlo simulations for starting dose proposal.

## Material and methods

### Patients and sample

Heart transplant patients of the PIGREC study receiving TAC were included for the building of the model. This trial was approved by the Limousin regional ethic committee and authorized by the French Drug Agency (PIGREC [Pharmacocinétique des Immunosuppresseurs chez les patients GREffés Cardiaques], EudraCT number N°2006-006832-23; ClinicalTrials.gov identifier NCT00812786). All the patients included gave their written informed consent. The initial dose of TAC was  $0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ . Forty-seven full-PK profiles (concentration data collected at T0, T20', T40', T60', T90', T2h, T3h, T4h, T6h, T8h and T9h + T12h for inpatients) were collected from 18 adult heart recipients at several post-transplant periods (7 to 15 days, 1 month, 3 month and 1 year after transplantation). One additional blood sample was taken at D7-14 for pharmacogenetic analyses.

### Assay

All blood samples were analyzed in the Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance Department of the Limoges University Hospital using a validated turbulent flow chromatography-tandem mass spectrometry (TFC-MS/MS) method. Briefly, online extraction was performed at a high flow rate ( $1.25 \text{ ml min}^{-1}$ ) on a Cyclone P<sup>®</sup>, 50-mm particle size ( $50 \text{ } \mu\text{m}$  I.D.) column (Cohesive technologies, MiltonKeynes, UK) in alkaline conditions. Chromatographic separation was performed in acidic conditions using a Propel C18 MS, 5 mm ( $50 \text{ } \mu\text{m}$  I.D.) column (Cohesive technologies, Milton Keynes, UK) heated to  $60^\circ\text{C}$ , with a constant flow rate of  $300 \text{ ml min}^{-1}$ . Detection was performed using a TSQ Quantum Discovery MS/MS system (Thermo-Fisher, Les Ulis, France) equipped with an orthogonal electrospray ionization source and controlled by the Xcalibur computer program. MS/MS detection was performed in the positive ion, multiple reaction monitoring mode following two transitions for tacrolimus ( $m/z \text{ 821.5} \rightarrow \text{768.6}$ ;  $m/z \text{ 821.5} \rightarrow \text{786.4}$ ) and two for the internal standard ascomycin ( $m/z \text{ 809.3} \rightarrow \text{756.4}$ ;  $m/z \text{ 809.3} \rightarrow \text{564.4}$ ). This method was fully validated for tacrolimus determination in whole blood. The calibration curves used is a  $1/x$  weighted quadratic regression to obtain the best fit across the calibration range, based on the standard error of the fit and minimization of calibrator's bias. The lower limit of quantitation was  $1 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  and the calibration curves obtained from the lower limit of quantitation up to  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  yielded  $r^2 > 0.998$ . The method was found to be accurate and precise with bias of -4.4 to 0.6% and a low coefficient of variation of -3.8 to 6.4%.

### Genotyping

Patients' genotypes were characterized for cytochrome 3A5 (CYP3A5) rs776746 A/G (CYP3A5\*3 allele) using validated TaqMan allelic discrimination assays on an ABI PRISM 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Courtaboeuf, France).

### **Missing data:**

Missing data were implemented using the K-nearest neighbor approach using the “VIM” R package<sup>18</sup>. The data imputations were only performed when missing data were below 20%. A Wilcoxon test was performed to determine if the variable distribution is affected by this method. Furthermore, some patients had not a sample drawn at t12h. First, the linearity of the elimination between 9-12 hours was checked after log transformation and then, in order to estimate the reference AUC using the trapezoidal rule, the T= 12h was extrapolated using a monoexponential decay from the last point available:

$$C(t) = C_0 \times e^{-K_e \times t}$$

### **Pharmacokinetic modeling**

The database was randomly divided into a development dataset (n=38) and a validation dataset (n=9). The difference between the two populations was compared using a Wilcoxon test. The POPPK analysis was performed using a nonlinear mixed effect approach using the Stochastic Approximation Expectation-Maximization (SAEM) algorithm in MONOLIX 19.

#### *Structural model development*

Several structural models were investigated to fit the data: one or two-compartment models with first-order elimination and with a lag time or transit compartments to describe the absorption phase. Models were parametrized in terms of clearance (CL/F), volume of distribution (Vd), mean transit time, transit rate constant and absorption rate. Inter-individual variability was described using an exponential model. The covariance of the parameters was investigated during the modelling process. The best model structural and residual error (comparison of additive, proportional or both) models were selected based on the Bayesian information criterion (BIC) and visual inspection of goodness of fit plots.

#### *Covariate investigation*

Covariates investigated on PK parameters were age, hematocrit, CYP3A5, sex and the categorized time post-transplantation (7-14 days, 1-month, 3-month, 1 year).

Scatter plot and Pearson correlation coefficient were drawn between the Empirical Bayes Estimates and the continuous covariates and boxplots and ANOVA for the categorical covariable (CYP3A5, sex and time post-transplantation).

Covariates were introduced individually into the structural model following a forward inclusion and backward elimination procedure. The covariate that decreases the BIC was kept in the structural model. The clinical relevance of the covariates was also evaluated based on related change in the interpatient variability.

Categorical covariable were introduced as follows:

$$\theta_j = \theta_{jTPV} \times (\theta_{COVi})^{\theta_{COVi}}$$

Continuous covariable were tested as follow:

$$\theta_j = \theta_{jTPV} \times \left(\frac{COVi}{COVi_{median}}\right)^{\theta_{COVi}}$$

- $\theta_j$  represent the value of the PK parameters  $j^{th}$ ,  $\theta_{jTPV}$  is the mean value of  $j^{th}$
- $\theta_{COVi}$  a parameter estimated representing the effect of the  $i^{th}$  covariate ( $COVi$ )

#### *Internal validation*

Goodness of fit plots were drawn for the final model. The final model was internally evaluated using prediction corrected visual predictive check (pcVPC)<sup>20</sup> in the development and in the validation dataset.

#### *Bayesian estimator*

The final model developed was used as prior to develop a MAP-BE that could estimate TAC AUC based on a 3-samples LSS. Several LSS using sample within the first 4 hours post-dose, were investigated in the development set, and compared based on the relative mean prediction error (rMPE) and the root mean square error (RMSE).

$$rMPE (\%) = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{pei}{AUC_{ref}}\right)}{n} \times 100$$

$$RMSE (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{pei}{AUC_{ref}}\right)^2}{n}} \times 100$$

- n represents the number of pairs of estimated and measured AUC, AUCref is the calculated AUC using the trapezoidal method and pei is the difference between the estimated and the reference AUC

As the sample at t=0h is routinely drawn for TDM, only LSS including this sample were selected.

Finally, the predictive performance of the MAP-BE based on the best LSS was tested in the validation dataset based on the RMSE and the rMPE in comparison to the reference AUC and the number of patients with a rMPE > 20%.

#### *Simulation of dose regimens*

The probability of target attainment (PTA) was determined from simulations performed in SIMULX-2021R1<sup>21</sup>: for both CYP3A5 genotype status (Expressor and Non expressor), 1000 simulations were

drawn for different TAC dose (2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15mg and 20mg) and the PTA was determined for different C<sub>0</sub> target (between 2.5 and 20 µg.L<sup>-1</sup>) and for different AUC target (between 100 and 270 µg. L<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>).

### **Results:**

#### **Patient's characteristics:**

Baseline characteristics of the patients overall and split by development and validation set are reported in the Table 1. There were no significant differences between the 2 datasets.

#### **Pharmacokinetics model:**

##### *Structural model:*

A structural pharmacokinetics model with 2 compartments, transit absorption and a linear elimination best described the TAC pharmacokinetics (supplemental Table 1). Based on one of our previous article in renal transplant patients<sup>14</sup>, the inter transit-compartment absorption rate (K<sub>tr</sub>) was fixed at 5.74 h<sup>-1</sup> to help the model to converge. A proportional error model was selected according to the decreased in the BIC (with additive error model: -3842; with proportional error model: - 3969).

##### *Missing data:*

Imputation did not change the variable distributions as presented in the supplemental Table 2 and supplemental Figure 1.

##### *Covariate analysis:*

The covariates significantly associated with the CL/F was the CYP3A5 status (supplemental Table 3), leading to a decrease of the BIC by 19 (-3969 to -3986). Some models had similar BICs but the Relative Standard Error (%) of the kinetics parameters and the imprecision were too high.

The pharmacokinetics parameters of the final model with covariates are presented in the Table 2. The diagnostic plots for the final model are presented in Figure 1. There was an excellent correlation (r=0.98) between individual prediction versus observation and the residuals were homogenous distributed around 0 for individual prediction and time.

##### *Model Evaluation*

The pcVPC of the final model overlaid with the observations of the development and validation dataset are presented in Figure 2A and 2B. The observed percentiles overlapped with the predicted percentiles in the development dataset. In the validation set, even if they did not overlap perfectly, the predicted percentiles were within the 95% of the predicted interval.

### *Bayesian estimation:*

In the development dataset, the 0-60-120 minutes post dose LSS was associated with the best performances and was selected for the evaluation in the validation dataset (Table 3). This LSS led to good performances: rMPE mean  $\pm$  SD =  $2.72 \pm 10.17\%$ ; RMSE=9.9% (best and worst fit are presented in supplemental Figure 2). Bland Altman plot between the reference AUC and the MAP-BE LSS AUC is presented in Figure 3. No patient had a relative bias out of a  $\pm 20\%$  range.

### **Probability of target attainment as function of CYP3A5 status:**

Result of the PTA for C<sub>0</sub> and AUC are presented in the Figure 4 and Figure 5 respectively. The target currently used for C<sub>0</sub> in the early phase post heart transplantation is between 15-20  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  and for the AUC is between 270-350  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . As these doses proposals are done for the starting dose of tacrolimus (afterward, TDM is used), only early targets post transplantation were investigated. Based on the PTA (considering a mean weight in France of 69 kg)<sup>22</sup>, a dose of 7.5 mg (0.11  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) for a patient CYP3A5 non expressor and 20 mg (0.29  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) for a patient CYP3A5 expressor has to be administered to reach 85 % of the simulation attaining the early phase targets (Figure 4). Similarly, for the AUC, a dose of 7.5 mg (0.11  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) of TAC twice a day in the non expressor group and at least 15 mg (0.22  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) in the expressor group has to be administered to reach 85 % of the simulation attaining the early phase targets (Figure 5).

### **Discussion:**

In this work, we developed a parametric POPPK model to describe the pharmacokinetic of TAC after heart transplantation. The final model was a two-compartment model with transit absorption phase and first order elimination. Transit compartment models have already been used to describe the TAC absorption<sup>14,23</sup> while other models used a lag time<sup>11,24,25</sup> but none of them was built in heart transplant patients only. The best LSS found in this work used 3 samples at 0, 1 hour and 2 hours post-dose. Several previous studies which developed LSS for TAC were based on samples drawn at 0, 1 hour and 3 hours (in kidney or liver transplantation)<sup>23,26,27</sup>. For example, in the Marquet et al. study<sup>28</sup> in kidney transplant patients, the authors selected a LSS based on samples drawn at 0, 1 hour and 3 hours post dose but showed that the result with samples at 0, 1 hour and 2 hours post dose were similar. Interestingly in lung transplant patients a LSS based on 20 min, 2 and 4h has been previously selected showing that sample at 2 and 4 hours could be of interest in heart/lung transplant patients<sup>22</sup>.

The performance were then evaluated in an external dataset obtained by data splitting and showed accurate performances similar to studies in other organ transplantation (kidney or lung) (bias and imprecision of 2.7 and 9.9% here vs. values between 0.1, and 2.4% for MPE or 7.7% and 9.8% for RMSE)<sup>23,26,29</sup>.

To help the model convergence we fixed the K<sub>tr</sub>, based on a previous study drawn in renal transplant patients<sup>26</sup>. Without fixing this parameter, the BIC was significantly increased (BIC= - 3974). A

comparison to the PK parameters of Woillard et al. 2011 in renal transplant patients showed that in heart transplant patients, the clearance was slightly decreased by approximately 2 (24.1 to 13.51 L.h<sup>-1</sup>) and the central compartment volume was strongly decreased (238 to 19.02 L)<sup>26</sup>. Similarly, Sikma et al.<sup>9</sup> observed in lung and heart transplant patients a central volume of distribution around 220L which is far from our value. However, even if the most reported values for the central volume of distribution are between 200 & 500L<sup>30</sup> some studies also reported small values in adult kidney transplant patients (V1 = 9.9 L)<sup>31</sup>, in adult liver transplant (V1 = 22.7 L)<sup>32</sup> or in pediatric kidney transplant recipients (V1 = 24.2 L)<sup>33</sup>.

In our final model, the CYP3A5 polymorphism was selected on the tacrolimus clearance. The CYP3A5 polymorphism effect is largely known and has been previously reported<sup>2</sup>. Haematocrit has been shown to influence the clearance in renal transplant patients<sup>26</sup> and in heart transplant patients<sup>12</sup>, but its effect was not significant in the present study even if the range of haematocrit values was quite large (between 26 and 47 %).

The inter-occasion variability was investigated as a categorical variable because the model was struggling to converge with the standard way to include it (estimation of IOV in addition to inter patient variability). We had thus to hypothesise that all the PK profiles were independent, but this was acceptable as time between two occasions was at least two weeks. Finally, we did not observe an effect of the categorised time post transplantation.

For the PTA of C<sub>0</sub>, as expected, the expression of the CYP3A5 increased the clearance of tacrolimus and higher doses were required to attain the targets compare to the non-expressor group. To illustrate this effect, for a C<sub>0</sub> target = 10 µg.L<sup>-1</sup>, a dose of 5 mg would lead to 85% of patient reaching the target in the non expressor group while only 60% reach the target in the expressor group. In this former group, a dose of 15 mg would be required to reach the same target. Similarly for AUC, for an AUC target = 190 µg. L<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, a dose of 5 mg would lead in the non expressor group to a probability of target attainment of 80%. In the Expressor group, this would lead only to 50% and the optimal dose is 10mg. Knowing that the AUC is the theoretically best marker of the TAC exposure<sup>2</sup>, can explain the difference between the doses proposal based on the C<sub>0</sub> and the AUC. The comparison of the dose proposal to the study of Woillard et al<sup>4</sup> performed in renal transplant patients showed some differences as their PTA showed that a dose of 7.5 mg in the non expressor group and 15 mg in the expressor group was required to attain a target of C<sub>0</sub>= 10µg.L<sup>-1</sup>. The differences with the present study are probably due to the different type of transplantation, but the magnitude of the differences between expressors and non expressors remains similar. We choose to compare our dose proposal based on our AUC PTA to the summary of product characteristic of the tacrolimus and some differences were also observed. Indeed, the dose recommendation is 0.075 mg.kg<sup>-1</sup>.day<sup>-1</sup><sup>34</sup> to attain a AUC target of 270 µg. L<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> and we proposed in this study a dose of 0.11mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> for a non expressor patient and a dose of 0.22 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> for an expressor patient which represents a large increase. Obviously, these proposals need to be considered only for the starting dose as after, TDM must be used to provide dose individualisation.



This study has some limitations: in our study, some PK profiles had required extrapolation of the AUC using an monoexponential decay. Before doing this extrapolation, we determined that the elimination was linear between 9-12 hours post doses. Anyway, this extrapolation could change slightly the trapezoidal rule AUC. Finally, to complete all kinetics profiles some missing covariates were imputed using the K-nearest neighbours' method which impute data based on the most similar patients. This approach is quite innovative and avoid imputing the missing data based on the population median as usually done.

***Conclusions:***

In this work, we developed a POPPK model and derived a MAP-BE based on a LSS for tacrolimus in heart transplant patients that can be used for TDM based on the AUC in routine practice. We also proposed optimal first dose to reach a predefined C<sub>0</sub> or AUC depending on the CYP3A5 status.

## **Acknowledgment**

### **Conflict's interest**

The authors have no competing interests to declare in relation to this work

### **Funding information**

No funding was received for this study

The data that support the findings of this study are available, on reasonable request, from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

## References:

1. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(6):1377-1386. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01290.x
2. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307. doi:10.1097/FTD.0000000000000640
3. Alexandre Destere, Aurélie Premaud, Caroline Monchaud, Pierre Marquet, Jean-Baptiste W. Longitudinal exposure to tacrolimus and new-onset diabetes mellitus in renal transplant patients. *Ther Drug Monit*. Published online 9900. [https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/9900/Longitudinal\\_exposure\\_to\\_tacrolimus\\_and\\_new\\_onset.56.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/9900/Longitudinal_exposure_to_tacrolimus_and_new_onset.56.aspx)
4. Woillard JB, Mourad M, Neely M, et al. Tacrolimus Updated Guidelines through popPK Modeling: How to Benefit More from CYP3A Pre-emptive Genotyping Prior to Kidney Transplantation. *Front Pharmacol*. 2017;8:358. doi:10.3389/fphar.2017.00358
5. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev*. 2016;48(1):88-112. doi:10.3109/03602532.2016.1151037
6. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139-152. doi:10.1097/FTD.0b013e318198d092
7. Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):322-327. doi:10.1097/FTD.0b013e318285e779
8. Albano L, Woillard JB, Kamar N, et al. Comparative clinical trial of the variability factors of the exposure indices used for the drug monitoring of two tacrolimus formulations in kidney transplant recipients. *Pharmacol Res*. 2018;129:84-94. doi:10.1016/j.phrs.2017.12.005
9. Sikma MA, Hunault CC, Huitema ADR, De Lange DW, Van Maarseveen EM. Clinical Pharmacokinetics and Impact of Hematocrit on Monitoring and Dosing of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(4):403-408. doi:10.1007/s40262-019-00846-1
10. Saint-Marcoux F, Marquet P, Jacqz-Aigrain E, Bernard N, Thiry P, Le Meur Y, Rousseau A. Patient characteristics influencing ciclosporin pharmacokinetics and accurate Bayesian estimation of ciclosporin exposure in heart, lung and kidney transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(9):905-22. doi: 10.2165/00003088-200645090-00003. PMID: 16928152.
11. Lu Z, Bonate P, Keirns J. Population pharmacokinetics of immediate- and prolonged-release tacrolimus formulations in liver, kidney and heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(8):1692-1703. doi:10.1111/bcp.13952

12. Kirubakaran R, Uster DW, Hennig S, et al. Adaptation of a population pharmacokinetic model to inform tacrolimus therapy in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. Published online November 6, 2022:bcp.15566. doi:10.1111/bcp.15566
13. Gustavsen MT, Midtvedt K, Robertsen I, et al. Fasting Status and Circadian Variation Must be Considered When Performing AUC-based Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1327-1335. doi:10.1111/cts.12833
14. Woillard JB, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(3):391-402. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03837.x
15. Woillard JB, Lebreton V, Neely M, et al. Pharmacokinetic tools for the dose adjustment of ciclosporin in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):836-846. doi:10.1111/bcp.12394
16. Saint-Marcoux F, Knoop C, Debord J, et al. Pharmacokinetic study of tacrolimus in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis lung transplant patients and design of Bayesian estimators using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1317-1328. doi:10.2165/00003088-200544120-00010
17. Benkali K, Prémaud A, Picard N, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and Bayesian estimation in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(12):805-816. doi:10.2165/11318080-000000000-00000
18. Kowarik A, Templ M. Imputation with the *R* Package **VIM**. *J Stat Softw*. 2016;74(7). doi:10.18637/jss.v074.i07
19. cdw-admin. Monolix. Lixoft. Accessed July 8, 2022. <https://lixoft.com/products/monolix/>
20. Labriffe M, Vaidie J, Monchaud C, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimators for intravenous mycophenolate mofetil in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1550-1559. doi:10.1111/bcp.14261
21. cdw-admin. Simulx. Lixoft. Accessed July 8, 2022. <https://lixoft.com/products/simulx/>
22. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France métropolitaine – Bilan démographique 2019 | Insee. Accessed July 15, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926>
23. Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(3):175-186. doi:10.2165/11594760-000000000-00000
24. Alqahtani S, Alenazi M, Alsultan A, Alsarhani E. Estimation of Tacrolimus Clearance in Saudi Adult Kidney Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2021;32(1):101-110. doi:10.4103/1319-2442.318511
25. Andrews LM, Hesselink DA, van Schaik RHN, et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):601-615. doi:10.1111/bcp.13838

26. Woillard JB, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations--twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):391-402. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03837.x
27. Riff C, Debord J, Monchaud C, Marquet P, Woillard JB. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for 2 tacrolimus formulations in adult liver transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(8):1740-1750. doi:10.1111/bcp.13960
28. Marquet P, Destère A, Monchaud C, et al. Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(5):611-622. doi:10.1007/s40262-020-00959-y
29. Medina-Aymerich L, González-Ramírez R, García-Roca P, et al. Limited sampling strategy to predict the area under the curve of tacrolimus in Mexican renal transplant pediatric patients receiving Prograf® or non-innovator formulations. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13595. doi:10.1111/ptr.13595
30. Brooks E, Tett SE, Isbel NM, Staatz CE. Population Pharmacokinetic Modelling and Bayesian Estimation of Tacrolimus Exposure: Is this Clinically Useful for Dosage Prediction Yet? *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1295-1335. doi:10.1007/s40262-016-0396-1
31. Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a Population PK Model of Tacrolimus for Adaptive Dosage Control in Stable Kidney Transplant Patients. *Ther Drug Monit.* 2015;37(2):246-255. doi:10.1097/FTD.0000000000000134
32. Lu Y xia, Su Q hong, Wu K hua, et al. A population pharmacokinetic study of tacrolimus in healthy Chinese volunteers and liver transplant patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(2):281-288. doi:10.1038/aps.2014.110
33. Jacobo-Cabral CO, García-Roca P, Romero-Tejeda EM, et al. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Mexican paediatric renal transplant patients: role of CYP3A5 genotype and formulation: Role of CYP3A5 genotype and formulation type on tacrolimus PK. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):630-641. doi:10.1111/bcp.12649
34. Résumé des Caractéristiques du Produit. Accessed July 26, 2022. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm>

Table 1: population characteristics (P1= 7-14 days, P2 = 1 month, P3 = 3 month, P4= 1 year). Continue covariate: mean[range]; Categorical covariate: n (%). P value was obtained using the Wilcoxon test.

Variable	Overall	Development	Validation	p-value
<b>Age (years)</b>	43.6 [22 – 63]	45.02 [22 - 63]	36.5 [22-57]	0.177
<b>Sex (male/female)</b>	39 (83%) / 8 (17%)	31 (82%) / 7 (18%)	8 (89%) / 1 (11%)	0.542
<b>Hematocrit (%)</b>	36.5 [25.8 – 47]	35.48 [25.8 – 47]	37.8 [32-45]	0.341
<b>Tacrolimus dose (mg twice a day)</b>	3.03 [0.5 – 8.5]	2.91 [0.5 – 8.5]	3.55 [1-8]	0.683
<b>CYP 3A5 status (expressor/ non expressor)</b>	10 (21%)/ 37 (79%)	7 (18%) / 31 (82%)	3 (33%)/ 6 (73%)	0.437
<b>Post transplantation delay (P1/P2/P3/P4)</b>	11 (23%)/ 11(23%)/ 11(23%)/ 14 (30%)	8(21%)/ 10(26%)/ 8(21%)/ 12(36%)	3(30%)/1(10%)/ 3(30%)/ 2(30%)	0.948

Parameters	Base model in development set		Final model in development set		Final model in all patients	
	estimate	RSE (%)	estimate	RSE (%)	estimate	RSE (%)
<b>Ktr (h-1)</b>	5.74 (fixed)	-	5.74		5.74	
<b>Mtt (h)</b>	0.50	11.39	0.48	11.46	0.57	13.16
<b>Ka</b>	1.04	8.41	0.84	14.39	0.99	20.27
<b>Cl/F (L. h-1)</b>	15.48	10.94	13.87	10.89	13.51	9.57
<b>V1/F (L)</b>	21.17	34.43	19.35	34.02	19.02	56.99
<b>Q/F (L.h-1)</b>	78.30	11.22	65.30	11.90	69.59	13.94
<b>V2/F (L)</b>	498.80	16.68	540.65	14.49	453.25	13.02
<b>IIV Mtt</b>	0.55	16.02	0.53	16.21	0.73	12.22
<b>IIV Ka</b>	0.16	49.67	0.50	21.71	0.50	35.80
<b>IIV Cl</b>	0.65	12.74	0.61	13.29	0.61	13.46
<b>IIV V1</b>	1.41	17.59	1.11	22.64	1.39	27.86
<b>IIV Q</b>	0.55	16.44	0.63	15.37	0.68	17.99
<b>IIV V2</b>	0.81	16.19	0.54	19.76	0.54	23.04
<b>Beta Cl CYP3A5</b>	-	-	0.62	27.21	0.74	19.35
<b>Proportional error</b>	0.12	4.30	0.12	4.26	0.12	3.96

Table 2: Tacrolimus pharmacokinetics parameters in heart transplant patients of the structural and the final models.

: MTT - mean transit time; Ka- absorption rate constant; Ktr – transit absorption rate constant; Cl - clearance; Q - inter-compartmental clearance; V1 - central volume of distribution; F - oral bioavailability; IIV - inter individual variability.

Table 3: LSS comparison in the development and in the validation set

	LSS	RMSE (%)	Relative Mean bias (%)	Patient with bias >+/- 20%
<b>Development set</b>	C0.C1.C2	13.3	5.7	5
	C0.C1.C3	14.1	8.0	6
	C0.C1.C4	14.4	8.8	5
	C0.C2.C4	17.5	9.3	10
<b>Validation Set</b>	C0.C1.C2	9.9	2.7	0

: LSS - Limited sampling strategy; RMSE- Root mean square error



### ***Figure legends***

Figure 1: Diagnostic plots for the final model of individual (A) or population predictions (B) versus observed Tac concentrations ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and weighted residuals as function of time (h) (C) or individual prediction (D) in the development population

Figure 2: pcVPC of the final model overlaid with the observation ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) of the development (A) and validation (B) dataset versus time (h). (area = prediction interval; dotted = predicted percentiles; line = empirical percentiles, red line = median concentration, blue line = lower and upper concentration)

Figure 3: Bland-Altman plot between the reference and the Maximum a posteriori Bayesian estimation Limited sampling strategy area under the curve in the validation dataset

Figure 4: Proportions of simulated patients achieving different Tac C<sub>0</sub> (Trough concentration) targets for different dosage regimens and depending on the CYP3A5 status.

Figure 5: Proportions of simulated patients achieving different Tac AUC (Area under the curve) targets for different dosage regimens and depending on the CYP3A5 status.

## Annexe 2. Résumé soumis à la Société Française de pharmacologie et thérapeutique pour le congrès 2023 à Limoges

Adrien Paschiera, Alexandre Destereb, Caroline Monchaudc, Pierre Marqueta, Jean-Baptiste Woillardc

*a Department Of Pharmacology, Toxicology And*

*Pharmacovigilance, University Hospital Of Limoges - Limoges (France)*

*b Department Of Pharmacology And Toxicology, University Hospital Of Nice - Nice (France)*

*c Pharmacology & Transplantation, Inserm U1248, Université De Limoges - Limoges (France)*

**Introduction:** Tacrolimus is an immunosuppressant widely used in heart transplantation. Nowadays, the therapeutic drug monitoring of tacrolimus is mandatory and performed using the trough concentrations (C<sub>0</sub>) (1). However, the area under the curve (AUC) is theoretically considered as the best indice of tacrolimus overall exposure (1). To target a given AUC, no recommendations of starting dosage are available in heart transplantation. This study aimed to estimate the Probability of Target Attainment (PTA), based on C<sub>0</sub> and AUC, to propose a starting dose in this indication.

**Material and methods:** Forty-seven pharmacokinetic profiles of heart transplant patients were used for the development of the population pharmacokinetic model in Monolix®. Then, 1000 simulations were drawn for tacrolimus doses comprised between [2.5-20 mg], and depending on the CYP3A5 status. PTA was determined for different C<sub>0</sub> [2.5-20 µg.L<sup>-1</sup>] and AUC [100 and 270 h.µg.L<sup>-1</sup>] ranges.

**Results:** A two-compartment model with transit absorption and a linear elimination, with the CYP3A5 status as only covariate on the clearance, was developed and validated using corrected visual predictive check. Using both known relationship between AUC and C<sub>0</sub> (2) and our PTA, in the CYP3A5 expressor group, the dosages of 15mg and 10mg were required to reach a threshold of 85% of the simulations attaining C<sub>0</sub> target=10 µg.L<sup>-1</sup> (1) and AUC target=190 h.µg.L<sup>-1</sup> (2), respectively. Besides, in the CYP3A5 non-expressor group, a dosage of 5mg was needed to have 85% of the simulations attaining those targets, based on the AUC and the C<sub>0</sub>. To target the recommended AUC, we proposed a starting dosage of 0.072 or 0.145 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup>, depending on the CYP3A5 status.

**Discussion / Conclusion:** While the drug label mentions a starting dose recommendation of 0.075 mg.kg<sup>-1</sup>.day<sup>-1</sup>, we here suggest a different starting dose, depending on the CYP3A5 status.

### Reference(s):

1. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* juin 2019;41(3):261-307.
2. Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* juin 2013;35(3):322-7.

**Keywords:** Tacrolimus, heart transplantation, therapeutic drug monitoring, population pharmacokinetic model

## Serment De Galien

---

*Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

*- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## **Modélisation pharmacocinétique de population sous tacrolimus post-transplantation cardiaque. Développement d'un estimateur Bayesian basé sur une stratégie d'échantillon limité.**

---

Le tacrolimus est un immunosuppresseur largement utilisé dans la transplantation cardiaque. Néanmoins, les indices d'expositions basés sur l'aire sous courbe (ASC) requièrent l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique. Les objectifs de ce travail étaient (i) de développer un modèle de pharmacocinétique de population dans une population post transplantation cardiaque utilisant du tacrolimus, (ii) de créer un estimateur bayésien (BE) basé une stratégie d'échantillons limités (LSS) et (iii) d'estimer des probabilités d'atteintes de cibles (PTA) pour l'ASC et la concentration résiduelle (C<sub>0</sub>). 47 profils pharmacocinétiques de patients transplantés cardiaque de l'étude PIGREC recevant du tacrolimus ont été inclus. Les données ont été divisées en deux groupes, un de développement (80%) et un de validation (20%). Les paramètres PK ont été estimés dans MONOLIX® et basé sur ce modèle, un estimateur bayésien utilisant une LSS a été construit. Des simulations ont été créées afin de calculer des PTA pour l'ASC et le C<sub>0</sub>. Le meilleur modèle pour décrire la cinétique du tacrolimus est un modèle à 2 compartiments, une absorption de transit et une élimination linéaire. Seulement le CYP3A5 a été gardé dans le modèle final. L'BE développé basé sur la LSS 0, 1,2h post dose a mené à un biais  $\pm$  SD  $2,72 \pm 10,17\%$  ; et une imprécision de 9.9% entre l'ASC prédite et l'ASC calculée grâce à la méthode des trapèzes. Les PTA nous permettent de faire de nouvelles recommandations de dose initiale (0,11 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> et 0,22 mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> chez les CYP3A5 expresseur et non expresseur respectivement). Ces résultats devraient rendre plus facile l'utilisation de l'ASC pour le suivi des patients transplantés cardiaques.

---

Mots-clés : tacrolimus, pharmacocinétique de population, estimateur bayésien, probabilité d'atteinte de la cible, transplantation cardiaque

### **Tacrolimus twice a day modelling in adult heart transplant patients and development of a Bayesian estimator based on limited sampling strategy**

Tacrolimus is an immunosuppressant largely used in heart transplantation. However, the calculation of its exposure based on the area under the curve (AUC) required the use of a population pharmacokinetics model. The aims of this work were (i) to develop a population pharmacokinetic model for tacrolimus in heart transplant patients, (ii) to derive a bayesian estimator (MAP-BE) based on a limited sampling strategy (LSS) and (iii) to estimate probabilities of target attainment (PTA) for AUC and trough concentration (C<sub>0</sub>).

Forty-seven full PK profiles of heart transplant patients of the PIGREC study receiving tacrolimus were included. The database was split into development (80%) and validation (20%) sets. PK parameters were estimated in MONOLIX® and based on this model, a bayesian estimator using a LSS was built. Simulations were drawn to calculate the PTA for AUC and C<sub>0</sub>. The best model to describe the TAC pharmacokinetics was a 2 compartments model with a transit absorption and a linear elimination. Only the CYP3A5 was kept in the final model. The MAP-BE developed based on LSS 0, 1 and 2h post-dose yielded to an AUC bias $\pm$ SD =  $2.72 \pm 10.17\%$ ; and an imprecision of 9.9% in comparison to the reference AUC calculated using the trapezoidal rule method. PTA allowed to propose news doses recommendations for starting dose (0.11mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> and 0.22mg.kg<sup>-1</sup>.12h<sup>-1</sup> for CYP3A5 expressor and non expressor respectively). These results should render easier the use of AUC for monitoring tacrolimus in heart transplant patients.

---

Keywords: tacrolimus, population pharmacokinetic, bayesian estimator, probability of target attainment, heart transplantation

