



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

بيولوجيا الحيوان : قسم : **Biologie Animale. Département :**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine : Sciences  
de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie et Sante***

**Intitulé :**

---

# **Néphro-toxicité des immunosuppresseurs Cas de la Cyclosporine et le Tacrolimus.**

---

**Présenté et soutenu par :**

**Le : 27 /06/2018**

**Chahrazad Boucenan**

**Nourelhouda Boudraa**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** S. Ameddah (Prof- UFM Constantine).

**Rapporteur :** N. Baali (MCB- UFM Constantine).

**Examineurs :** M. Benrebai (MCA- UFM Constantine).

C. Kandouli (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2017 – 2018*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## *Remerciement*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

*Nous voudrions présenter nos vifs remerciements à notre encadreur **Mme N.Baali** « Maitre de conférence » à l'université des frères Mentouri, Constantine. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux a fin de mener notre travail à bon port.*

**« MERCI MADAME »**

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury : Mme S. Ameddah, M<sup>r</sup> M. Benrabia et M<sup>r</sup> C. Kandouli de l'université des frères Mentouri, Constantine pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.*

*Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la Faculté des Sciences de la Nature.*

*En fin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## Résumé

Les immunosuppresseurs sont des médicaments qui réduisent ou bloquent les réactions immunitaires de l'organisme. Parmi eux on trouve les anti-calcineurines notamment la cyclosporine et le tacrolimus qui sont les médicaments immunosuppresseurs les plus employés lors de la transplantation rénale et hépatique. La cyclosporine et le tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine, leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à un récepteur cytoplasmique : la cyclophiline (pour la cyclosporine) ou la FKBP12 (pour le tacrolimus). C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T, ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines. La calcineurine activée déphosphoryle le NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées) ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du lymphocyte T. Le NFAT est un facteur de transcription du gène de l'interleukine-2. L'interleukine-2 synthétisée et libérée et va elle-même induire la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines. Cette fixation a pour conséquence d'empêcher l'activation de la calcineurine, la translocation du facteur de transcription nucléaire NFAT et donc la transcription d'interleukine-2. La néphrotoxicité des anti-calcineurines est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires. La production de radicaux libres et d'autres substances oxydantes pourrait ainsi être la cause de dégâts cellulaires par activation de voies de signalisation. Les inhibiteurs de la calcineurine sont responsables d'une diminution de production et de biodisponibilité du NO celui-ci aggrave ainsi les phénomènes de vasoconstriction et conduit à l'hypertension et à la diminution du débit de filtration glomérulaire. L'inhibition de la cyclophiline joue un rôle en déclenchant à la fois le stress du reticulum endoplasmique et les changements phénotypiques épithéliaux. Les conséquences physiopathologiques liées au traitement par les immunosuppresseurs sont repartis selon le type de la toxicité. La toxicité aigüe correspond à des modifications hémodynamiques rénales dues à la vasoconstriction des artérioles essentiellement afférentes qui entraîne une chute du débit de filtration glomérulaire. L'aspect histopathologie de la toxicité chronique est représenté par une glomérulosclérose et fibrose interstitielle.

**Mots clés:** Néphrotoxicité, Immunosuppresseurs, inhibiteurs calcineurines, cyclosporine, tacrolimus.

## Summary

Immunosuppressive drugs are drugs that reduce or block the immune response of the body. Among them are the anti-calcineurins including cyclosporine and tacrolimus which are the immunosuppressive drugs most used in kidney and liver transplantation. Cyclosporine and tacrolimus do not directly inhibit calcineurin: their inhibitory activity requires preliminary fixation to a cytoplasmic receptor: cyclophilin (for cyclosporine) or FKBP12 (for tacrolimus). It is the complex thus formed that binds and inhibits calcineurin inducing inhibition of the T cell transduction signal which prevents the transcription of cytokine genes. Activated calcineurin dephosphorylates NFAT (nuclear factor of activated T cells) which allows it to penetrate the T lymphocyte nucleus. NFAT is a transcription factor for the interleukin-2 gene. Interleukin-2 synthesized and released and will itself induce proliferation of T cells and cytokine production. This fixation has the consequence of preventing the activation of calcineurin, the translocation of the nuclear transcription factor NFAT and thus the transcription of interleukin-2. The nephrotoxicity of anti-calcineurins is the result of multiple cellular and molecular mechanisms. The production of free radicals and other oxidizing substances could thus be the cause of cellular damage by activation of signaling pathways. Inhibitors of calcineurine are responsible for a decrease in production and bioavailability of NO, thus aggravating the phenomena of vasoconstriction and leading to hypertension and decreased glomerular filtration rate. Inhibition of cyclophilin played a role in triggering both endoplasmic reticulum stress and phenotypic epithelial changes. The pathophysiological consequences of treatment with immunosuppressants are divided according to the type of toxicity. Acute toxicity corresponds to renal hemodynamic changes due to the vasoconstriction of the essentially afferent arterioles which results in a fall in the glomerular filtration rate. The histopathological aspect of chronic toxicity is represented by glomerulosclerosis and interstitial fibrosis.

**Key words:** Nephrotoxicity, Immunosuppressive drugs, calcineurin inhibitors, cyclosporine, tacrolimus

## ملخص :

المثبطات للمناعة هي الأدوية التي تقلل أو تعيق الاستجابات المناعية داخل العضوية . من بينها السيكلوسبورين و التاكروليموس و هي الأدوية المثبطة للمناعة الأكثر شيوعاً في زراعة الكلى والكبد. وهي لا تمنع بشكل مباشر الكالسينيورين بل يتطلب نشاطهم المثبط المستقبل السيتوبلازمي: السيكلوفيلين (سيكلوسبورين) أو FKBP12 (تاكروليموس). وهو المركب المتشكل يثربط ويثبط الكالسينيورين الذي يحفز تثبيط الإشارة التحفيزية للمفويات T التي تمنع نسخ جينات السيتوكينات. يقوم الكالسينيورين المنشط بإزالة الفسفرة لعامل NFAT (العامل النووي للخلايا التائية النشطة) الذي يسمح لها باختراق نواة الخلايا T عامل NFAT عبارة على عامل نسخ لجين الانترلوكين 2. ينتج و يفرز IL2 يقوم بتحفيز تكاثر الخلايا T وإنتاج السيتوكين. هذا الارتباط نتيجة لمنع تفعيل الكالسينيورين ونقل عامل النسخ النووي NFAT وبالتالي نسخ انترلوكين 2. السمية الكلوية بمضادات الكالسينيورين هي نتيجة للعديد من الآليات الخلوية والجزيئية إنتاج الجذور الحرة وغيرها من المواد المؤكسدة يمكن ان يكون السبب في تلف الخلايا عن طريق تفعيل مسارات الاشارة الخلوية . مثبطات الكالسينيورين مسؤولة عن انخفاض في إنتاج NO وبالتالي تفاقم ظاهرة ضيق الأوعية مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي. يلعب تثبيط السيكلوفيلين دورا في إثارة كل من إجهاد الشبكة الإندوبلازمية والتغيرات الظهارية للخلايا الطلائية. العواقب الفيزيولوجية للعلاج بالمواد الكابحة للمناعة تنقسم وفقا لنوع السمية. السمية الحادة يتوافق مع التغيرات الديناميكية للدورة الدموية الكلوية بسبب تضيق الأوعية من الشرايين الكامنة أساسا والتي تسبب انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي. يتم تمثيل الجانب النسيجي من السمية المزمنة عن طريق تصلب الكبيبات والتليف البيني.

## الكلمات المفتاحية :

سمية كلوية، مثبطات المناعية، مثبطات الكالسينيورين ، السيكلوسبورين ، تاكروليموس.

## *Revue Bibliographique*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b><i>Chapitre1 : Appareil rénal</i></b>	
<b>1. Appareil rénal.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Rein.....</b>	<b>6</b>
1.1.1. Embryologie du rein .....	6
1.1.2. Anatomie du rein .....	8
1.1.2.1. Morphologie externe.....	8
1.1.2.2. Morphologie interne .....	9
1.1.2.3. La vascularisation rénale.....	10
1.1.2.4. Vaisseaux lymphatique et innervation.....	12
1.1.3. Histologie du rein.....	13
1.1.3.1. Le néphron.....	13
❖ .Les néphrons superficiels/corticaux .....	13
❖ Les néphrons juxta médullaire .....	15
A. Le glomérule.....	15
A.1. Capsule de Bowman.....	16
A. 2. Flocculus.....	16
B. Tubule rénale.....	17
C. Appareil juxta glomérulaire.....	18
1.1.4. Physiologie du rein.....	20
1.1.4.1. Les fonctions de bases.....	20
A. La filtration glomérules .....	20
B. La réabsorption et la sécrétion tubulaire .....	20
1.1.4.2. Les fonctions endocriniennes.....	22
➤ Régulation acido-basique	
1.1.4.3. La régulation rénale.....	23
➤ Régulation rénale du sodium et d'eau	
<b>1.2. Voies urinaires basses.....</b>	<b>23</b>
1.2.1. Uretères.....	24
1.2.2. Vessie.....	24

### *Chapitre 2: Toxicité du Tacrolimus et de la cyclosporine*

<b>2. Immunosuppresseurs.....</b>	<b>25</b>
2.1. Rejet de greffe et le rôle des immunosuppresseurs .....	27
✓ Rejet de greffe.....	27
✓ Action globale des immunosuppresseurs .....	29

<b>2.2. Tacrolimus</b> .....	<b>31</b>
2.2.1 Définition .....	<b>31</b>
2.2.2 Pharmacocinétique .....	<b>33</b>
□ La voie d'administration .....	<b>33</b>
➤ L'absorption.....	<b>33</b>
➤ La distribution .....	<b>33</b>
➤ Métabolisme.....	<b>34</b>
➤ Excrétion .....	<b>35</b>
2.2.3. Mécanisme d'action.....	<b>36</b>
<b>2.3. Cyclosporine</b> .....	<b>38</b>
2.3.1. Définition.....	<b>38</b>
2.3.2. La pharmacocinétique .....	<b>40</b>
□ Modalités d'administration .....	<b>40</b>
➤ Absorption .....	<b>40</b>
➤ Distribution .....	<b>40</b>
➤ Métabolisme .....	<b>41</b>
➤ Elimination .....	<b>41</b>
2.3.3. Mécanisme d'action.....	<b>43</b>

***Chapitre 3 : Mécanismes moléculaires de la toxicité de la cyclosporine et du Tacrolimus***

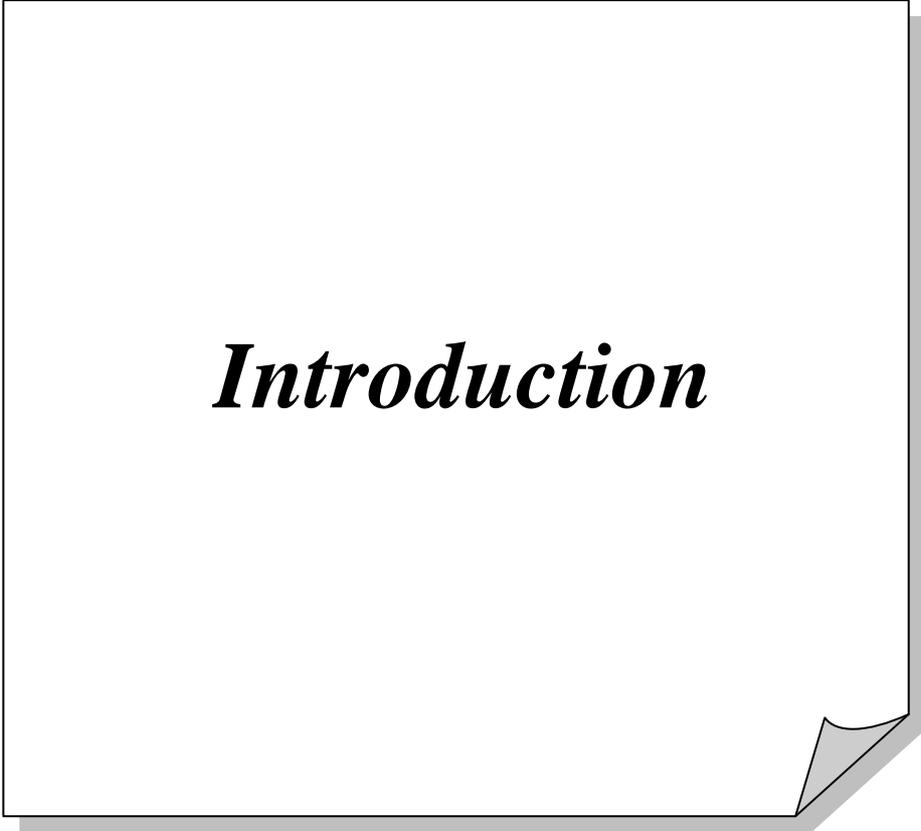
<b>3. Mécanismes de la toxicité par la cyclosporine et le Tacrolimus</b> .....	<b>45</b>
3.1. Stress oxydant.....	<b>47</b>
3.2. Perturbation de la vasodilatation.....	<b>48</b>
3.3. Stress du réticulum.....	<b>50</b>
3.4. Apoptose.....	<b>51</b>
3. 5. Cyclooxygénase-2 (COX-2).....	<b>51</b>
<b>4. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs</b> .....	<b>53</b>
4.1. Néphrotoxicité aiguë.....	<b>53</b>
4.2. Néphrotoxicité chronique.....	<b>54</b>
<b>5. Autres effets secondaires potentiels des immunosuppresseurs</b> ..	<b>56</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>57</b>
<b>Référence</b> .....	<b>58</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Appareil urinaire .....	<b>5</b>
<b>Figure 2 :</b> Le développement du rein foetal .....	<b>7</b>
<b>Figure 3 :</b> Morphologie interne et externe et vascularisation du rein .....	<b>11</b>
<b>Figure 4 :</b> Système du néphron .....	<b>14</b>
<b>Figure 5 :</b> Les composants de l'appareil juxta glomérulaire .....	<b>19</b>
<b>Figure 6:</b> Filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaire.....	<b>21</b>
<b>Figure 7 :</b> Mécanisme de la réponse immunitaire .....	<b>28</b>
<b>Figure 8 :</b> Sites d'action des différents immunosuppresseurs .....	<b>30</b>
<b>Figure 9 :</b> La structure du Tacrolimus .....	<b>32</b>
<b>Figure 10:</b> Métabolites du Tacrolimus .....	<b>35</b>
<b>Figure 11 :</b> Mode d'action du Tacrolimus.....	<b>37</b>
<b>Figure 12:</b> la structure de la cyclosporine .....	<b>39</b>
<b>Figure 13 :</b> Métabolisme de la cyclosporine par CY P450 3A4 .....	<b>42</b>
<b>Figure 14 :</b> Activation de la calcineurine .....	<b>44</b>
<b>Figure15 :</b> Mode d'action de la cyclosporine.....	<b>44</b>
<b>Figure 16:</b> Atteintes rénales induites par la cyclosporine et la Tacrolimus .....	<b>46</b>
<b>Figure 17 :</b> Mécanismes de l'hypertension .....	<b>49</b>
<b>Figure 18:</b> Voies moléculaires menant à la glomerulosclerose .....	<b>52</b>
<b>Figure 19:</b> Lésions histologiques au cours de la néphrotoxicité .....	<b>55</b>

## Liste des abréviations

**<sup>14</sup>C**: Carbone 14  
**AC**: Anti-corps  
**ADH** : Hormone Antidiurétique  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**AG**: Anti-gènes  
**AMM**: Autorisation de Mise sur le Marché.  
**ARN<sub>m</sub>** : acide Ribonucléique messenger  
**CaN**: Calcineurin phosphatase  
**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
**COX-2**: Cyclooxygénase-2  
**CPN**: Cyclophiline  
**CYP450**: Cytochrom P450  
**DMT**: Desmethyl Tacrolimus  
**FK506** : Tacrolimus  
**FKBP 12**: FK-binding protein 12  
**FKBP12**: FK- binding protein 12  
**HT**: Hydrox Tacrolimus  
**ICN** : Inhibiteurs de la calcineurine  
**ICP** : l'inhibition de la calcineurine-phosphatase  
**IKK**: IκB kinase  
**IL-2**: l'interleukine 2  
**iNOS**: Induced monoxyde azote synthetase  
**IP3R** : Inositol triphosphate récepteur  
**JAK3**: Janus kinase 3  
**K<sup>+</sup>** Ion potassium  
**MAPK**: Mitogen-activated protein kinase  
**MCIP-1**: Monocyte Chemotactic Protein-1  
**mTOR**: Mammalian Target of Rapamycine  
**NADHP**: Forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide  
**NFAT**: Nuclear Activating factor  
**NFAT**: Nuclear factor of activated cell  
**NFATc** : Cytosolic NAFT  
**NFATn**: Nuclear NAFT  
**NF-Kappa B**: Facteur nucléaire kappa B  
**NO**: monoxyde d'azote  
**NOS**: NO Synthase  
**OKT3**: Anticorps anti CD3  
**PI-3K**: phosphoinositide 3-kinase  
**PKC** : protéine kinase C  
**ROS**: Reactive oxygen species  
**TCR** : Récepteur du lymphocyte T  
**TGF-β**: Transming Growth Factor -β



# ***Introduction***



## Introduction

Les reins sont deux organes paire, en forme des haricots, situé a la partie postérieur de la cavité abdominale, de chaque colonne vertébrale En fait, l'appareil urinaire a principalement pour double fonction de « purifier» le sang et de maintenir l'homéostasie du milieu intérieur (**Henry, 2009**). Le rein est un important organe de détoxification et il assure l'élimination des métabolites toxiques des médicaments ingérer ce qui rendre cet organe vulnérable aux effets délétères et indésirables de ces produits et notamment les immunosuppresseurs. Ces derniers sont une classe de médicaments qui sont utilisés pour réprimer la réponse immunitaire et d'empêcher le rejet du greffon (**Sherwood, 2006**). Les immunosuppresseurs ont trois effets majeurs, un effet thérapeutique direct, un immun déficit induit conduisant à la survenue d'effets secondaires que sont les infections et les cancers, et leur toxicité propre comme, par exemple la néphrotoxicité des anti-calcineurines (**Thervet et al., 2011**).

Les inhibiteurs de la calcineurine constituent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur des patients transplantés. Deux drogues sont actuellement disponibles : la cyclosporine et le tacrolimus. Ces deux molécules se lient à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires, les immunophilines (**Kleinclauss et al., 2016**). Le Tacrolimus est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurines, utilise dans le traitement du rejet rebelle cortico-résistant de tout organe, et dans le traitement préventif et curatif du rejet aigu en transplantations rénale et hépatique. Le Tacrolimus (FK506) est maintenant un agent immunosuppresseur primaire accepté après une greffe d'organe solide (**Agarwal, 2012**). Le tacrolimus est un anti-calcineurine dont l'activité est 100 fois plus importante que celle de la cyclosporine. Il se lie à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires appelés immunophilines, et plus particulièrement à la protéine FK-binding protein 12 (**Kleinclauss et al., 2016**).

La cyclosporine est utilisée pour la première fois en clinique humaine en 1977 chez des receveurs d'allogreffes de reins et de moelle osseuse, ont ouvert une ère nouvelle de la thérapeutique immunosuppressive (**Colombo et al., 2013**). Au niveau cellulaire, la cyclosporine se fixe se le récepteur intra-cytoplasmique, la cyclophiline et bloque ainsi la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la

transcription et l'expression génique des cytokines nécessaires à la réponse immunitaire (**Phillipe, 2016**).

L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine et le tacrolimus, dans les protocoles immunosuppresseurs a révolutionné le pronostic des greffes d'organes solides en réduisant significativement l'incidence des rejets aigus. Cependant, le prix à payer pour ce succès est le développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle chronique détruisant progressivement le parenchyme rénal et pouvant aboutir à l'insuffisance rénale chronique (**Kemper et al., 2014**). La néphrotoxicité liée aux inhibiteurs de la calcinurine est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires. La production de radicaux libres et d'autres substances oxydantes pourrait ainsi être la cause de dégâts cellulaires par activation de voies de signalisation, impliquant notamment la phosphoinositide 3-kinase et expliquer, en partie, la toxicité cellulaire rénale exercée par la Cyclosporine (**Foufelle and Ferré, 2014**). Les inhibiteurs de la calcinurine sont responsables d'une diminution de production et de biodisponibilité du NO ceci aggravant ainsi les phénomènes de vasoconstriction et conduisant à l'hypertension et diminution du débit de filtration glomérulaire (**Burnier et al., 2009 ; Wang et al., 2014**). L'inhibition de la cyclophiline joué un rôle en déclenchant à la fois le stress du reticulum endoplasmique et des changements phénotypiques épithéliaux comme ceux induits par la cyclosporine (**Xu et al., 2015**). Les conséquences physiopathologiques liées au traitement par les immunosuppresseurs sont reparti selon le type de la toxicité. La toxicité aigüe correspond à des modifications hémodynamiques rénales dues à la vasoconstriction des artérioles essentiellement afférentes qui entraîne une chute du débit de filtration glomérulaire (**Wang et al., 2014**). L'aspect histopathologie de la toxicité chronique par la cyclosporine est représenté par une glomérulosclérose et fibrose interstitielle (**Kidokoro et al., 2012**).

Étant donné que le rein est le principal organe affecté par la cyclosporine et le tacrolimus, ce manuscrit est structuré en trois chapitres :

Le **chapitre 1** mets l'accent sur un rappel de l'anatomo-physiologie du rein.

Le **chapitre 2** concerne la toxicité du Tacrolimus et de la cyclosporine.

Le **chapitre 3** expose les mécanismes moléculaires de la toxicité de la cyclosporine et du tacrolimus et finalement en clôture par une conclusion et des perspectives.

***Chapitre 1 :***  
***Appareil rén***

## **1. Appareil rénal**

L'**appareil urinaire**, qui fait partie du système excréteur, est l'appareil permettant l'évacuation des déchets du corps humain (produits du catabolisme cellulaire) sous une forme liquide, l'urine. Il assure ainsi l'épuration du sang et le maintien de l'homéostasie au sein de l'organisme (**Henry and Sèbe, 2008**). Il maintient aussi l'équilibre +

fait de sa position entre la vessie et l'urètre terminal (**Sherwood, 2006**). Une pathologie préexistante de la prostate, de la vessie ou des uretères, en particulier une infection, une obstruction par des corps étrangers, tels que les lithiases, peuvent compromettre la fonction rénale et augmenter la vulnérabilité aux anomalies acquises ou congénitales (**Henry and Sèbe, 2008**).

L'appareil urinaire comprend les reins et les voies excrétrices urinaires extrarénales constituées par les deux uretères, la vessie et l'urètre (**Figure 1**).

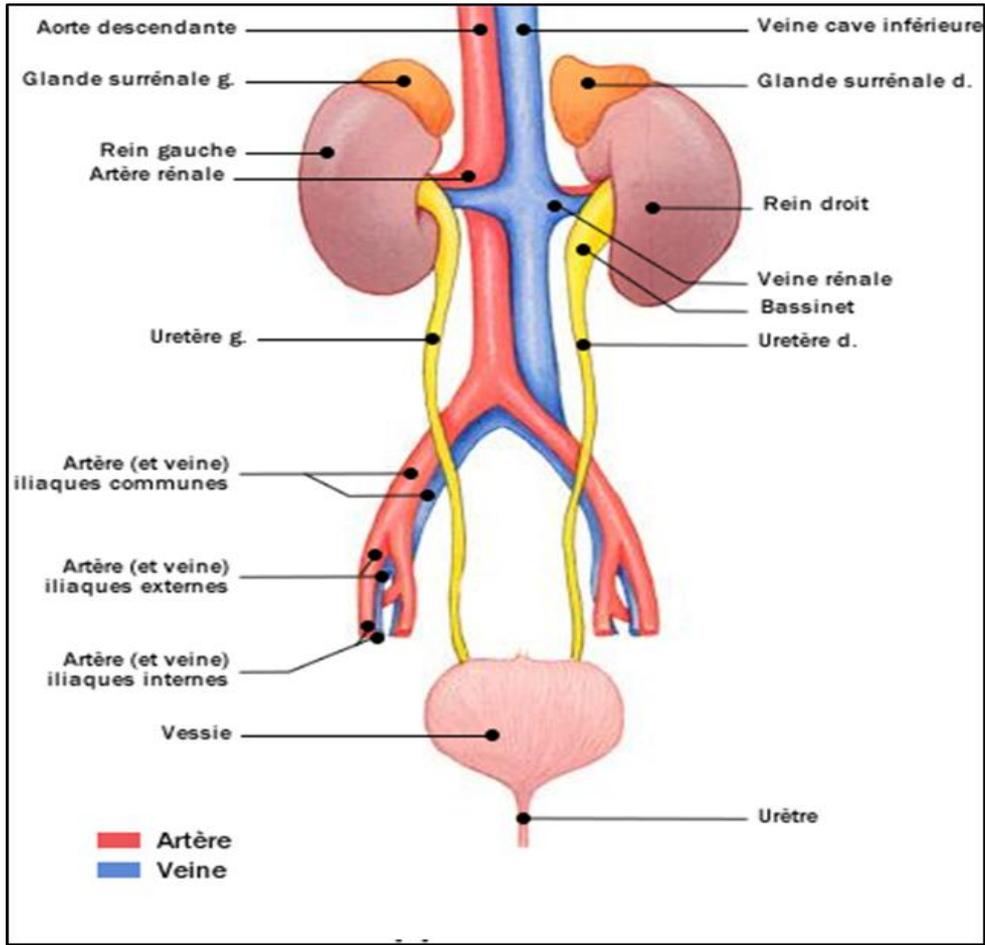


Figure 1:Appareil urinaire (Marieb, 2008)

## **1.1. Rein**

### **1.1.1. Embryologie du rein**

Le développement des reins et des voies urinaires hautes se fait entre la 3<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine. Cependant, des remaniements se font in utéro et l'achèvement définitif du rein est acquis à la 32<sup>ème</sup> semaine. La mise en place se fait à partir de 3 ébauches qui se succèdent dans l'espace et dans le temps. En effet, embryologiquement on aura 3 phases pour la mise en place du rein définitif (**Cochard, 2015 ; Encha-Razavi and Escudier, 2008**):

- Le **pronéphros**: apparaît à la 3<sup>ème</sup> semaine au niveau de la région crâniale
- Le **mésonephros**: apparaît à la 4<sup>ème</sup> semaine au niveau lombaire
- Le **métanéphros**: apparaît à la 5<sup>ème</sup> semaine au niveau caudale.

On appelle cordon néphrogène l'ensemble de ces ébauches, constitué par le pronéphros, le mésonephros et le métanéphros. Cliniquement, on retient alors que ce n'est qu'à partir du 4<sup>ème</sup> mois que les reins du fœtus commencent à participer à la production du liquide amniotique (**Moscovici, 2001**).

L'architecture définitive du rein est donc acquise entre la 5<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> semaine de développement. Les étapes essentielles de la formation du rein sont présentes dans la **Figure 2** :

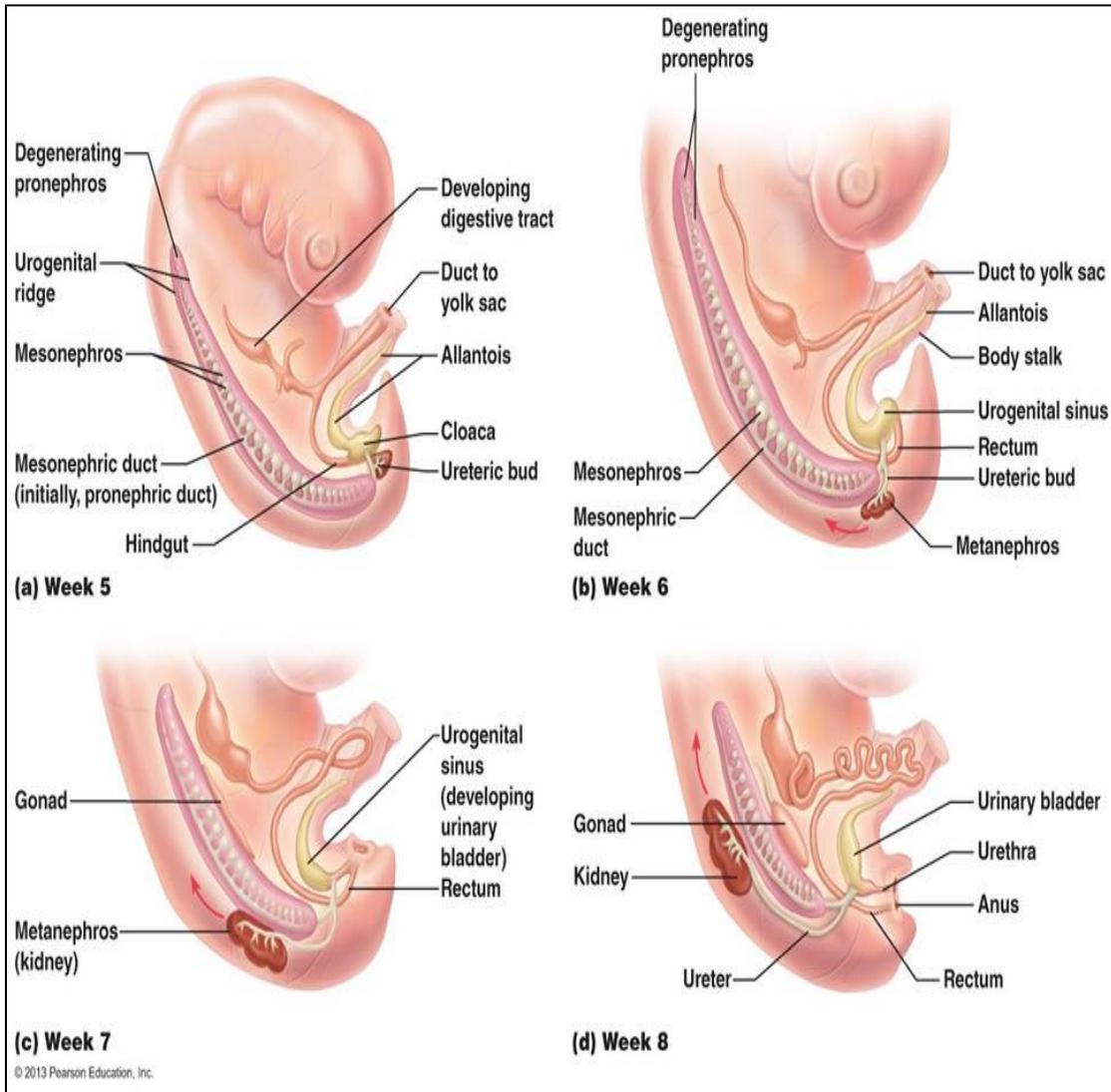


Figure 2 : Développement du rein fœtal (Pinterest, 2018)

## **1.1.2. Anatomie du rein**

### **1.1.2.1. Morphologie externe**

On croit souvent que les reins sont situés dans la région lombaire inférieure, mais il n'en est rien. Ces petits organes rouges foncé en forme de haricot sont logés contre la paroi abdominale postérieure, en position rétro péritonéale (sous le péritoine pariétal), dans la région lombaire supérieure. Comme ils s'étendent à peu près de la douzième vertèbre thoracique à la troisième vertèbre lombaire, Ils sont protégés dans une certaine mesure par la partie inférieure de la cage thoracique, comprimé de foie, le rein droite un peu plus bas que le gauche. Il y a une glande surrénale juste au-dessus de chaque rein. Ces glandes font partie du système endocrinien (**Lemley and Wilhelm, 1991 ; Marieb, 2008**).

Le rein d'un adulte sain a environs 12cm de long, 6cm de large et 5cm d'épaisseur, et pèse de 100 à 200 g, qu'on observe une sur face externe convexe et une sur face interne concave (**Henry and Sèbe, 2008**). Bien qu'il ne soit pas enveloppé par le péritoine, il est entouré de trois couches qui sont dedans en dehors selon (**Schwegler and Lucius, 2013**)

- **La capsule fibreuse**, étanche et transparente, accolée à l'organe.
- **La capsule adipeuse**, couche graisseuse (graisse péri rénale) qui soutient le rein et amortit les éventuels chocs.
- **Le fascia rénal** formé d'un feuillet antérieur et d'un feuillet postérieur, relativement lâches, qui englobe l'élément communiquant avec le rein. Les fascias de chaque rein se continuent l'un dans l'autre en avant de la colonne vertébral et englobe l'aorte et la veine cave inferieur. Une graisse para rénale entoure le fascia. Le hile rénal est situé au bord médial du rein. Il est le point d'entrée et de sortie des vaisseaux sanguins rénaux et de l'uretère.

### **1.1.2.2. Morphologie interne**

Sur une coupe frontale permet d'apercevoir que le rein est composé de trois parties, de dehors en dedans:

- **Le cortex rénal**, est la zone de filtration glomérulaire. Il est une zone rougeâtre et friable mesurant environ 1 cm d'épaisseur. Il présente des petits points rouges correspondant aux corpuscules rénaux. Le parenchyme du cortex rénal s'insinue entre les pyramides rénales de la médulla pour former les colonnes rénales de Bertin. À la base des pyramides rénales, se trouvent de petites zones triangulaires (ou pyramides de Ferrein) formant la partie radiée. Le cortex est entouré d'une capsule fibreuse adhérente qui sépare le parenchyme de la capsule adipeuse du rein (**Gueutin et al, 2011**). Il contient les glomérules rénaux, les tubes contournés proximaux, une partie des anses de Henlé, les tubes contournés distaux et la portion initiale des tubes collecteurs. La partie radiée correspond à une condensation de tubules rénaux en regard de la base des pyramides rénales. Les corpuscules rénaux sont situés dans la partie externe du cortex (**Ellis, 2015**).

- **La médullaire rénale**, formée par des unités conique rouge-brunes appelées Pyramides de Malpighi. Celles-ci ont leur base orientée vers le cortex et leur sommet (appelé la papille) vers l'intérieur du rein. Les pyramides sont séparées par les colonnes rénales (de Bertin) qui sont des prolongements du cortex. Le rein est ainsi arbitrairement subdivisé en lobe rénaux formés chacun d'une pyramide et du tissu cortical qui l'entoure (**Schunk et al, 2006**).

- **Le pelvis rénal**, ou bassinnet, est un entonnoir situé dans le sinus et qui se continue dans l'uretère (**Prygiel, 2012**). Il se prolonge vers l'intérieur du rein par deux ou trois calices rénaux majeurs, eux-mêmes subdivisés en calices rénaux mineurs. Ces derniers sont des cavités ou débouchent le sommet des pyramides. Les calices rénaux reçoivent l'urine qui se draine continuellement par les orifices papillaires, et ils se déversent dans le pelvis rénal. L'uretère transporte ensuite l'urine jusqu'à la vessie, ou elle est emmagasinée temporairement (**Marieb, 2008**).

### **1.1.2.3. La vascularisation rénale**

Comme ils purifient le sang et équilibrent continuellement sa composition, les reins sont dotés de très nombreux vaisseaux sanguins. Ils sont très vascularisés et reçoivent directement leur vascularisation de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure.

✓ Le quart du volume sanguin total de l'organisme passe à travers les reins par minute, l'irrigation artérielle de chaque rein provient de l'artère rénale (ramification de l'aorte abdominale), à l'approche du hile rénal (**Henry and Sèbe, 2008**). Chaque artères segmentaires du rein une fois dans le pelvis rénal les artères segmentaires du rein se ramifient en artères inter lobaires du rein, qui rejoignent le cortex rénal, en cheminant dans les colonnes rénales à la jonction du cortex rénal et de la médulle rénal, les artères inter lobaires se divisent en artères arquées du rein qui s'incurvent au-dessus des base des pyramides rénal (**Marieb, 2008**). Vingt à 25% de la totalité du débit cardiaque (quantité de sang que le cœur pompe dans la grande circulation par minute 4,9L) passent en permanence dans les deux reins, c'est la raison pour laquelle l'artère et la veine rénales ont un gros diamètre interne. Les petits artères inter lobulaires du rein rayonnent des artères arquées du rein est sort orientées vers l'extérieur pour alimenter le tissu cortical (**Schwegler and Lucius., 2013**).

✓ De sang veineux qui sort du rein passe par des veines qui suivent le même trajet que les artères, mais en direction opposée : le sang s'écoule dans les veines inter lobulaires du rein, puis dans les veines arquées, puis dans les veines inter lobulaires du rein, la veine rénale qui sort du hile rénal et se jette dans la véine cave inférieure (**Ellis, 2005**). La **Figure 3(A et B)** représente la morphologie interne, externe et la vascularisation du rein.

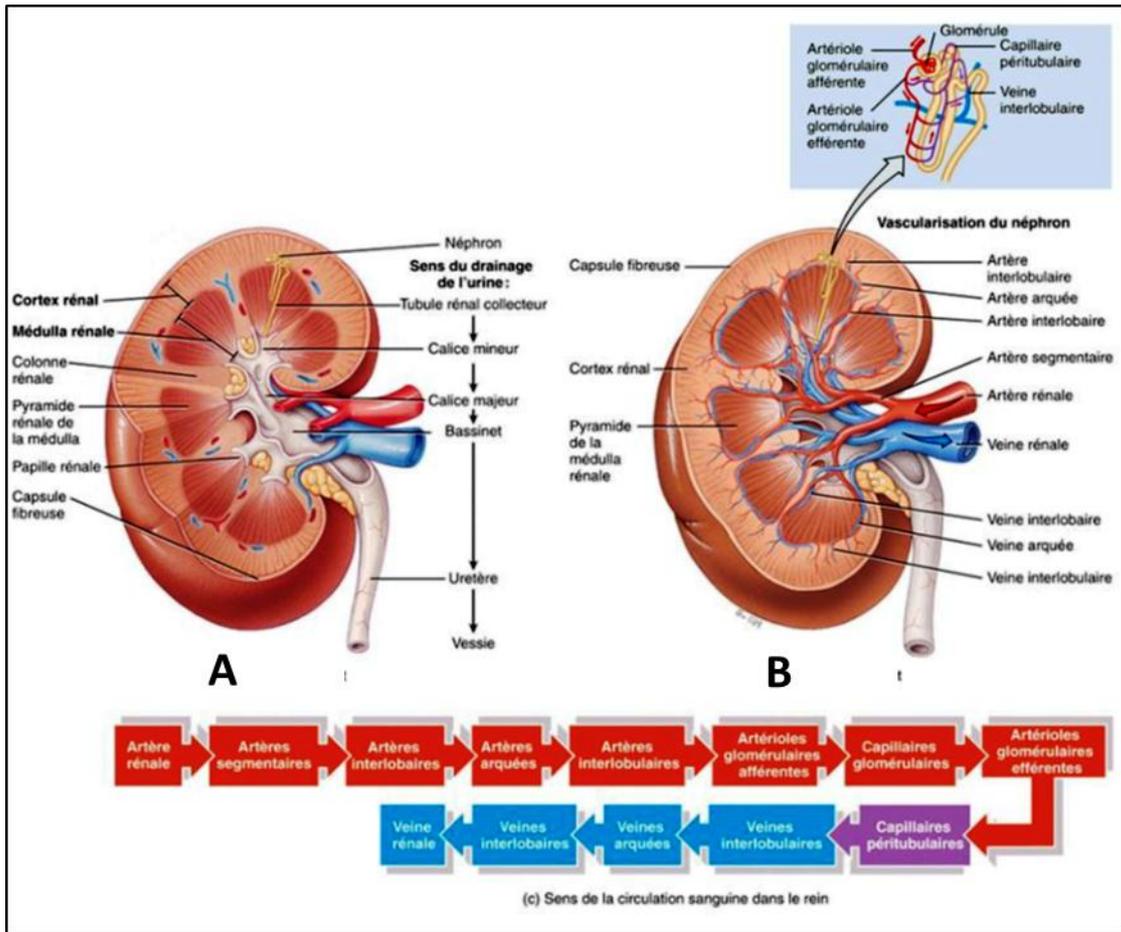


Figure 3 : Morphologie interne et externe (A) et vascularisation du rein (B) selon (Marieb, 2008).

#### **1.1.2.4. Vaisseaux lymphatique et innervation**

✓ **Les vaisseaux lymphatiques** sont relativement peu importants. Ceux de la capsule sont drainés, via la circulation lymphatique des organes voisins, vers les ganglions aortiques supérieurs. Ceux du parenchyme forment un réseau entre les tubes, surtout dans le cortex et confluent en vaisseaux parallèles aux vaisseaux sanguins. Il n'existe pas de lymphatiques dans les glomérules et dans les pyramides de Ferrein.

✓ **L'innervation rénale** dépend du plexus rénal, situé le long de l'artère rénale depuis son émergence de l'aorte jusqu'au hile. Il est composé essentiellement de fibres orthosympathiques issues des ganglions de la chaîne pré vertébrale situés au niveau des 10e, 11e et 12e racines dorsales et de la 1e lombaire et de quelques fibres parasympathiques en provenance des nerfs vagues. A partir du plexus rénal, les fibres nerveuses suivent le trajet des artères jusqu'aux glomérules. Elles innervent les vaisseaux et l'épithélium des tubes contournés (**Marieb, 2008**)

### **1.1.3. Histologie du rein**

D'un point de vue histologique le rein est lobulé et lobé. Les lobes rénaux ont une forme conique. Ils correspondent aux pyramides de Malpighi (dont 8 à 13 lobes rénaux) et leurs limites passent par le milieu des colonnes de Bertin. Les lobules rénaux ont une forme cylindrique. Ils correspondent aux pyramides de Ferrein (3400 à 6500 lobules rénaux par rein) et leurs limites passent par le milieu du labyrinthe (**Henry and Sèbe, 2008**).

#### **1.1.3.1. Le néphron**

Le néphron, unité fonctionnelle du rein, est constitué de deux éléments principaux, le corpuscule rénal et le tube rénale (**Henry and Sèbe, 2008**). **Figure 4** représente les différents composants du néphron. Il filtre l'urine primaire à partir du sang et la réduit jusqu'à ce qu'elle puisse être éliminée sous formes d'urine finale. L'homme possède approximativement 1 à 1,5 million de néphron qui est connectés en parallèle les uns avec l'autre (**Schwegler and Lucius, 2013**). Les parois de chaque néphron sont constituées d'une simple couche de cellules épithéliales, même si l'aspect de ces cellules n'est pas partout uniforme, des cellules épithéliales spécialisées de la capsule de Bowman appelée podocyte entourent les capillaires glomérulaire et contribuent à la barrière de filtration (**Reiser and Altintas, 2016**).

On distingue plusieurs types de néphrons selon la localisation du corpuscule rénal dans le cortex rénal, où ils sont responsables de son aspect granuleux:

❖ **Les néphrons superficiels/corticaux** : Il existe des néphrons courts dont le glomérule est situé dans la région superficielle de la corticale ; il on a un glomérule de petite taille (filtration réduite) et une anse de Henlé court qui reste dans la partie externe de la médullaire, ces néphrons sont les plus nombreux, leur capacité de réabsorption est faible (**Gueutin et al, 2011**).

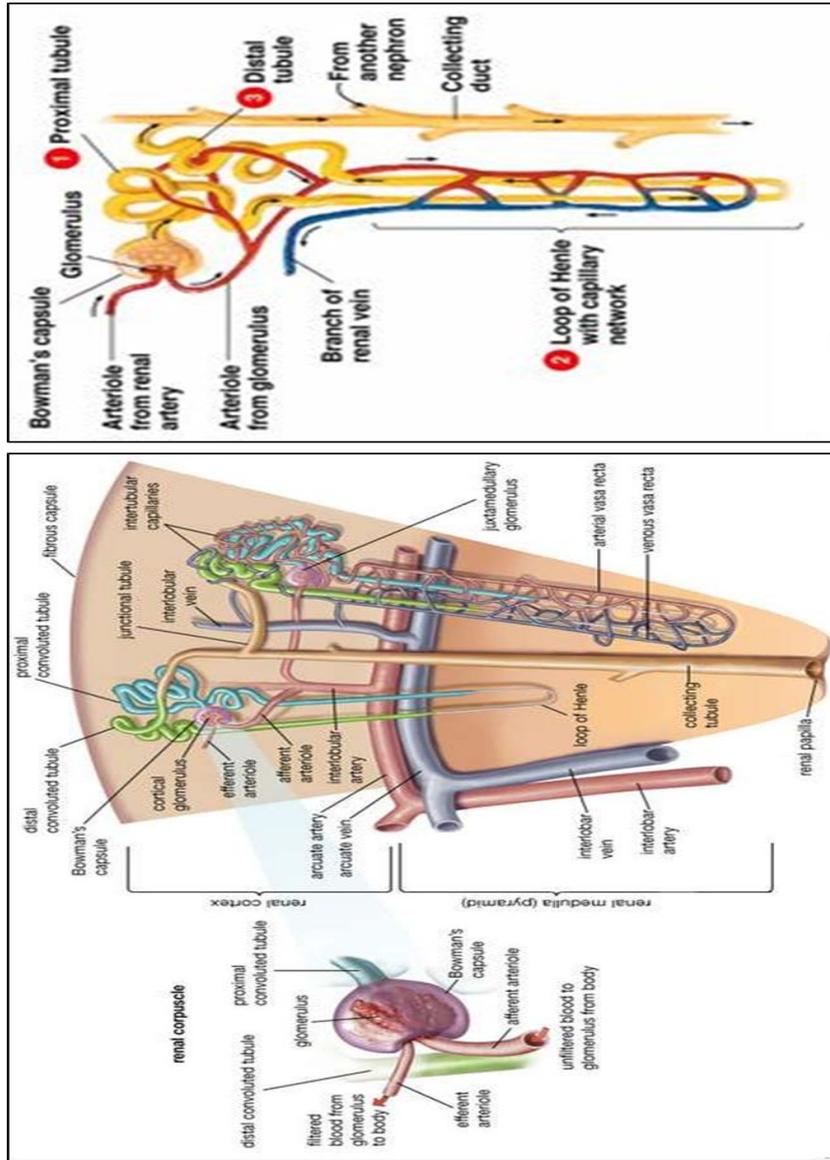


Figure 4: Système tubulaire du néphron (Britannica,2018)

❖ **Les néphrons juxta médullaires** : Leur corpuscule rénal est situé près de la jonction cortico-médullaire, à proximité des artères arciformes. Ils sont qualifiés de "néphrons longs" car leurs anses de Henlé sont longues et atteignent la médullaire interne (**Schunk et al, 2006**).

### A. Le glomérule

Le glomérule est une sphère mesurant de 150 à 250 microns, possédant un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal, et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente. Du pôle vasculaire émerge l'artériole efférente qui constitue, avec la macula densa et le mésangium extra gloméculaire, l'appareil juxtagloméculaire (**Gueutin et al, 2011**). L'enveloppe du glomérule s'appelle la capsule de Bowman, et le système des capillaires constitue le flocculus. L'espace situé entre les deux, ou chambre urinaire, recueille l'ultra filtrat gloméculaire, et communique avec la lumière du tube contourné proximal. Les glomérules juxta médullaires ont un diamètre supérieur (de 25% à 50%) à celui des glomérules superficiels (**Lüllmann-Rauch, 2006**).

Il est le siège de la filtration initiale du sang arrivant des artérioles afférentes. Ce dernier pénètre au pôle vasculaire du glomérule et se divise généralement en cinq branches principales qui, elle-même, se divisent en réseaux capillaires autonomes en s'appuyant sur leur propre tissu mésangiale. Les réseaux gloméculaires sont ensuite drainés par l'artériole efférente commune (**Šajdíková and Nováková, 2018**). Le tissu mésangiale est constitué de deux éléments, les cellules mésangiales et la matrice mésangiale extra cellulaire. Les cellules mésangiales sont des cellules spécialisées du tissu conjonctif et elles sont dispersées au sein de la matrice mésangiale. Elles émettent de nombreux prolongement cytoplasmique qui stabilisent l'anse vasculaire du glomérule. Elles sont contractiles et capable de phagocytose. Les cellules portent des récepteur à l'angiotensine II et participe du control du flux sanguine (**Ghayur et al, 2008 ; Lucius, 2013**).

Comme nous avons cité au-dessus, le glomérule comprend une enveloppe, la capsule de Bowman, qui ménage un intervalle libre avec le flocculus, appelé chambre urinaire, correspondant avec le tube proximal au niveau du pôle urinaire (**Figure 4**).

### **A. 1. Capsule de Bowman**

La capsule de Bowman est constituée de cellules épithéliales reposant sur une membrane basale épaisse. **Les cellules épithéliales** se continuent au pôle urinaire avec les cellules tubulaires et au pôle vasculaire avec les podocytes (**Balas, 2008**). **La membrane basale de la capsule de Bowman** a une épaisseur de 1200 à 1500 nm et contient du collagène IV. Cette membrane basale se continue avec celle du flocculus au pôle vasculaire et avec celle du tube contourné proximal au pôle urinaire (**Touchard, 1996**).

### **A.2. Flocculus**

Le flocculus est constitué par les capillaires glomérulaires enroulés au tour des tiges inter-capillaires ou mésangiales, issue de l'artériole afférente et drainés par l'artériole efférente (**Touchard, 1996**).

## **B. Tubule rénale**

Chaque rein possède environ 1.3 million de tubule urinaire entourés par un tissu de soutien contenant du tissu conjonctif lâche, des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs, chaque tube urinaire est constitué de deux segments embryologiquement distincts : le néphron et le canal collecteur (**Kierszenbaun, 2006**). S'entend de la capsule de Bowman jusqu'à sa jonction avec un tube collecteur. Chez l'homme sa longueur peut atteindre 55mm : il est bordé par une seule couche de cellules épithéliales. Le tubule rénal de forme très contournée comprend quatre zones distinctes, chacune d'elles jouant un rôle différent dans la jonction tubulaire et possédant des caractéristiques histologiques propres (**Lüllmann-Rauch, 2006**). Il comporte : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le tube collecteur.

Les tubes sont formés de 4 segments principaux : le tube proximal, en grande partie contourné, est situé en majorité dans le cortex; il réabsorbe 85 % de l'urine primitive et sécrète quelques substances, par exemple les métabolites toxiques (**Prygiel, 2012**). L'anse de Henlé plonge plus ou moins profondément dans la médulla. Ses 2 branches, grêles et épaisses, participent au système de contre-courant, notamment par leur perméabilité à l'eau différente (**Tachdjian et al, 2016**). Le tube distal est situé dans le cortex; segment de transition relativement court, précédant le système collecteur cortical, il est actuellement étudié par les physiologistes qui y ont déterminé certaines divisions fonctionnelles liées à la présence de récepteurs hormonaux qui demandent à être confirmées au plan morphologique. Le système tubulaire collecteur est composé de cellules claires et de cellules sombres dont la signification fonctionnelle est loin d'être comprise (**Chatelanat, 1977 ; Bachmann and Kriz, 1998**).

### C. Appareil juxta glomérulaire

Il est situé près de glomérules qui joue un rôle important dans la régulation de la fonction rénale. L'appareil juxtaglomérulaire est une région spécialisée de l'artériole afférente et du tube droit distal (Sherwood, 2006). Cet appareil est constitué de trois composantes:

- La **macula densa** du tube droit distal. Il s'agit d'une région cellulaire (15 à 40 cellules), face à l'artériole afférente, qui se différencie du reste de la paroi du tube droit distal, par ses cellules plus hautes et plus étroites au noyau agrandi situé au pôle luminal (Balas, 2008).
- Les **cellules juxta glomérulaires** ou «cellules granuleuses» remplacent les cellules musculaires lisses du média dans la partie terminale de l'artériole afférente. Elles ont des propriétés contractiles, mais sécrètent également la rénine, dont elles renferment de nombreux granules. Ces cellules jouent un rôle de barorécepteur, c'est à dire qu'elles sont sensibles à la pression sanguine (Tachdjian *et al*, 2016).
- Les **cellules mésangiales** extra-glomérulaires dites cellules du lacis remplissent l'apex entre l'artériole afférente et l'artériole efférente. Elles forment une masse conique dont la base repose sur la macula densa. Leur rôle exact reste encore à élucider (Ghayur *et al*, 2008).

Le **Figure 5** représente les composants de l'appareil juxta glomérulaire.

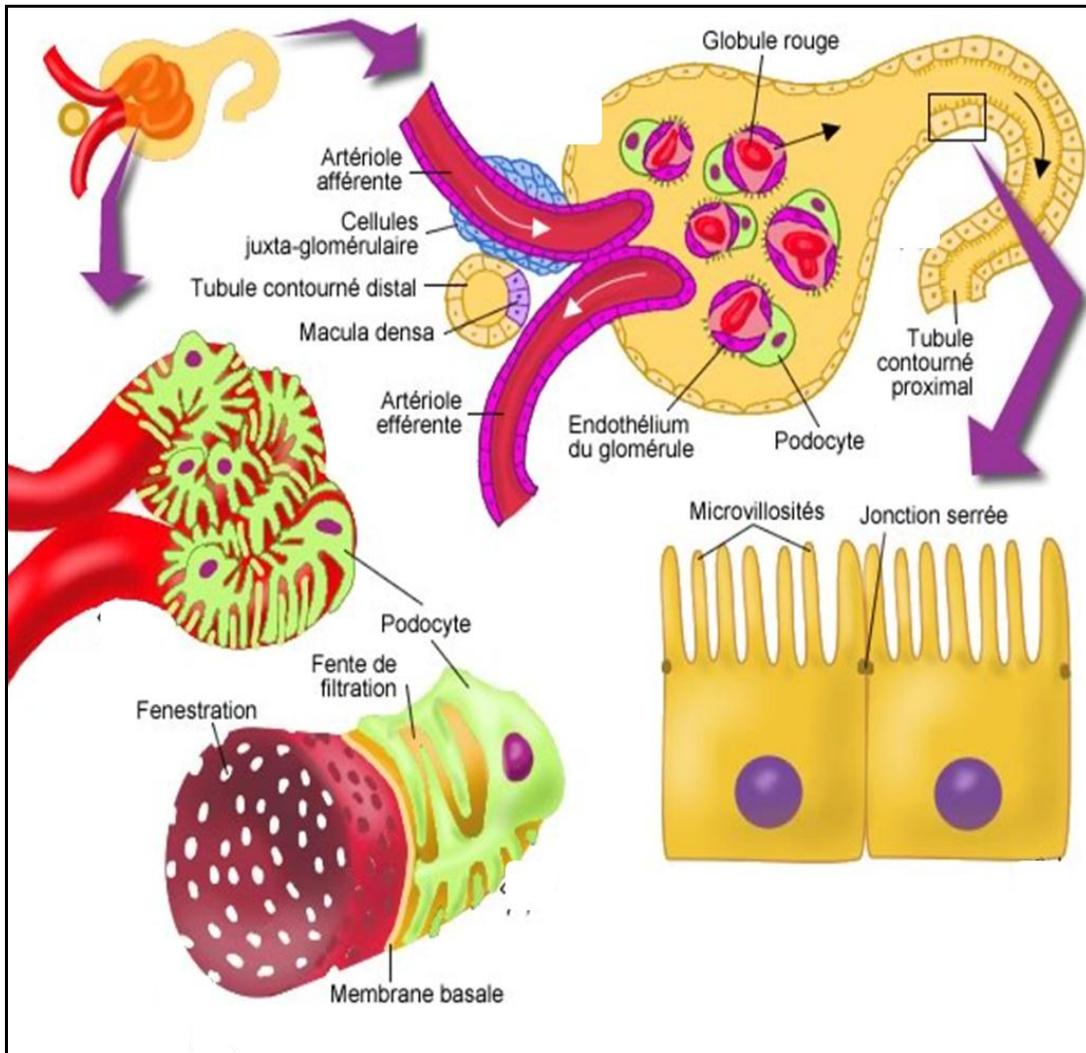


Figure 5 : Les composants de l'appareil juxta glomérulaire (Lepine, 2009).

#### 1.1.4. Physiologie du rein

Les reins régulent la composition hydrique et électrolytique de l'organisme, excrètent les déchets et les substances chimiques exogènes, synthétisent du glucose au cours de jeunes prolongée et sécrètent des facteurs et des hormones.

##### 1.1.4.1. Les fonctions de bases

Les trois fonctions rénales de base sont la filtration glomérulaire, la résorption tubulaire et la sécrétion tubulaires. De plus, les reins synthétisent et/ou catabolisent certaines substances. La formation d'urine commence par la filtration glomérulaire (**Figure 6**).

**A. La filtration glomérules :** l'eau et les solutés plus petite que protéine sont poussés à travers les parois de capillaires fenêtrés et les fentes de filtration du feuillet viscéral de la capsule glomérulaire rénale jusque dans le tubule rénal. Quand le filtrat passe dans les tubules, certaines substances sont réabsorbées soit par diffusion, soit par transport Médie (**Widmaier et al, 2013**).

**B. La réabsorption et la sécrétion tubulaire :** l'eau, le glucose, les acides aminés et les ions nécessaires sont retirés du filtrat ; ils traversent les cellules tubulaires puis entrent dans le sang capillaires. Par contre, les ions  $H^+$  et  $K^+$  ; la créatinine et les médicaments sont retirée du sont péri tubulaire et secrétés par les cellules tubulaires dans le filtrat (**Gougoux, 2006**).

-

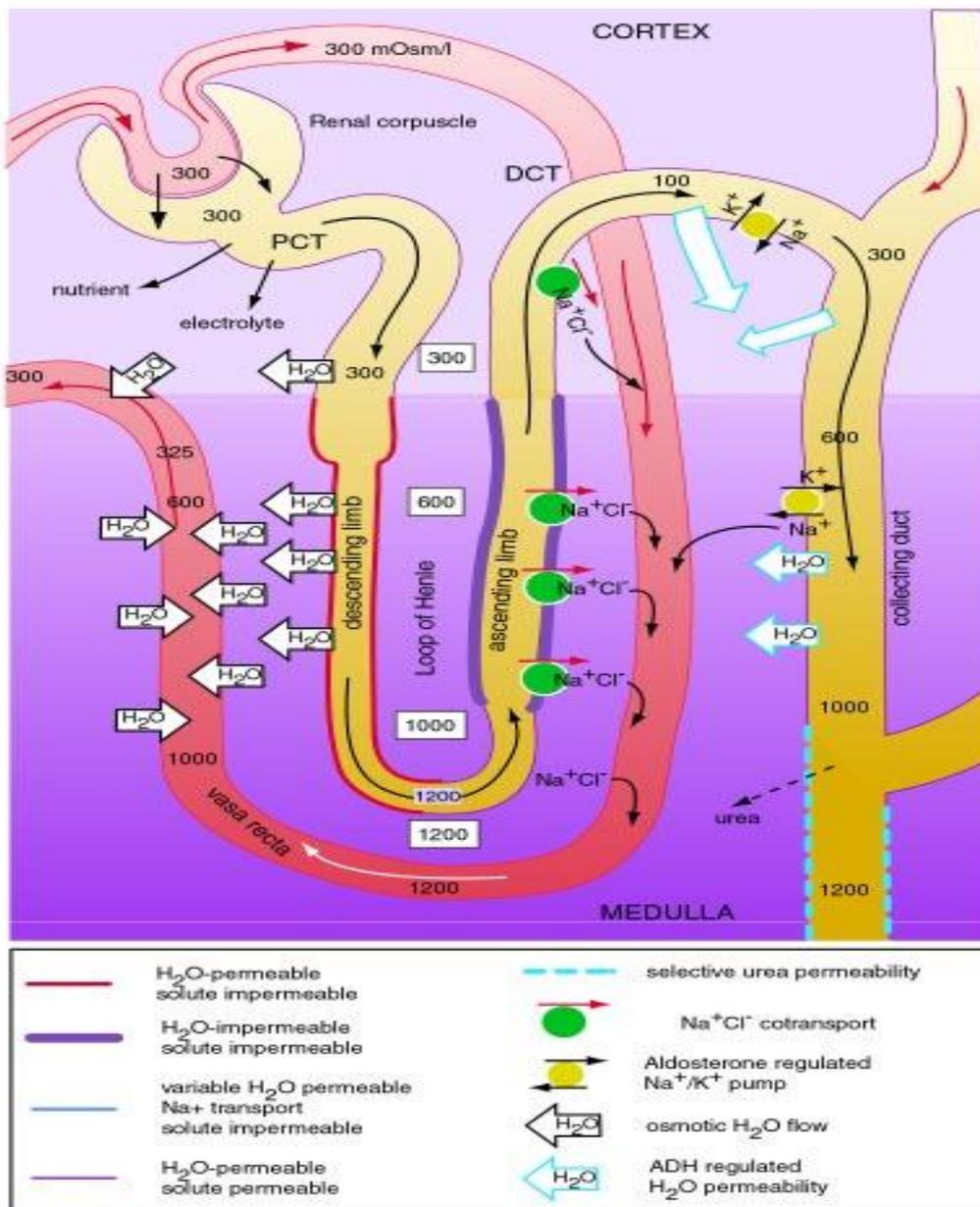


Figure 6: Filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaire (Gougoux, 2006).

#### 1.1.4.2. Les fonctions endocriniennes

Le rein joue un rôle essentiel dans l'excrétion de déchet du métabolisme et dans le maintien de l'équilibre hydro électrolytique, mais il a également d'autres fonctions endocrines importantes.

- L'appareil juxta glomérulaire sécrète la rénine qui régule l'activité de l'aldostérone par le biais d'une activation de l'angiotensinogène. Cette fonction est importante dans la régulation du  $\text{Na}^+$  corporel total et du volume du liquide extracellulaire (**Gueutin et al, 2011**).
  
- Les reins synthétisent l'érythropoïétine, une hormone qui stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse et maintient donc la concentration d'hémoglobine dans le sang (**Marieb, 2008**). Les reins sont le principal site d'activation de la vitamine D par hydroxylation, qui assure la plus grande part de l'activité de cette vitamine dans l'organisme. Ce mécanisme joue un rôle important dans la régulation du  $\text{Ca}^{+2}$  corporel (**McGeown, 2003 ; Schwegler and Lucius, 2013**).
  
- **Régulation acido-basique :** Le pH plasmatique est soumis à une régulation asservie dépendante du rein et du poumon permettant de maintenir une valeur variant extrêmement peu entre 7,38 et 7,42. L'alimentation apporte environ 80 mmol/24h d'ions  $\text{H}^+$  essentiellement par les protéides. Ces acides sont tamponnés par les bicarbonates (**Lüllmann-Rauch, 2006**). En excréant la charge acide tamponnée, le rein régénère les bicarbonates consommés et maintient ainsi une valeur plasmatique aux alentours de 24 mmol/L (**Gueutin et al, 2011**).

### 1.1.4.3. La régulation rénale

#### ▪ Régulation rénale du sodium et d'eau :

Le Na<sup>+</sup> filtré au niveau du glomérule et la réabsorption dépendent de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase de l'épithélium tubulaire. La réabsorption de Na<sup>+</sup> dans les canaux tubulaires est stimulée par l'hormone cortico-surrénale l'aldostérone. L'aldostérone est une hormone surrénale qui régule le contenu de l'urine finale et de sodium et de potassium, la concentration plasmatique de cette hormone augmente en cas de diminution du volume extracellulaire et de déficit en sodium (McGeown, 2003).

La réabsorption d'eau est indépendante de l'hormone post-hypophysaire, la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) jusqu'au système des canaux collecteurs. C'est une hormone antidiurétique qui détermine l'élimination de sel et contrôle le volume de l'urine finale et donc le contenu total en eau du corps, leur cible est le segment du tube collecteur du médulla. L'ADH augmente le nombre de canaux aquaporine, ainsi l'eau est réabsorbée et on évite une déshydratation hypertonique (Sherwood, 2006).

### 1.2. Voies urinaires basses

Les voies urinaires basses, incluant les bassinets et les calices, l'urètre, la vessie et l'urètre, ont pour fonctions le stockage et l'élimination de l'urine lorsque le besoin s'en fait sentir : la composition de l'urine est définitive après son trajet dans la médulla rénale (Young *et al*, 2008).

### **1.2.1. Uretères**

Les uretères sont des canaux très fins et longs dans la continuité du pelvis ; ils permettent à l'urine formée dans le pelvis de s'écouler vers la vessie. Chez l'homme, l'urètre masculin est long de 20 à 25 cm, il est également le conduit final de l'appareil génital. Il se divise en trois zones : urètre prostatique, membraneux et pénien. Chez femme, l'uretère passe en arrière de l'ovaire et du pavillon de la trompe de Fallope pour ensuite s'infléchir vers l'avant et contourner le bord latéral de l'urètre de l'utérus pour rejoindre la vessie (**Prygiel, 2012**). Les uretères sont des tubes musculaires qui conduisent l'urine des reins à la vessie. La paroi de l'uretère contient deux couches de muscle lisse sous forme d'une spirale musculaire lâche interne classiquement appelée couche longitudinale et d'une spirale musculaire serrée externe appelée couche circulation. Une couche longitudinale externe supplémentaire entoure le tiers inférieurs de l'urètre. La lumière urétérale est bordée par un épithélium transitionnel formant des plis à l'état de repos qui permettent à l'uretère de se dilater lors du passage de l'urine (**Young et al, 2008**).

### **1.2.2. Vessie**

La vessie un organe formant une poche qui accumule l'urine entre deux mictions. En effet, les reins forment les urines en permanence mais la vessie permet le stockage temporaire, permettant à l'individu un certain confort social (**Prygiel, 2012**). Elle a une capacité de stockage maximale d'environ 800 à 1000 ml (**Schwegler and Lucius, 2013**). La vessie est richement innervée par des nerfs parasymphatiques dont la stimulation cause la contraction de la vessie. La sortie de la vessie est, cependant, gradée par deux Sphincters : le sphincter interne de l'urètre et le sphincter externe de l'urètre (**Sherwood, 2006**). La miction est un réflexe médullaire simple sujet à un contrôle à un contrôle conscient et inconscient. La miction volontaire s'exerce par l'intermédiaire des muscles squelettiques constituant le diaphragme pelvien (**Silverthorn, 2007**).

***Chapitre 2:***  
***Toxicité du Tacrolimus***  
***et de la cyclosporine***

## 2. Immunosuppresseurs

La découverte et l'application clinique de drogues immunosuppressives ont, dans la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle, autorisé le développement des greffes d'organes et de cellules mais aussi permis le contrôle de certaines maladies auto-immunes. Dans un premier temps, ces molécules ont été sélectionnées pour leurs propriétés antiprolifératives. Depuis le début des années 1980 sont apparues de nouvelles drogues, d'action plus ciblée, prenant en compte une meilleure connaissance de la réponse immunitaire. Les immunosuppresseurs ont trois effets majeurs, un effet thérapeutique direct, un immuno-déficit induit conduisant à la survenue d'effets secondaires que sont les infections et les cancers, et leur toxicité propre comme, par exemple la néphrotoxicité des

Anticalcineurines (**Azzi et al, 2013**). Selon (**Pichon, 2004**) la découverte des immunosuppresseurs suit la chronologie suivante :

- ✓ **1950:** Germuth indique que la cortisone est pourvue de propriétés immunosuppressives.
- ✓ **1955 :** l'effet immunosuppresseur des sérums anti lymphocytes est découvert.
- ✓ **1958:** R. Schwartz montre que la 6 Mercaptopurine et son dérivé imidazole (Imurel®) peuvent supprimer la sécrétion d'anticorps contre le sérum albumine bovine. C'est la découverte du 1<sup>er</sup> immunosuppresseur cliniquement maniable.
- ✓ **1960 :** Action des corticostéroïdes est montrée dans les crises de rejet.
- ✓ **1972:** J.F. Borel découvre que la cyclosporine a une activité immunosuppressive puissante et sans effet cytostatique associé. La mise en marché est accordée à la cyclosporine pour la transplantation rénale en France en 1984.
- ✓ **1984:** Tacrolimus (FK506) Prograf® a été isolé à partir d'un champignon.
- ✓ **1996:** Mise sur le marché d'une autre formulation en microémulsion de la cyclosporine : le Néoral® .Le 27 septembre 1996, mise sur le marché du Cell Cept®
- ✓ **1999:** Mise sur le marché du Simulect®.

Avant d'aborder l'objectif du traitement immunosuppresseur, il nous a paru intéressant de préciser la définition du médicament. La définition légale du médicament est : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». Extrait de l'article 1511 du Code de la Santé Publique Française (**Borel, 1996**). Un médicament est donc un produit qui a pour but de guérir ou de prévenir les maladies. Selon cette définition, les immunosuppresseurs sont des médicaments qui regroupent plusieurs familles de substances ayant comme propriété de calmer le système immunitaire. Si on compare le système immunitaire à une armée, les immunosuppresseurs calment en particulier les généraux et, selon le médicament, aussi les sentinelles. Afin de limiter cette réaction immunitaire, les patients bénéficiant d'une transplantation vont être traités par des médicaments immunosuppresseurs dont l'objectif est de limiter la réaction immunitaire de l'hôte contre le greffon. Ces médicaments appartiennent à plusieurs classes médicamenteuses (**Baumann and Borel, 1992**):

- Les **inhibiteurs de la calcineurines** : cyclosporine, Tacrolimus, pimécrolimus
  
- Les **inhibiteurs de mTor** : sirolimus
  
- Les **anti-métabolites** : azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique
  
- Les **alkylants** : cyclophosphamide

## 2.1 . Rejet de greffe et le rôle des immunosuppresseurs

### ✓ Rejet de greffe

Il nous a semblé judicieux de rappeler tout d'abord le mécanisme du rejet de la greffe (rénale) en situant les possibles cibles thérapeutiques. Le rejet correspond à l'induction d'une réponse immunitaire du receveur contre l'organe transplanté (Guilbert *et al*, 2011). Le déclenchement de la réponse immunitaire face à un antigène étranger est dû à l'intégration de 3 signaux différents selon (Skalli *et al*, 2003) :

**Le signal 1** est représenté par l'antigène lui-même et par sa reconnaissance.

**Le signal 2** est une costimulation à partir de la cellule présentant l'antigène au lymphocyte.

**Le signal 3** est la libération de cytokines (par le lymphocyte) comme l'interleukine IL-2. Celle-ci, au contact de son récepteur, active les lymphocytes T et entraîne leur prolifération.

Le signal 1, s'il est seul activé, aboutit à l'apoptose ou mort cellulaire programmée, mécanisme susceptible d'induire l'anergie. Par contre, le signal 1 en présence du signal 2 entraîne l'activation de 3 voies : la voie des canaux calciques (voie  $Ca^{++}$  calcineurine), la voie des protéines kinases (Mitogen-activated protein : MAP kinases) et la voie du facteur nucléaire (NF-kappa B). Ces voies aboutissent à la transcription du gène des cytokines et à la production de celles-ci.

Ces cytokines libérées rejoignent leurs récepteurs pour promouvoir le signal 3 qui est nécessaire à la prolifération cellulaire lymphocytaire. En résumé, la réponse immunitaire entraîne donc la formation d'agents responsables du rejet de la greffe, à savoir, les cellules lymphocytaires T effectrices et les allo anticorps (Milicevic *et al*, 2007 ; Vanhove, 2009).

Les 3 signaux différents responsables de rejet de greffe sont représentés dans la **Figure 7**.

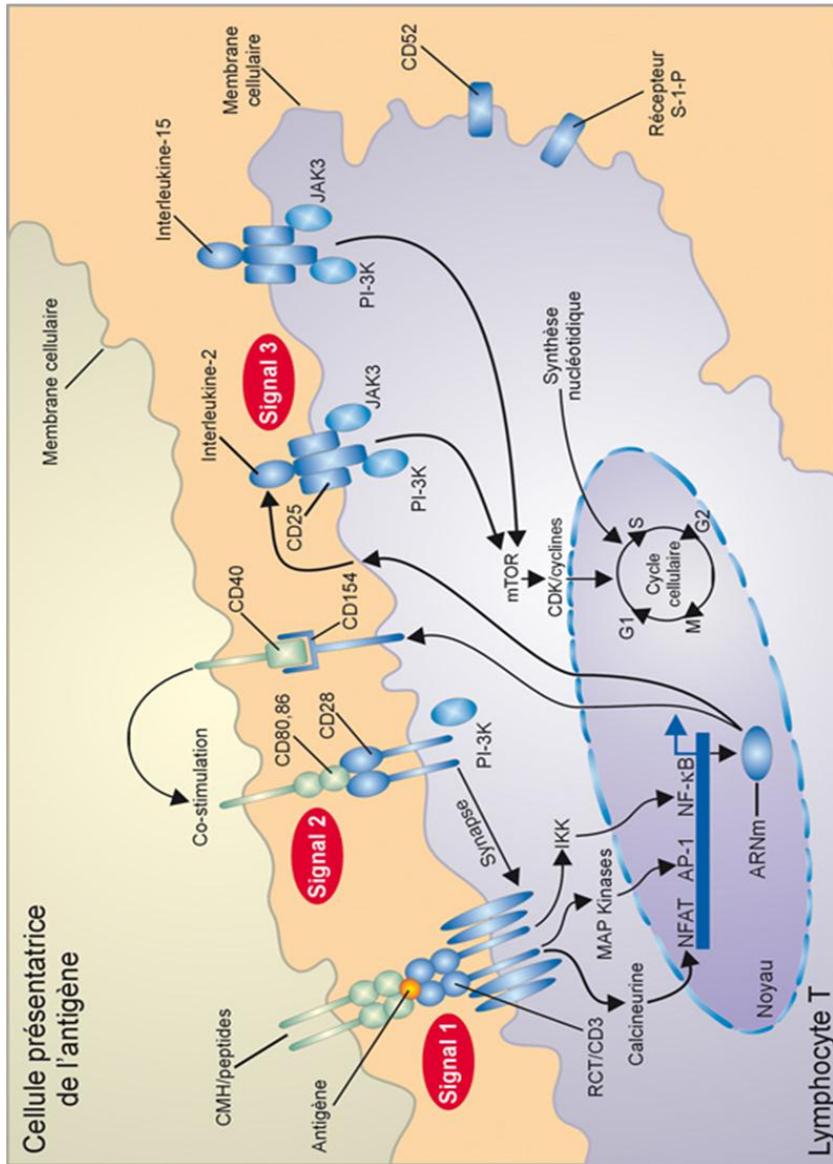


Figure 7 : Mécanisme de la réponse immunitaire (Halloran, 2004).

TCR=récepteur de la cellule T , IL-2R=récepteur de l'IL-2, TOR=Target of Rapamycine=cible de la rapamycine.

✓ **Action globale des immunosuppresseurs**

Comme leur nom l'indique, les immunosuppresseurs ont pour fonction de diminuer voire supprimer l'activité du système immunitaire. En cas de maladie inflammatoire (auto-immune ou auto inflammatoire, par exemple), ces médicaments peuvent calmer la maladie (**Bach, 2015**). Un équilibre doit être trouvé entre ce but, et le corolaire de la baisse d'activité du système immunitaire, à savoir les infections et certaines tumeurs. Les immunosuppresseurs servent aussi à prévenir le rejet de greffe (**Bricket al, 2011**). Les indications de ces médicaments sont la prévention du rejet de greffe soit dans sa phase aiguë (induction) soit à distance de la période opératoire. Ils vont agir à différents niveaux cellulaires afin d'empêcher le déroulement des réactions immunitaires non-souhaitées (présentation de l'antigène, activation et prolifération cellulaire, migration et infiltration tissulaires de lymphocytes activés (**Larrey, 2008**). Leur délai d'action est de quelques jours à semaines, selon le médicament. Certains sont des médicaments qui sont utilisés pour les chimiothérapies des cancers, mais à des doses différentes et pour des raisons différentes (**Milicevic et al, 2007**).

Il est aujourd'hui bien établi qu'une cellule T doit être stimulée par au moins trois mécanismes différents pour être activée (**Figure 8**). Le premier signal se situe au niveau de l'interaction entre l'APC et le récepteur de la cellule T. Il nécessite une costimulation (antigène indépendant) pour activer les voies de transduction qui vont permettre l'expression des gènes de l'IL-2 et de son récepteur (signal 2). Parmi ces voies, la mieux connue est celle de la calcineurine qui peut être inhibée par la Cyclosporine et le Tacrolimus (**Cont and Calmus, 2010**). Ensuite, l'interaction entre l'IL-2 et son récepteur (signal 3) va activer le mTOR (*mammalian target of Rapamycin*), une enzyme clé dans les processus de division cellulaire. Cette enzyme peut être efficacement bloquée par le Sirolimus (SRL) et l'Évérolimus (EVR), deux molécules qui font désormais partie de l'arsenal des immunosuppresseurs (**Pichon, 2004**). Finalement, comme toute cellule en division, le lymphocyte T synthétise de nouveaux brins d'ADN, ce qui peut être bloqué par l'azathioprine (AZA) et l'acide mycophénolique (MPA), deux agents antiprolifératifs (**Yerly et al, 2009**).

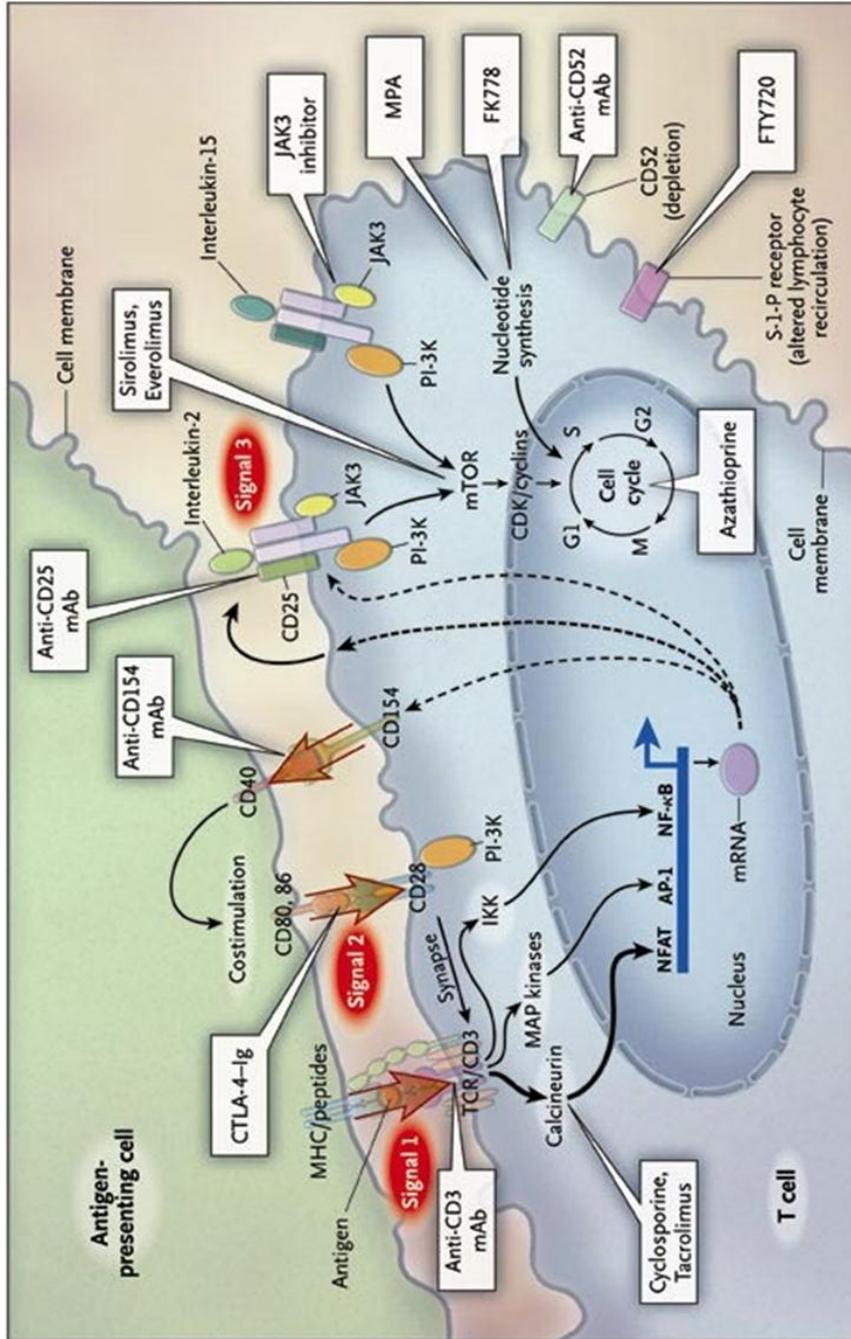


Figure 8 : Sites d'action des différents immunosuppresseurs (Halloran, 2004)

## 2.2. Tacrolimus

### 2.1.1. Définition

Le Tacrolimus est un antibiotique de la classe des macrolides. Il est donc la substance utilisée pour le Prograf® (nom Déposé), son nom de code est FK 506. Le Tacrolimus ce macrolide, isolé de *Streptomyces tsukubaensis* au Japon en 1983, est une molécule hydrophobe à puissante action immunosuppressive in vivo. In vitro, il inhibe l'activation des Lymphocytes T à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que la cyclosporine. Son mode d'action apparaît similaire à la cyclosporine : il bloque la prolifération des Lymphocytes T dépendante du calcium aux mêmes stades d'activation précoce (Trull, 1998).

Le Tacrolimus est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurines, utilisé dans le traitement du rejet rebelle corticorésistant de tout organe, et dans le traitement préventif et curatif du rejet aigu en transplantations rénale et hépatique. Le Tacrolimus (FK506) est maintenant un agent immunosuppresseur primaire accepté après une greffe d'organe solide (Agarwal, 2012). Il a des avantages à court et à long terme par rapport aux plaquettes: elle est associée à un rejet, une hypertension et une hypercholestérolémie moins fréquents que la cyclosporine. Il a également été utilisé pour sauver l'allogreffe avec rejet cellulaire aiguë ne répondant pas à la cyclosporine et OKT3 (Donzé *et al*, 2006).

Il est commercialisé sous forme de gélules ou suspension buvable pour administration orale et sous forme d'ampoules à 5mg /ml pour voie parentérale (Biomnis, 2013). La formule détaillée du Tacrolimus est illustrée dans la **Figure 9** et données physico-chimiques sur ce médicaments sont les suivants (Toxinet, 2018) :

Formule moléculaire brute	$C_{44} H_{69} NO_{12}, H_2O$
Masse moléculaire relative	822,05 g/mol
Point de fusion	127 - 129 °C
Caractères organoleptiques	Cristaux blancs ou poudre microcristalline
Solubilité	- Très soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'acétone - Soluble dans l'éther et le polyéthylène glycol - Pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane - Assez soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol
Synonyme	Prograf®, FK-506, Advagraf®, Modigraf®

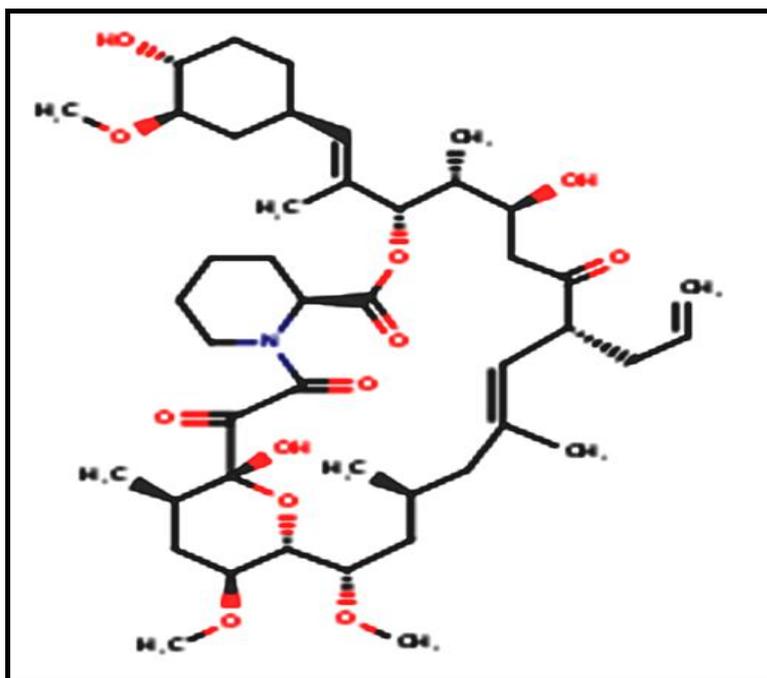


Figure 9 : La structure du Tacrolimus (Toxinet, 2018).

### 2.2.2. Pharmacocinétique

#### ➤ La voie d'administration

Le Tacrolimus peut être administré par voie orale ou intraveineuse, cette dernière étant moins fréquente. Les doses requises pour atteindre les mêmes concentrations sanguines sont plus élevées chez les enfants que chez les adultes.

#### ➤ L'absorption

La biodisponibilité du Tacrolimus est relativement faible et est comprise en moyenne entre 20 et 25%. Certaines études mettent en évidence une forte variabilité de cette biodisponibilité allant de 6 à 43% selon les patients. Son absorption se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est rapide, mais incomplète et très variable (**Dai, 2006**). Sa vitesse et son taux d'absorption peuvent considérablement être diminués par la présence d'aliments, notamment par la présence d'un repas riche en graisse. Un effet de premier passage hépatique est observé mais et encore mal connu aujourd'hui (**Staatz and Tett, 2004**).

#### ➤ La distribution

La distribution entre les globules rouges et le plasma est affectée, en outre, par l'hématocrite et la température de séparation du plasma. Le sang total est donc un meilleur échantillon que le plasma pour en déterminer le taux thérapeutique. Sa demi-vie (8.7 h) est très variable (5 à 16 heures). Comme le Tacrolimus est métabolisé à 99 % par le foie, la fonction rénale n'en affecte pas l'élimination et la Pharmacocinétique (**Donzé et al, 2006**). Le Tacrolimus est fortement fixé aux protéines plasmatiques (98,8 %). Il est principalement lié à l'albumine. Ses concentrations intra-érythrocytaires sont significativement plus importantes (environ 20 fois) que les concentrations plasmatiques (**Jaleh et al, 2017**).

➤ **Métabolisme**

Le Tacrolimus subit un très important métabolisme, essentiellement hépatique (plus de 98 % de la dose), par l'intermédiaire du système enzymatique cytochrome p4503A (Déméthylation et hydroxylation). Les réactions d'O-déméthylation et d'hydroxylation sont principalement catalysées par des enzymes de la superfamille des cytochromes P450, et plus précisément par des membres de la sous-famille CYP3A, les CYP3A4 et 3A5. Ces réactions conduisent à des composés plus hydrophiles (**Staatz and Tett, 2004**). Quatre métabolites primaires majoritaires du Tacrolimus ont été identifiés après incubation de microsomes hépatiques de rat avec du Tac (**Iwasaki et al, 2017**). Ces métabolites sont le 13-O-Desmethyl tacrolimus (13-DMT ou M-I), le 15-O-Desmethyl tacrolimus (15-DMT ou M-III), le 31-O-Desmethyl tacrolimus (31-DMT ou M-II), et le 12-hydroxy tacrolimus (12-HT ou M-VI) selon la **Figure 10**. Leur activité *in vivo* n'est pas connue. Ils sont excrétés par la bile ou les fèces (60 % de la dose absorbée). Le principal métabolite est le 13 - déméthyl Tacrolimus (**Dai et al, 2006; Woillard et al, 2017**).

Le Tacrolimus est métabolisé de manière intense dans le foie et l'intestin par les enzymes du système P450 du cytochrome et moins de 0,5% du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces. La demi-vie du Tacrolimus est variable (5 à 16 heures). Ainsi, l'insuffisance hépatocellulaire induit une diminution de la clairance hépatique du médicament et une accumulation systémique du Tacrolimus. Le CYP3A5 joue un rôle encore prépondérant comparativement au CYP3A4 dans le métabolisme du tacrolimus (**Iwasaki, 2017**). De nombreuses études ont montré que le génotype du CYP3A5 influençait fortement le métabolisme. Un grand nombre de facteurs environnementaux et endogènes influencent le métabolisme et contribuent à la variabilité de la pharmacocinétique chez le patient (comédications, âge, fonction hépatique...etc. (**Boudia et al, 2017**).

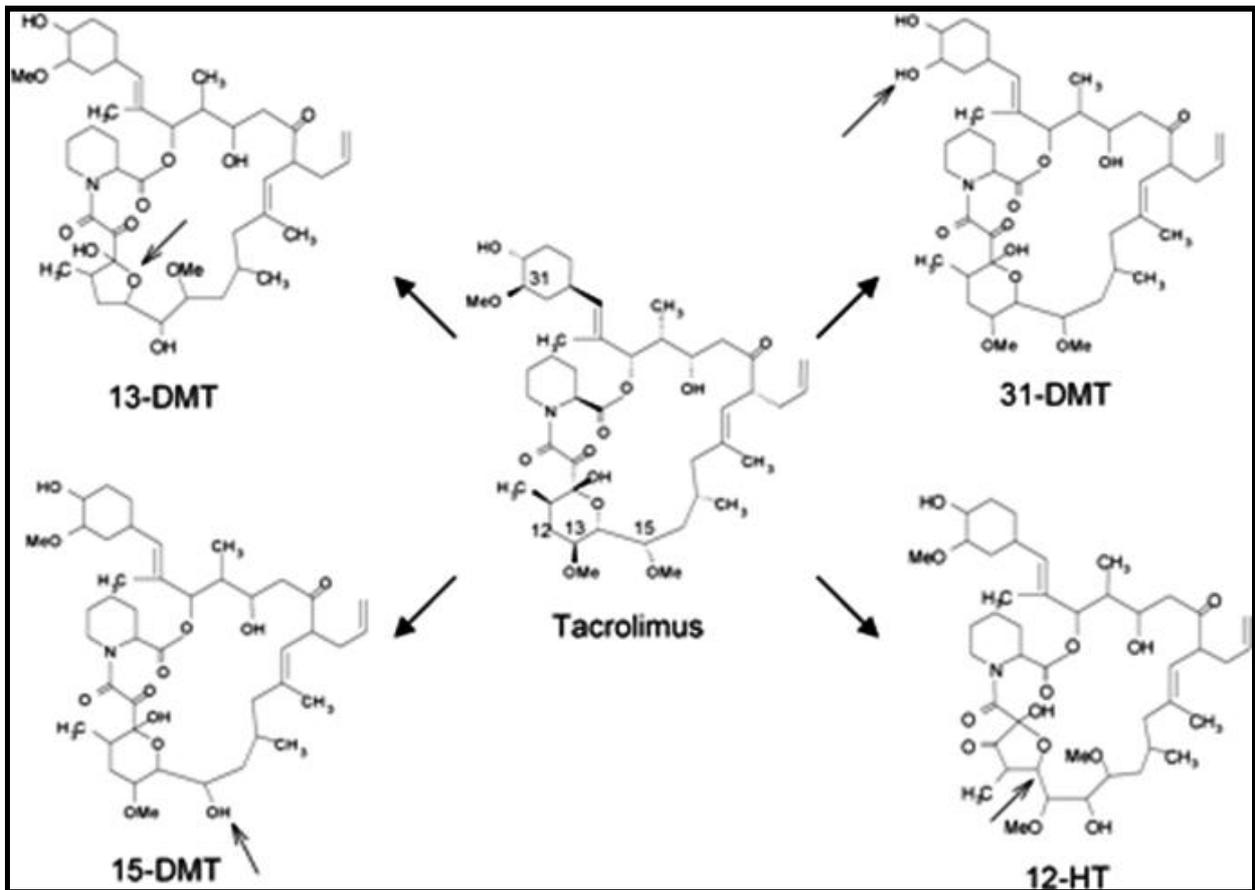


Figure 10: Métabolites du Tacrolimus (Woillardet *al*, 2017)

### ➤ Excrétion

Après administration intraveineuse et orale de tacrolimus marqué au  $^{14}\text{C}$ , la plupart de la radioactivité est éliminée dans les fèces. Environ 2 % de la radioactivité est éliminée dans les urines. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines et les fèces, indiquant que le tacrolimus est presque totalement métabolisé avant d'être éliminé principalement par voie biliaire (Vidal, 2018).

### **2 .2.3. Mécanisme d'action**

Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Le tacrolimus est un Anti-calcineurines dont l'activité est 100 fois plus importante que celle de la cyclosporine. Il se lie à des récepteurs intracellulaires ubiquitaires appelés immunophiline, et plus particulièrement à la protéine FK-binding protein 12 (FKBP 12). La formation de ce complexe aboutit à l'inhibition de la calcineurine-phosphatase, tout comme l'action de la cyclosporine. Ceci interfère avec la production des cytokines IL-2, IL-3, IL-4 et interféron (**Kleinclauss *et al*, 2016**). Les propriétés biologiques du complexe FK506/FKBP sont très proches du complexe cyclosporine/cyclophiline : inhibition au niveau transcription el de la synthèse de l'IL2 (**Figure 11**). La synthèse d'ARNm de l'interleukine 2 (IL-2) n'est plus induite et conduit au blocage de la prolifération et des fonctions des cellules T (**Bennett *et al*, 2016**). Son efficacité a été démontrée chez l'animal. Les injections intra péritonéales (0,3 ou 0,5 mg/kg/j, intramusculaires (0,3 mg/kg/j) et les injections périoculaires (0,5 mg/kg) améliorent significativement la survie du greffon cornéen chez le rat ou le lapin (**Scheer *et al*, 2003**).

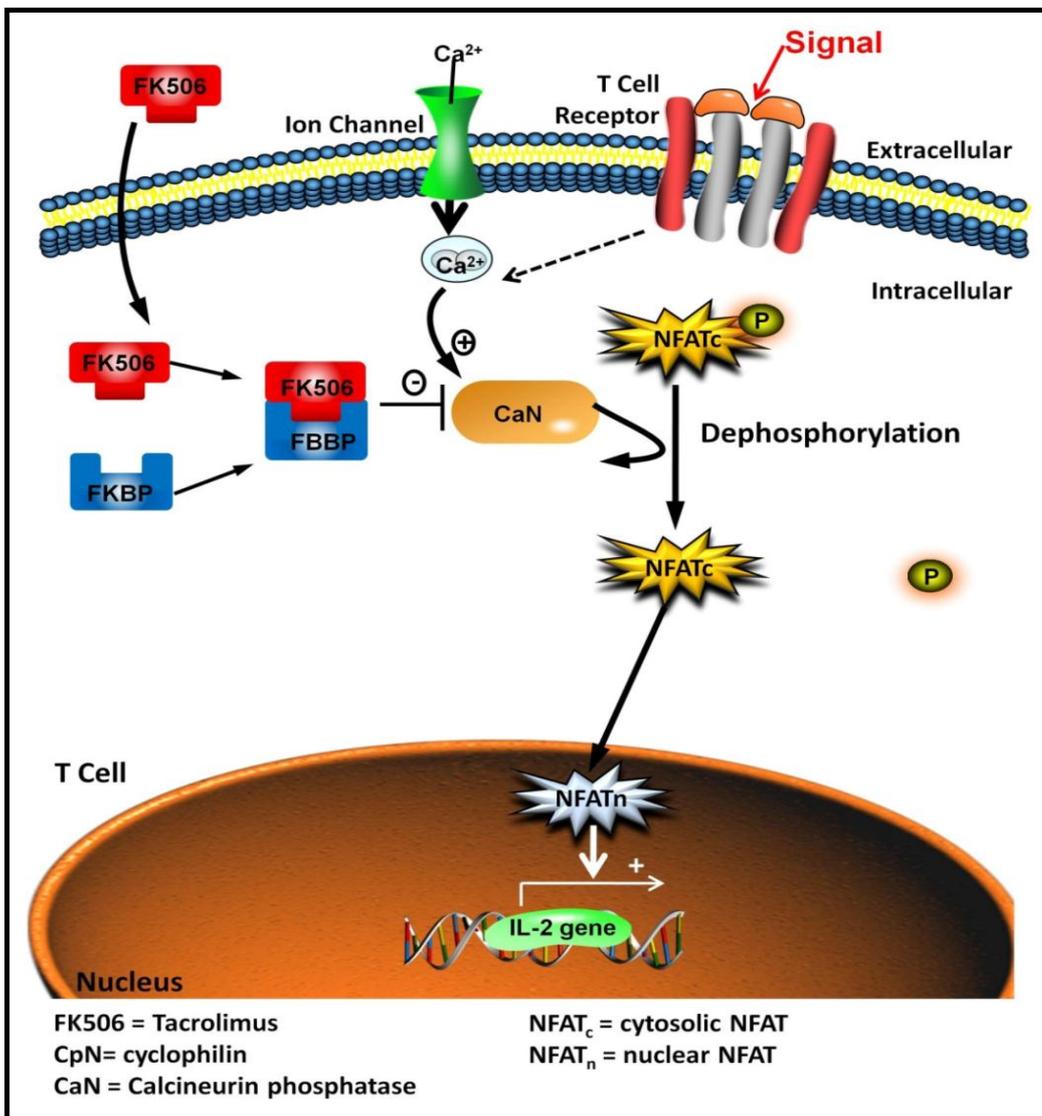


Figure 11 : Mode d'action du Tacrolimus (Bennett *et al*, 2016).

## 2.3.Cyclosporine

### 2.3.1. Définition

La découverte en 1972 par Jean François Borel de l'activité immunosuppressive de la cyclosporine , un peptide cyclique de 11 acides aminés extrait d'un champignon découvert en 1969, *Tolypocladium inflatum* gams. La cyclosporine est un polypeptide , neutre, très lipophile, spécifique à l'ensemble des cyclosporines. Elle est utilisée pour la première fois en clinique humaine en 1977 chez des receveurs d'allogreffes de reins et de moelle osseuse, ont ouvert une ère nouvelle de la thérapeutique immunosuppressive. Plusieurs propriétés originales de la cyclosporine allaient rapidement distinguer ce produit de ceux antérieurement utilisés dans les greffes d'organes (**Boitard and Bach, 1992**).

La cyclosporine étant un immunosuppresseur est utilisé dans la plupart des protocoles de transplantation (rein, foie, cœur, poumon, pancréas, intestin grêle, moelle osseuse) afin d'améliorer la survie du greffon et de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte. Ses propriétés immunosuppressives étendent son utilisation à de nombreuses affections auto-immunes ou inflammatoires: diabète insulino-dépendant, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, uvéites, dermatites, cirrhose biliaire (**Marquet et al, 2004 ; Bulai et al, 2008**).

La cyclosporine exerce un effet d'un inhibiteur de la calcineurine, enzyme impliquée dans la translocation nucléaire de NF-AT, facteur de transcription essentiel de l'interleukine 2. La cyclosporine agit en bloquant la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (**Philippe, 2016**). La cyclosporine est commercialisée sous forme de Neoral<sup>®</sup> ou de Sandimmun<sup>®</sup>, solution buvable dosée à 100 mg/ml (Neoral<sup>®</sup> est sous forme de microémulsion à résorption orale améliorée), capsules orales 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg, ou de Sandimmun<sup>®</sup> injectable 50 mg/ml ou 250 mg/5 ml (**Skalli, 2013**). La formule détaillée de la cyclosporine est illustrée dans la **Figure 12** et les données physico-chimiques sur ce médicament sont les suivants (**Czogalla, 2008**) :

Formule moléculaire brute	$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$
Masse moléculaire relative	1202.6 <a href="#">g/mol</a>
Solubilité	méthanol, éthanol, acétone, éther, chloroforme
Point de la fusion	148-151°C
Stabilité	2 ans à 2-8°C (7 mois à 40°C)
Synonyme	Sandimmun®, Neoral®

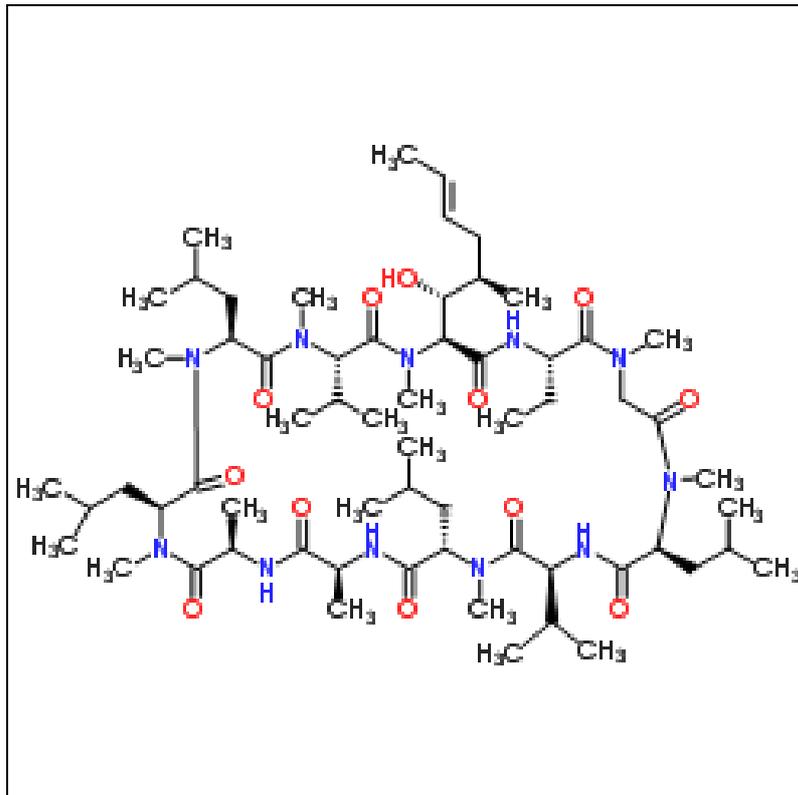


Figure 12: la structure de la cyclosporine (Tanuja *et al*, 2016)

### 2.3.2. La pharmacocinétique

#### ➤ Modalités d'administration

Le traitement est initialement administré pendant quelques jours par perfusion intraveineuse à la seringue électrique, en hospitalisation, à la dose de 2 mg/kg. Par la suite, il est relayé par voie orale (Néoral®). La gélule doit être avalée intacte ou mâchée avec de l'eau. Le traitement nécessite une prise régulière et une surveillance très précise. La cyclosporine doit être prise à heure fixe, le matin et le soir (par exemple, à 8 heures et 20 heures). La durée du traitement est de quelques mois, la cyclosporine n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère. Ensuite un autre immunosuppresseur dont l'action est plus lente (par exemple l'Imurel®), pour maintenir le résultat est utilisé (**Priceet al, 2017**).

#### ➤ Absorption

L'absorption digestive de la cyclosporine est rapide avec un pic sanguin à un six heures. La cyclosporine est absorbée de manière incomplète dans la partie haute de l'intestin (duodénum et jéjunum) (**Vari et al, 2012**). La concentration maximale est obtenue entre 1 et 6 heures avec la spécialité Sandimmun® (moyenne 3,5 heures) et plus rapidement avec la spécialité micro émulsionnée Néoral® (1,5 à 2 heures). L'absorption est extrêmement variable d'un individu à un autre et la biodisponibilité est rapportée pour le Sandimmun® comme pouvant aller de 5 à 89% (**Han et al, 2013**).

#### ➤ Distribution

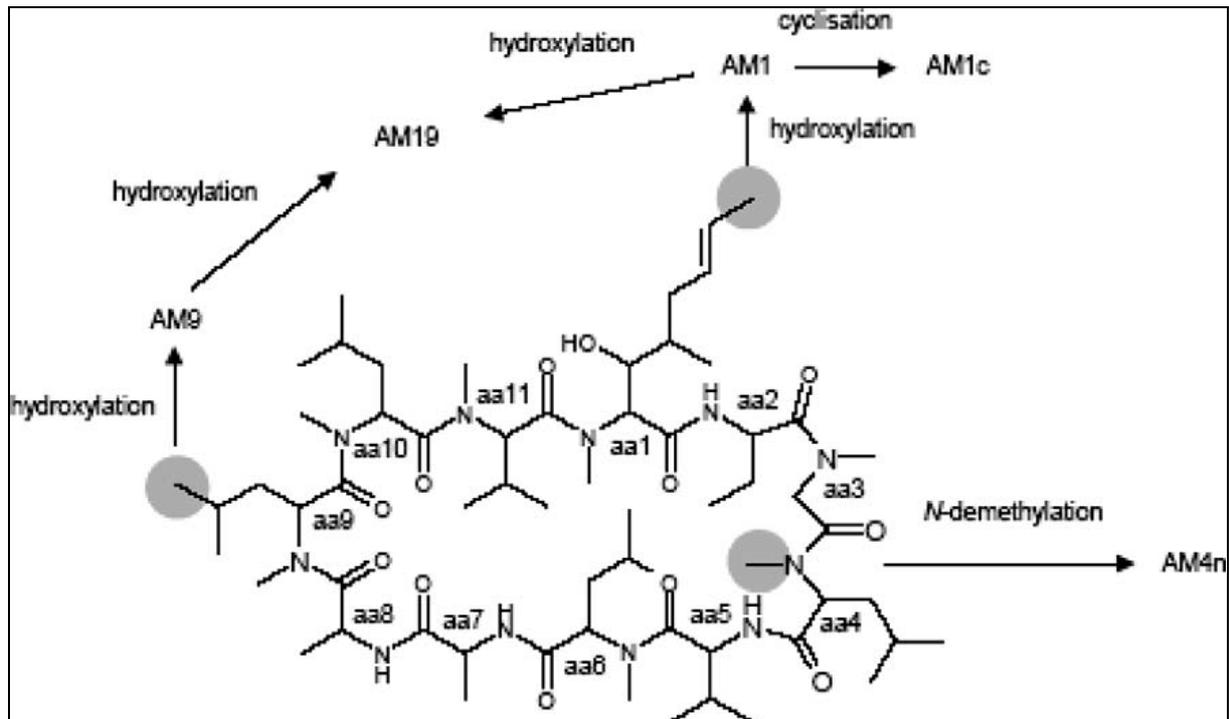
La distribution se fait vers l'espace extravasculaire. Dans le compartiment sanguin, la cyclosporine se répartit pour environ 35 % dans le plasma, 15 % dans les leucocytes et 50 % dans les érythrocytes. C'est pourquoi, les concentrations sanguines de cyclosporine sont trois fois supérieures à celles du plasma (**Mégarbane and Kontar, 2006**). La cyclosporine plasmatique est liée pour 90 % aux protéines et principalement aux lipoprotéines (**Han et al, 2013**).

➤ **Métabolisme**

Le majeur site de métabolisme pour la cyclosporine est le cytochrome p450 dépendante mono-oxygénase CYP 3A4 système dans le foie et enzyme dans les intestines membranaires (**Skalli et al, 2013**). Le métabolisme hépatique (CYP3A4) comporte une monohydroxylation, une dihydroxylation et une N-déméthylation oxydante et produit une trentaine de métabolites inactifs (**Figure 13**). Elle est presque totalement métabolisée au niveau du foie par le système enzymatique du cytochrome P450(CYP3A5), et seuls trois métabolites (M1, M17, M21), ont une certaine activité immunologique (**Lee et al, 2013**). Les portions des métabolites principaux rencontrés dans le sang sont l'AM1 (70%), AM4N (21%) et AM9 (8%). Le polymorphisme du gène de ce cytochrome est à l'origine d'une importante variabilité de la pharmacocinétique de la cyclosporine (**Mégarbane and Kontar, 2006**)

➤ **Elimination**

La cyclosporine est éliminé : 95% par fèces et 5% dans les urines avec 0.1% sous forme inchangée donc pas d'injustement nécessaire de la posologie chez l'insuffisant rénal (**Loichot, 2008**). L'élimination est biliaire, avec seulement 6 % d'excrétion rénale sous une forme non métabolisée. L'élimination est biphasique avec une phase rapide (1,2 heure) et une phase lente (6–20 heures) (**Mégarbane and Kontar, 2006**). La clairance et la demi-vie de la cyclosporine varient toutes les deux considérablement selon les sujets et semblent être influencées par le type de greffe effectuée, l'âge du sujet, le stade de la maladie et l'administration concomitante d'un autre médicament (**Sandoz, 2013**).



**Figure 13.** Métabolisme de la cyclosporine par le cytochrome P450 3A4 (Mégarbane and Kontar, 2006).

A : cyclosporine, M : métabolites, chiffre (1, 9, 4,19) : position de l'acide aminé modifié

### **2.3.3. Mécanisme d'action**

La cyclosporine se fixe sur la cyclophiline. Une fois liés à leurs récepteurs intracellulaires, ils inhibent la calcineurine, une phosphatase dont l'activation dépend du calcium. Celle-ci ne peut plus déphosphoryler le facteur de transcription NF-AT qui n'est pas transloqué dans le noyau et ne peut induire la synthèse d'IL2 (**Azzi and Mallat, 2013; Philippe, 2016**). Un aperçu sur la voie de signalisation de la calcineurine (**Figure 14**). La calcineurine, une sérine / thréonine protéine phosphatase, est activée par le calcium et la calmoduline après que les taux de calcium intracellulaire sont élevés pendant une période prolongée. La calcineurine activée déphosphoryle plusieurs substrats, y compris les facteurs de transcription NFAT, qui se déplacent ensuite du cytoplasme vers le noyau et activent un ensemble de gènes spécifiques des cellules (**Mann et al, 2004**).

La cyclosporine se fixe se le récepteur intra-cytoplasmique, la cyclophiline et bloque ainsi la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la transcription et l'expression génique des cytokines nécessaires à la réponse immunitaire (**Skalli et al, 2013**). La calcineurine est une sérine thréonine protéine phosphatase dépendant du calcium / calmoduline des sites régulateur déphosphorylée de la calcineurine activées sur plusieurs facteur nucléaire des LT activées (NFAT) (**Colombo et al, 2013**). L'inhibition de la calcineurine par la cyclosporine se fait par la liaison à l'immunophiline, la cyclophiline, c'est cette étape qui empêche la déphosphorylation du NFAT et sa translocation subséquente du cytoplasme vers le noyau dans un processus Médie par l'IL2 (**Kemper and Kniska, 2014 ; Yong, 2012**). La liaison de la cyclosporine à la cyclophiline a pour conséquence l'inhibition de l'activité de la calcineurine et donc la suppression de la cascade d'événements qu'elle stimule. La cyclosporine peut également déprimé la sécrétion d'IL2 , l'expression du facteur de transcription de croissance B(TGFB) qui est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules T stimulées par l'IL2 et de la production de lymphocytes cytotoxiques spécifique de l'antigène , la surexpression de TGFB peut contribuer à l'effet immunosuppresseur globale de la cyclosporine (**Czogalla, 2008; Philipe, 2016**). La cyclosporine inhibe également la transcription des gènes de l'IL-3, IFN-gamma (**Morelon, 2001**). **Figure15** montre la mode d'action de la cyclosporine.

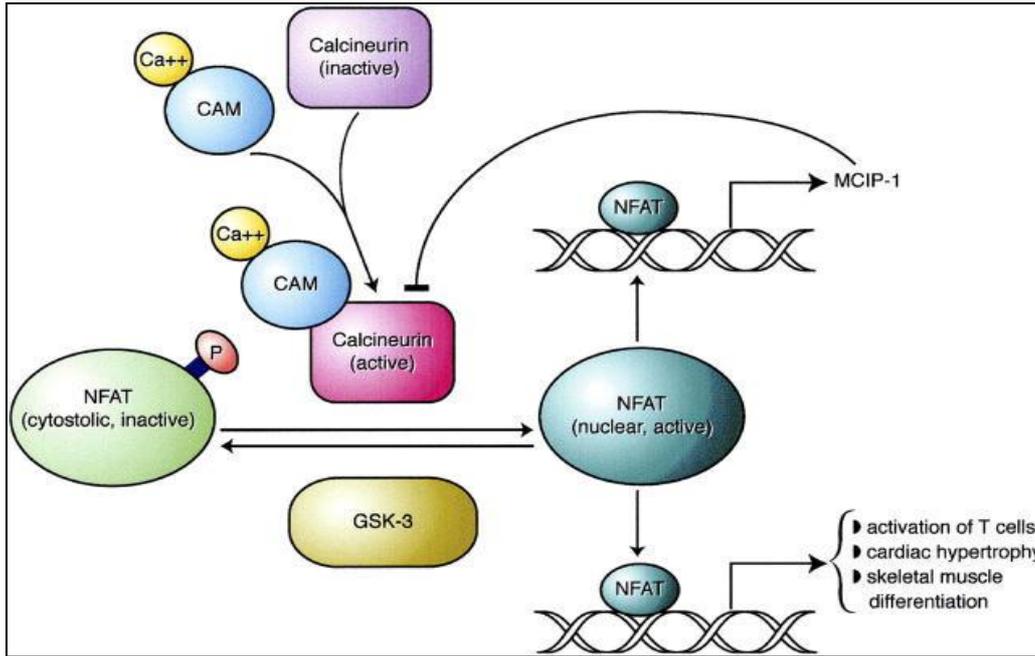


Figure 14 : Activation de la calcineurine (Mann *et al*, 2004).

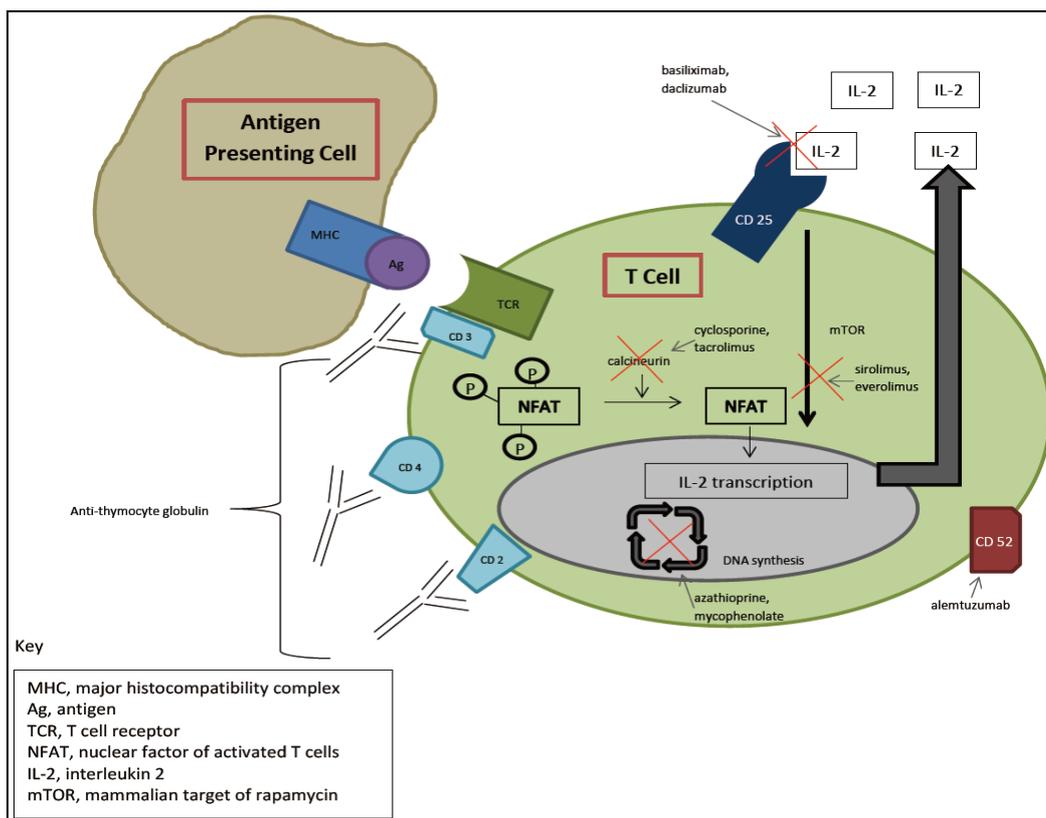


Figure15 : Mode d'action de la cyclosporine (Scheffert and Raza, 2014).

# *Chapitre 3 :*

## *Mécanismes moléculaires de la toxicité de la cyclosporine et*

### **3. Mécanismes de la toxicité par la Cyclosporine et le Tacrolimus**

L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, la Cyclosporine et le Tacrolimus, dans les protocoles immunosuppresseurs a révolutionné le pronostic des greffes d'organes solides en réduisant significativement l'incidence des rejets aigus. Cependant, le prix à payer pour ce succès est le développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle chronique détruisant progressivement le parenchyme rénal et pouvant aboutir à l'insuffisance rénale chronique (**Kemper et al, 2014**). L'étude des mécanismes aboutissant à la survenue de cette néphrotoxicité a déjà donné lieu à une littérature abondante. Si elle a permis de mettre en évidence l'implication de nombreuses voies de signalisation impliquées en particulier dans la régulation du tonus vasculaire et dans la fibrogènes, l'origine cellulaire et moléculaire de cette toxicité reste encore obscure. La néphrotoxicité liée aux inhibiteurs de la calcineurine est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires (toxicité directe et lésionnelle ou réponse cellulaire plus complexe impliquant la sécrétion de peptides et l'activation de voies de signalisation). Si cette néphrotoxicité est une complication commune aux inhibiteurs de la calcineurine, sa physiopathologie a surtout été étudiée après traitement par cyclosporine (**Issa et al, 2013**). La **Figure 16** montre que des lésions induites par les inhibiteurs de la calcineurine, observables sur différents compartiments du rein, sont intimement liées par des relations de causes à effets. Cette figure indique également un lien existant entre certains mécanismes impliqués dans les néphrotoxicités, aiguë et chronique, des inhibiteurs de la calcineurine.

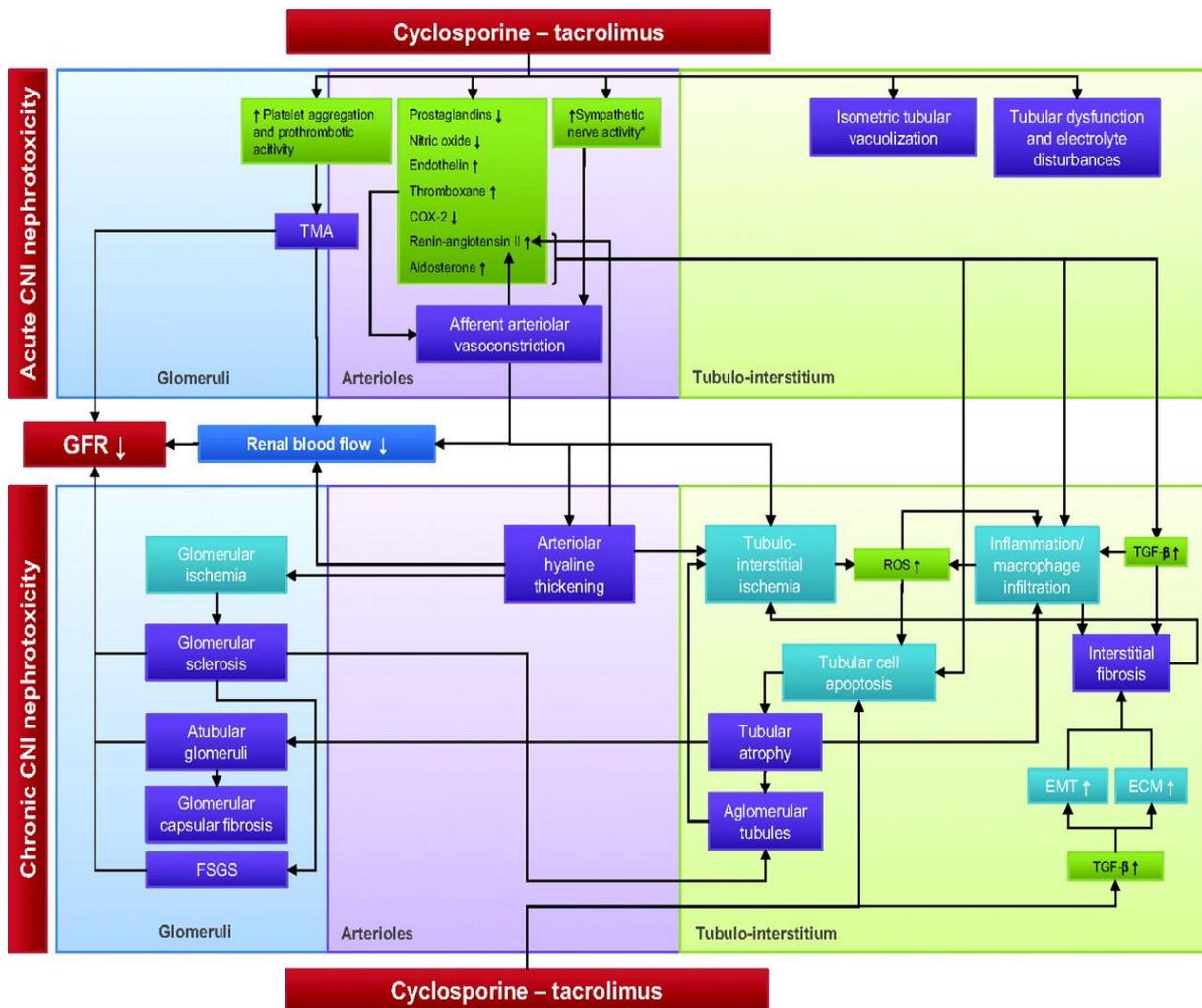


Figure 16: Les atteintes rénales induites par la cyclosporine et la Tacrolimus (Issa *et al*, 2013)

### 3.1. Stress oxydant

La cyclosporine présente la capacité, *in vitro* et *in vivo*, de générer un stress oxydant sur différents types cellulaires. Au niveau rénal, des travaux suggèrent l'implication des radicaux libres et de substances réactives de l'oxygène (ROS) dans l'apparition des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire après une exposition chronique à la cyclosporine. Ces substances sont formées au niveau du compartiment tubulo-interstitiel suite aux phénomènes hypoxiques et ischémiques locaux provoqués par la vasoconstriction induite par les inhibiteurs de la calcineurine (**Cífková and Hallen, 2001**). La production de radicaux libres et d'autres substances oxydantes pourrait ainsi être la cause de dégâts cellulaires par activation de voies de signalisation, impliquant notamment la PI3K (phosphoinositide 3-kinase) et expliquer, en partie, la toxicité cellulaire rénale exercée par la Cyclosporine. Cependant, le lien existant entre la production de ROS et l'activation de la voie de toxicité cellulaire impliquant PI3K reste controversé (**Foufelle and Ferré, 2014**).

La NAD (P) H oxydase est une source majeure de production de ROS dans les cellules endothéliales. Cependant, le mécanisme de la régulation à la hausse induite par le FK506 des composants NAD (P) H oxydase n'est pas clair. En ce qui concerne le mécanisme de l'augmentation de l'activité de la NAD (P) H oxydase, il y a eu quelques rapports sur la façon dont FK506 pourrait activer l'activité enzymatique. Il a été démontré que le FK506 favorise la dissociation de la protéine de liaison FK 12 (FKBP12) du complexe récepteur de la ryanodine et augmente la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par les canaux ioniques (**Jin et al, 2008**). Par conséquent, inositol triphosphate récepteur (IP3R) est phosphorylé par la protéine kinase C, et la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  à travers le récepteur est augmentée (Muthuraman and Sood, 2010).

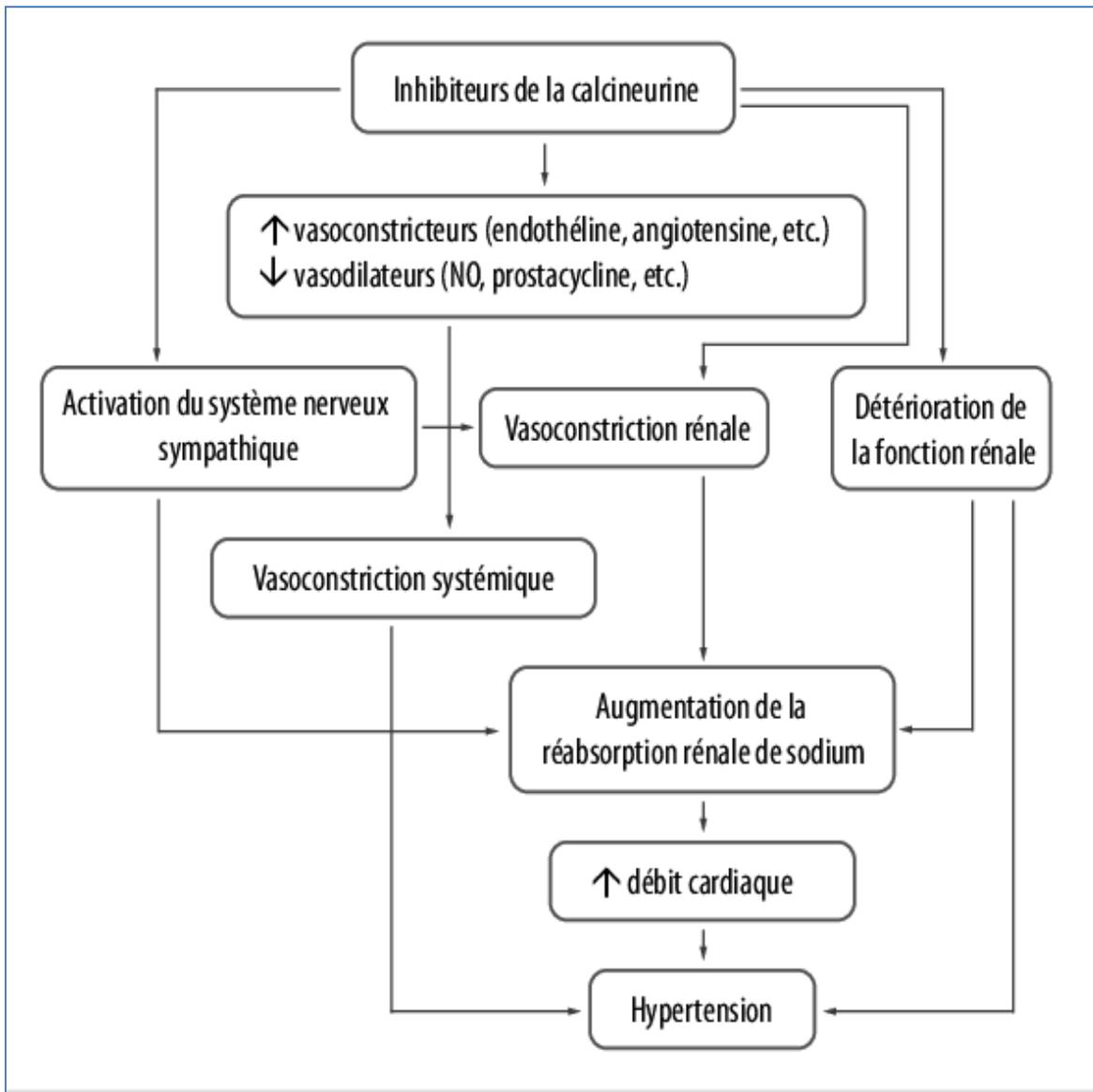
Il a été montré que des agents immunosuppresseurs tels que cyclosporine et tacrolimus favorisent la génération d'espèces réactives de l'oxygène dans un certain nombre de types de cellules. Malgré cela, le mécanisme exact de régulation à la hausse des taux d'oxygène réactif par ces agents reste non résolu. Une théorie est que les espèces réactives de l'oxygène sont des sous-produits du métabolisme des médicaments immunosuppresseurs (**Zhong et al, 2006**). En conséquence, le formula normal dû à l'inhibition induite par la Cyclosporine de la NADPH cytochrome P-450 réductase pourrait avoir entraîné formula, augmentation de l'activité de NADPH et peroxydation lipidique (**Rhyu et al, 2005**).

Actuellement, il n'y a pas de preuve si un mécanisme similaire du métabolisme des médicaments joue également un rôle dans la formation accrue induite par le tacrolimus (**Issa et**

*al*, 2013). Les espèces réactives de l'oxygène ainsi que les produits finaux de la peroxydation lipidique comme le 4-hydroxy-2, 3-nonéanal induisent l'expression du TGF- $\beta$  dans le tissu rénal 1 h après l'administration de tacrolimus. Ces données suggèrent que la néphrotoxicité induite par le tacrolimus peut être liée à un stress oxydatif accru et à une peroxydation lipidique (Ashwani *et al*, 2007).

### **3.2. Perturbation de la vasodilatation**

Au niveau rénal, le monoxyde d'azote (NO) est un agent vasodilatateur important, assurant une régulation du tonus vasculaire en réponse aux contraintes mécaniques imposées par le flux sanguin. Outre son action vasodilatatrice, le NO intervient dans de nombreux processus physiopathologiques rénaux en prévenant l'apparition de thromboses et d'ischémies glomérulaires, ainsi qu'en diminuant la prolifération des cellules mésangiales, la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire ou encore l'infiltration des cellules inflammatoires au niveau interstitiel (Buetler *et al*, 2000). Le NO est produit à partir de L-arginine sous l'action de l'enzyme NO-Synthase (NOS). Dans le rein, NOS est spécifiquement exprimée par les cellules de la *macula densa*, iNOS est retrouvée dans les cellules mésangiales et tubulaires proximales, et eNOS est essentiellement exprimée dans les cellules endothéliales des artérioles (afférentes ou efférentes) et des capillaires glomérulaires (Mourad, 2012). Le rôle du NO dans la pathogénèse de la néphrotoxicité induite par la Cyclosporine a été expliqué par la capacité de la cyclosporine à modifier l'expression des différentes isoformes de NOS et à perturber la production de NO a été mise en évidence dans les cellules rénales de rats exposés chroniquement à la cyclosporine (Ambrosi and Lafforgue, 2012). Les inhibiteurs de la calcineurine seraient donc responsables d'une diminution de production et de biodisponibilité du NO, aggravant ainsi les phénomènes de vasoconstriction décrits précédemment et conduisant à des effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine tels que hypertension et diminution du débit de filtration glomérulaire (Burnier *et al*, 2009 ; Wang *et al*, 2014). La perturbation de la vasodilatation au niveau rénale est la conséquence de plusieurs processus pathologiques selon la **Figure 17**.



**Figure 17 :** Mécanismes de l'hypertension induite par les inhibiteurs de la calcineurine (Mourad, 2011)

### 3.3. Stress du réticulum

Le stress du réticulum endoplasmique est produit par l'accumulation de protéines mal conformées dans le réticulum endoplasmique (Naesens *et al*, 2009). Le stress du réticulum endoplasmique est impliqué dans transplantation d'organe solide. De nombreuses situations comme des perturbations de l'homéostasie du calcium ou du statut redox, une carence en glucose ou une glycosylation altérée perturbent le fonctionnement du réticulum endoplasmique et induisent l'accumulation de protéines non ou insuffisamment matures, ce qui constitue pour la cellule une situation dite de stress du réticulum endoplasmique (Rhyu *et al*, 2005 ; Pallet *et al*, 2010). La cyclosporine induit le stress du réticulum endoplasmique. L'apoptose des cellules tubulaires induite par la cyclosporine est associée à l'induction de marqueurs du stress (Ryffel and Mihatsch, 2006). Il est récemment montré que la néphrotoxicité liée à la cyclosporine était en partie liée au stress du réticulum endoplasmique. En effet, la cyclosporine et d'autres inducteurs du stress du réticulum endoplasmique sont responsables de changements phénotypiques épithéliaux conduisant à la formation de myofibroblaste, indépendamment de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  (Durand and Belghiti, 2005).

L'inhibition de la cyclophiline joué un rôle en déclenchant à la fois le stress du réticulum endoplasmique et des changements phénotypiques épithéliaux comme ceux induits par la cyclosporine (Xu *et al*, 2015). Ces données mettent l'accent sur le rôle du stress du réticulum endoplasmique pendant la néphrotoxicité liée à la cyclosporine par induction de la mort cellulaire, mais aussi en tant que médiateur de la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules tubulaires (Penforis and Kury-Paulin, 2006). Ainsi, le stress du réticulum endoplasmique est impliqué dans la médiation de la néphrotoxicité de la cyclosporine *in vitro* et *in vivo* et peut constituer une cible thérapeutique puisque le salubrinal, une molécule limitant les effets du stress du réticulum endoplasmique, protège les reins de rats de la néphrotoxicité induite par la cyclosporine (Pallet *et al*, 2008).

### **3.4. Apoptose**

Il est bien établi que la cyclosporine peut induire l'apoptose des cellules tubulaires et interstitielles constituant ainsi un mécanisme possible de néphrotoxicité. La détection de l'apoptose induite par la cyclosporine corrèle avec l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle (**Foufelle and Ferré, 2014**). Les mécanismes pouvant aboutir à l'apparition de l'apoptose lors d'un traitement par cyclosporine sont variés : dérégulation de l'homéostasie intracellulaire du calcium, stress oxydant, stress du réticulum endoplasmique, et font intervenir au moins deux voies : la voie mitochondriale et celle médiée par le réticulum endoplasmique (**Justo et al, 2013**). La **Figure 18** ci-dessous représente l'ensemble de mécanismes intervenant dans la physiopathologie rénale de type glomérulosclérose.

### **3. 5. Cyclooxygénase-2 (COX-2)**

Les Cyclooxygénase forment la voie principale du métabolisme de l'acide arachidonique au niveau du rein. Les deux isoenzymes y sont présentes et synthétisent des prostaglandines, dont on a démontré depuis maintenant une vingtaine d'années le rôle crucial pour la régulation de la fonction rénale. Les inhibiteurs de la calcineurine entraînent également une perturbation du ratio métabolites vasodilatateurs (**Chiolo, et al, 2002**). Les vasoconstricteurs de l'acide arachidonique impliqués dans la régulation de la vasoconstriction rénale. L'inhibition de l'expression de COX-2 par les inhibiteurs de la calcineurine pourrait donc entraîner une diminution de synthèse de certains eicosanoïdes, tels que la prostaglandine E2, impliqués dans la régulation de l'homéostasie vasculaire, la synthèse et la sécrétion de rénine au niveau juxta-glomérulaire ou la rétention hydrosodée au niveau du tubule rénal (**Foufelle and Ferré ,2014**). De même, une sécrétion accrue de thromboxane A2 vasoconstricteur a également été décrite par Rossini *et al*. Au cours de néphrotoxicité aigüe induite par les inhibiteurs de la calcineurine. A ces effets s'ajoutent également une diminution de la libération d'agents vasodilatateurs telles que prostacycline, prostaglandine E2 et NO au niveau rénal, entraînant un déséquilibre entre agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs et renforçant la vasoconstriction artériolaire rénale (**Cífková and Hallen, 2001**).

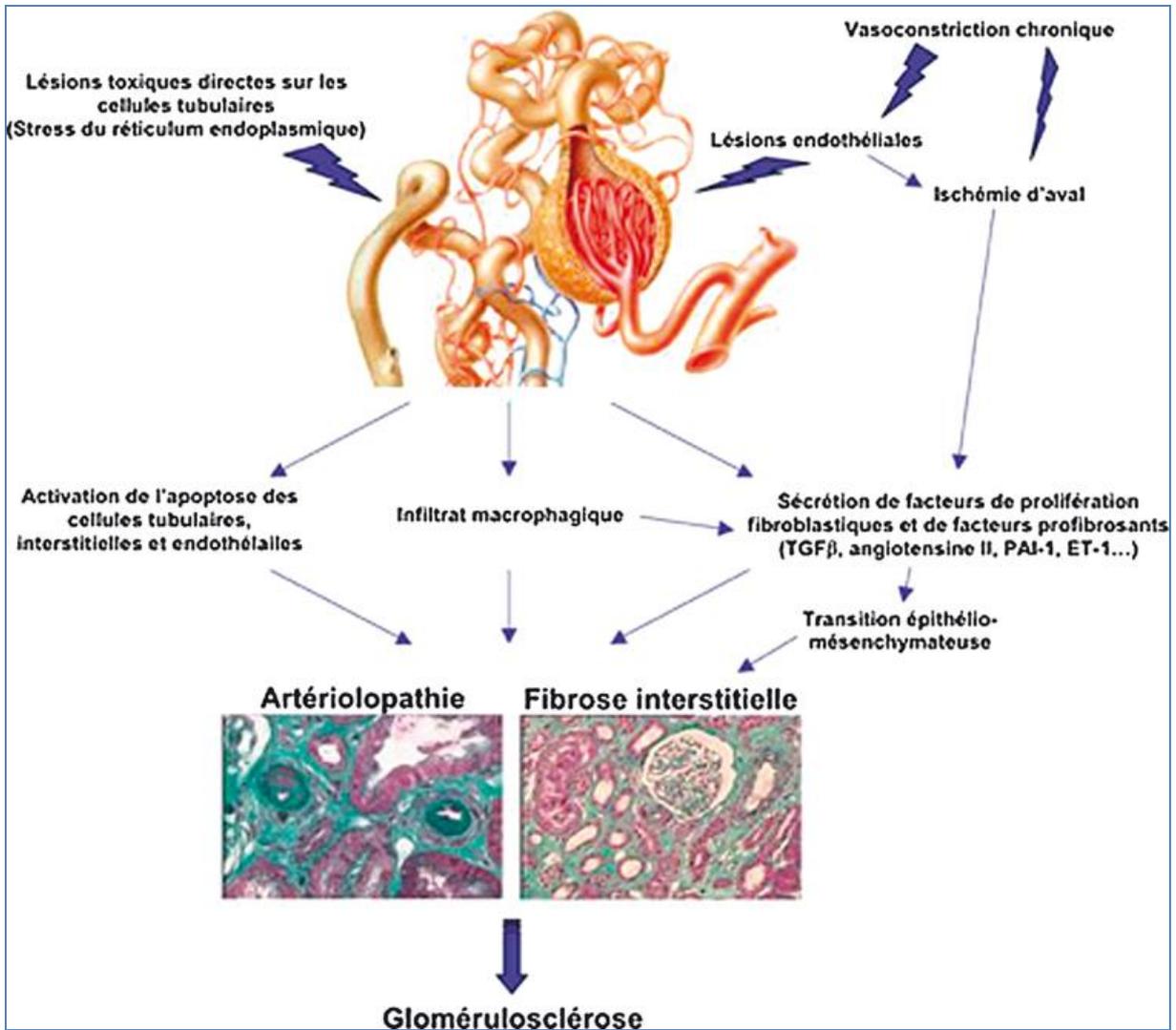


Figure 18: Voies moléculaires menant à la glomerulosclerose (Foufelle and Ferré, 2014)

#### **4. Néphrotoxicité des immunosuppresseurs**

La toxicité aiguë mais surtout chronique des inhibiteurs de la calcineurine (Cyclosporine ou Tacrolimus) se manifeste par une néphropathie tubulé-interstitielle et vasculaire rapidement Fibroses, certainement impliquée dans la physiopathologie de la néphropathie chronique d'allogreffe, première cause désormais de perte du greffon. Une fois les dégâts constatés, l'interruption de ces inhibiteurs est possible (**Thervet *et al*, 2011**). La fonction rénale s'améliore dans un premier temps à cause de la levée de leur effet vasoconstricteur, mais à moyen ou plus long terme, il existe un risque important de rejet aigu même tardif, et la fibrose rénale peut évoluer pour son propre compte. Par conséquent, comme pour les stéroïdes, des travaux sont en cours pour évaluer les conséquences d'un arrêt précoce des inhibiteurs de la calcineurine (**Hertig and Rondeau, 2006**)

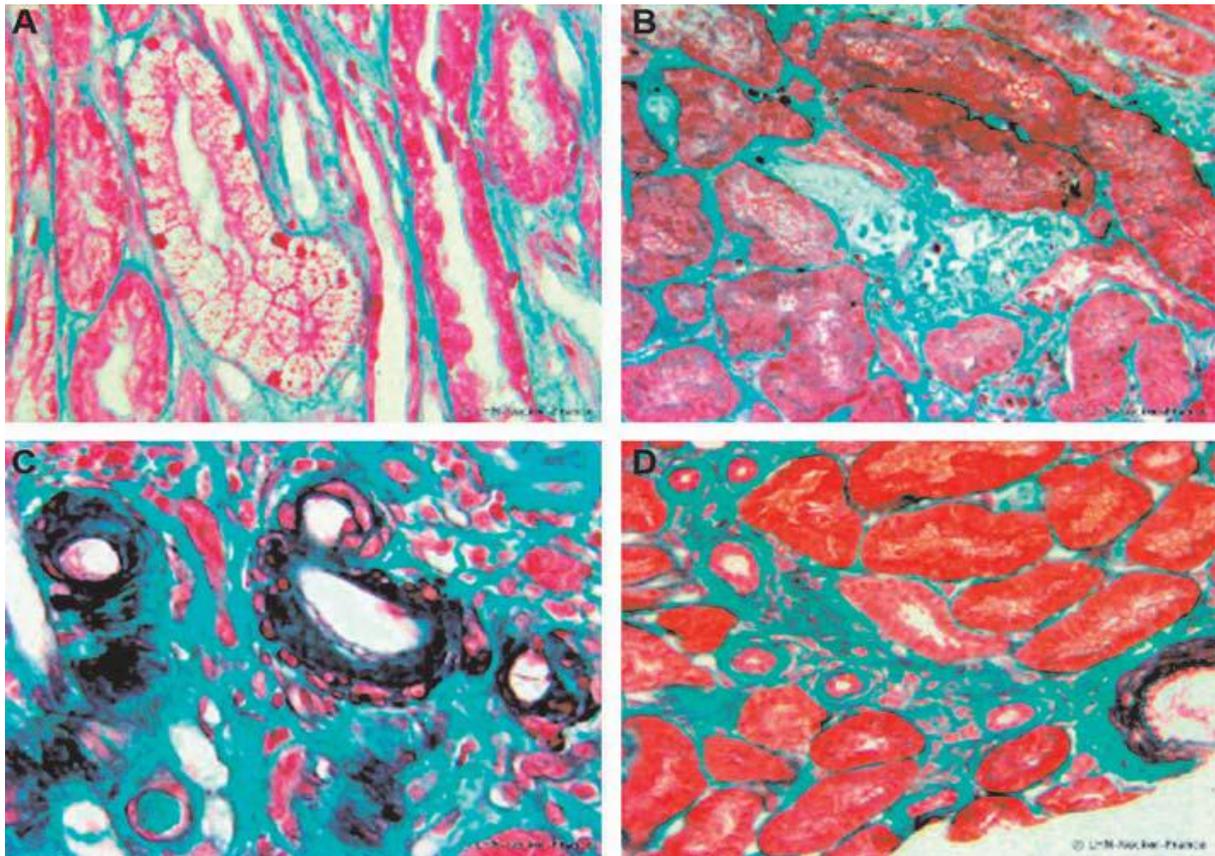
##### **4.1. Néphrotoxicité aiguë**

Elle correspond à des modifications hémodynamiques rénales dues à la vasoconstriction des artérioles essentiellement afférentes qui entraîne une chute du débit de filtration glomérulaire. Elle s'observe le plus souvent sans lésion histologique décelable. Ces modifications sont liées à l'effet de facteurs vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane, activation du Système Rénine Angiotensine) ainsi qu'à la diminution de facteurs vasodilatateurs (**Wang *et al*, 2014**). L'endothéline et l'activation du système rénine angiotensine jouent un rôle prépondérant dans ces modifications aiguës (**Thervet *et al*, 2011**). Histologiquement, on peut observer une vacuolisation isométrique cytoplasmique tubulaire, qui traduit une dilatation du réticulum endoplasmique et des lysosomes, qui n'est pas forcément associée à une dysfonction du greffon et qui n'est pas spécifique des inhibiteurs de la calcineurine. Notamment la survenue d'un rejet aigu humoral, ainsi que l'insuffisance rénale aiguë (**Snanoudj, 2009**).

## **4.2. Néphrotoxicité chronique**

La néphrotoxicité chronique des inhibiteurs de calcineurine a démontré que la cyclosporine induit non seulement des altérations de la résistance vasculaire rénale, mais est associée à des lésions irréversibles de l'architecture rénale (**Kidokoro et al, 2012**). Dans des études de biopsie de protocole, il a été montré que les lésions suggérant une néphrotoxicité chronique des inhibiteurs de calcineurine progressent avec le temps après la transplantation. Dix ans après la transplantation, des lésions évocatrices de la néphrotoxicité chronique des inhibiteurs de calcineurine ont été observées dans presque tous les cas transplantés (**Thervet et al, 2011**). La néphrotoxicité chronique est habituellement diagnostiquée devant une ascension lente de la créatininémie, alors que les concentrations d'anticorps sont dans la « fourchette thérapeutique ». La protéinurie est modérée ou négative. L'aspect histopathologique de la toxicité chronique par la cyclosporine est représenté dans la **Figure 19**. La biopsie du greffon met en évidence des lésions non spécifiques touchant tous les segments du rein selon (**Mourad 2005**):

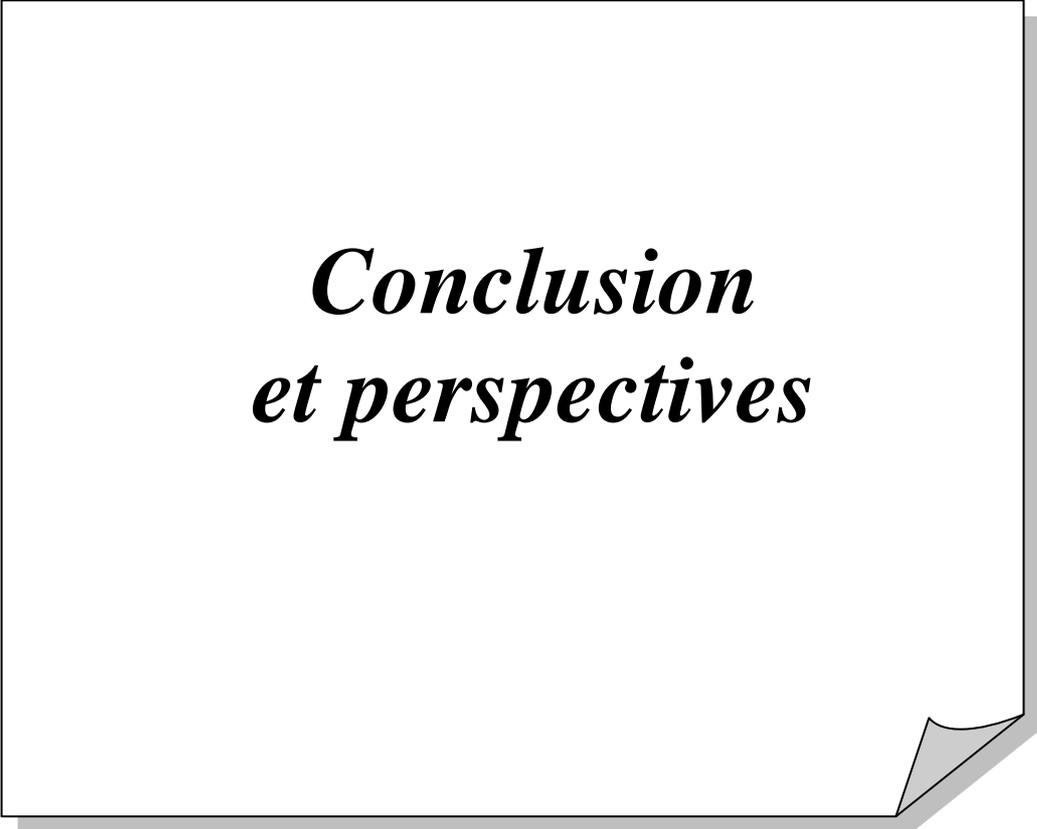
- glomérulaires, avec glomérulosclérose segmentaire ou globale ;
- tubulaires, avec présence de vacuoles dans les cellules tubulaires proximales
- artériolaires, lésions des petites artérioles et des artérioles afférentes, avec nécrose des myocytes dans la média et présence de dépôts mucoïdes dans l'intima.
- interstitielles ; enfin, il existe quasiment toujours une fibrose interstitielle.



**Figure 19: Lésions histologiques observées au cours de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. (A) Vacuoles dans les tubes proximaux. (B) Calcifications interstitielles. (C) Dépôts hyalins. (D) Fibrose interstitielle. Coloration à la Trichrome verte lumière x 250 (A et C) ou x 400 (B et D) (Thervet *et al*, 2011).**

## **5. Autres effets secondaires potentiels des immunosuppresseurs**

En Suisse, onze cas de neurotoxicité sous cyclosporine, dix sous tacrolimus ont été spontanément notifiés aux autorités de pharmacovigilance. Il est intéressant de noter qu'ils regroupent tout l'éventail de gravité des symptômes neurologiques décrits dans la littérature pour tous les types de transplantation. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à une neurotoxicose ne sont pas clairement élucidés. Des hypothèses suggèrent que la neurotoxicose pourrait être médiée par une modulation de l'activité du système sympathique (**Lier *et al*, 2002**). L'hypertension artérielle de type diastolique et généralement modérée (secondaire à la vasoconstriction artériolaire) affecte 10 à 20% des patients traités au long cours. En l'absence de normalisation malgré une diminution de la dose de cyclosporine, l'ajout d'un antihypertenseur de type anticalcique sera indiqué. Si l'hypertension artérielle persiste malgré ces mesures, le traitement devra être arrêté (**Richez *et al*, 2005**). L'hyperplasie gingivale touche 10 à 97 % des patients sous cyclosporine. Les enfants, et particulièrement les adolescents, ont un plus grand risque que les adultes de développer cette pathologie (**Issa *et al*, 2013**). La peau est une cible privilégiée de la cyclosporine, notamment la glande sébacée. Le médicament est très lipophile, éliminé par les glandes sébacées. Enfin, la cyclosporine a été incriminée dans un ralentissement ou une accélération de la pousse des ongles et dans la survenue de granulomes pyogéniques péri-unguéaux (**Mahi, 2010**).



***Conclusion  
et perspectives***

## **Conclusion**

Au cours de cette recherche mené sur la néphrotoxicité des immunosuppresseurs : la cyclosporine et le tacrolimus, il en ressort que la toxicité est liée à la modulation de la réponse immunitaire qui s'accompagne avec des altérations biochimiques, histologiques et fonctionnelle du rein. L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine et le tacrolimus, dans les protocoles immunosuppresseurs a révolutionné le pronostic des greffes d'organes solides en réduisant significativement l'incidence des rejets aigus. Cependant, le prix à payer pour ce succès est le développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle chronique détruisant progressivement le parenchyme rénal et pouvant aboutir à l'insuffisance rénale chronique. L'étude des mécanismes aboutissant à la survenue de cette néphrotoxicité a déjà donné lieu à une littérature abondante. Si elle a permis de mettre en évidence l'implication de nombreuses voies de signalisation impliquées en particulier dans la régulation du tonus vasculaire et dans la fibrogenèse, l'origine cellulaire et moléculaire de cette toxicité reste encore obscure. La néphrotoxicité liée aux inhibiteurs de la calcinurine est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires (toxicité directe et lésionnelle ou réponse cellulaire plus complexe impliquant la sécrétion de peptides et l'activation de voies de signalisation). Les données bibliographiques indiquent un lien existant entre certains mécanismes impliqués dans les néphrotoxicités, aiguë et chronique, des inhibiteurs de la calcinurine. La toxicité aiguë mais surtout chronique des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou Tacrolimus) se manifeste par une néphropathie tubulé-interstitielle et vasculaire rapidement Fibroses, certainement impliquée dans la physiopathologie de la néphropathie chronique d'allogreffe, première cause désormais de perte du greffon.

Finalement on peut dire que depuis près de deux décennies, les inhibiteurs des calcineurine malgré leurs néphrotoxicité n'ont cessé d'être la pierre angulaire de l'immunosuppression en Transplantation d'organes. La part exacte de perte de fonction du greffon liée à cette néphrotoxicité n'a jamais été clairement établie. En l'absence d'études au long cours comparant des régimes immunosuppresseurs avec ou sans inhibiteurs des calcineurines, Cette question restera irrésolue et qui plus est d'ailleurs à l'heure actuelle probablement. L'émergence dans l'entretemps de nouveaux agents immunosuppresseurs non néphrotoxiques ont fait de ceux-ci de sérieux candidats au remplacement des agents néphrotoxiques. En attendant, des progrès pharmacologiques sont attendus pour mieux.

*Référence*

## References

- Agarwal BS.** Validated spectrophotometric method for determination of Tacrolimus in marketed formulation. *J pharm.* 2012, 2(2): 317-321.
- Ambrosi P, Lafforgue P.** Le cardiologue et les immunosuppresseurs. *La Presse Médicale.* 2012, 41(6): 655-661
- Ashwani K, Khanna Galen M, Pieper .**NADPH oxidase subunits (NOX-1, p22<sup>phox</sup>, Rac-1) and tacrolimus-induced nephrotoxicity in a rat renal transplant model. *Nephrology Dialysis Transplantation,* 2007, 22(1): 376–385
- Azzi JR, MH, Mallat SG.** Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later. *J Immunol* 2013; 191:5785-5791.
- Balas D.** Histologie de l'appareil urinaire, eBook, Paris, 2008 :8-25.
- Bach C .**Immunologie (6<sup>e</sup> édition). Lavoisier, Paris.2015, Pp146, 266, 456.
- Bachmann S., Kriz W.** Histology, Cytology, Ultrastructure Nephron and Collecting Duct Structure in the Kidney, Rat. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998:45-51
- Baumann G, Borel JF.** Mécanismes moléculaires de l'action des agents immunosuppresseurs. *Med Sci.* 1992, 8: 366-371.
- Bennett J, Cassidy H, Slattery C, Ryan MP, McMorrow T.** Tacrolimus Modulates TGF- $\beta$  Signaling to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *J Clin Med.*2016, 5(5): 50-59.
- Biomnis.** Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Flammarion, Paris, 2013, Pp14-22.
- Boitard C, Bach JF.**la ciclosporine, une révolution en thérapeutique immunosuppressive. *Med sci.* 1992, 8 : 324-5
- Borel JF.** L'histoire de la ciclosporine. *Rev Hist Pharm.* 1996,12: 413-421.
- BoudiaF, WefaM, AberkaneZ, M.FatimaH, FetatiN, MekaoucheA, HamdaniH, Toumi D.** Effet du polymorphisme génétique du CYP 3A5 et ABCB1 sur la pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients ayant eu une greffe de rein à Oran. *Néphrol Thérap.* 2017,13(5) :412-9
- Brick C, Atouf O,NadiaBenseffajN,M.** Rejet de la greffe rénale : mécanisme et préventionRejection of kidney graft: Mechanism and prevention. *Néphro Thérap .* 2011,7(1): 18-26

- Britanica.** Nephron. 2018. Encycloepadia Britanica, <https://www.britanica.com/science/nephron>, consulté 12 février 2018.
- BuetlerTM, Cottet-MaireF, KrauskopfA, RueggUT.** Does cyclosporin A generate free radicals?. *Trends Pharmacol Sci.* 2000, 21:288-290
- Bulai-Livideanu C, Paul C.** la cyclosporine orale. Université Paul Sabatier, Service de Dermatologie, CHU Toulouse ; 2008 :1-2.
- Burnier M, Glatz N, Wuerzner G, Pruijm M, Golshayan D.** L'hypertension chez les transplantés d'organes. *Rev Med Suisse.* 2009,5 :1771-1777
- Chatelanat, F.** La morphologie du rein normal et quelques problèmes actuels de corrélations anatomophysiologique. *Bull Soc Frib Nat.*1977 ,66 (2) :85-90.
- Chiolero, G. Würzner et M. Burnier.** Les inhibiteurs sélectifs de la Cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. *Néphrologie,* 2002 (8) :23-29
- Cífková R, Hallen H.** Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens.* 2001,19(12):2283-5
- Cochard LR.** Atlas d'embryologie humaine de Netter. De Boeck Supérieur,2015, Pp 161-162
- Colombo MD, Perego R, Bellia G.** Cyclosporine-associated nephrotoxicity. *Open J Nephro,* 2013, 3, 168-180
- Cont Fi, Calmus Y.** Immunosuppression après transplantation hépatique. Prise en charge du transplante hepaticue. *Courrier de la Transplantation.* 2010, 10(4):158-164.
- Czogalla A.** Oral cyclosporine a – the current picture of its liposomal and other delivery systems.2008; 14:139-152
- Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, Davis CL, Marsh C, Shen DD, Thummel KE.** Effect of *cyp3A5* polymorphism on tacrolimus metabolic clearance *in vitro.* *Drug Metab Dispos.* 2006, 34 (5) 836-847
- Donzé N, Bayard j, Riand-Voide R, Sion C.** La concentration sanguine de Tacrolimus (FK-506). Publication pour l'Institut Central des Hôpitaux Valaisans (ICHV). 2006, 8(2):4-7.
- Durand F, Belghiti J.** Transplantation hépatique chez l'adulte. *Med Sci.* 2005,21 :89–94.
- Elaine NM.** Biologie humaine. Pearson, Paris, 2008, Pp 545-549.
- Ellis H.** Anatomy of the kidney and ureter. *Surgy .* 2005,23(3):99–101.
- Encha-Razavi F, Escudier E.** Embryologie humaine. Pearson, Paris, 2008, Pp54-59.
- Foufelle F, Ferré P.** La réponse UPR: son rôle physiologique et physiopathologique. *Med Sci* .2014, 23: 291–6
- Ghayur MN, Krepinsky JC, Janssen LJ.** Contractility of the renal glomerulus and mesangial cells: lingering doubts and strategies for the future. *Med Hypotheses Res.* 2008,4(1):1-9.

- Gougoux A.** Physiologie des reins et des liquides corporels. MultiMondes, Paris, 2006, Pp346-351.
- Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, Janus N.** La physiologie rénale. *J Pharm Clin.* 2011, 30(4) : 209-14
- Guilbert E, Laroche L, Borderie V.** Le rejet d'allogreffe de cornée. *J Français Ophtalmo.* 2011, 34(5): 331-348.
- Halloran PF.** Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2014, 351:2715-2729
- Han K, Pillai VC, Venkatarmanan R.** Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients Review article. *The AAPS journal.* 2013; 15(4):901-912.
- Han SY, Chang EJ, Choi HJ, Kwak CS, Suh SI, Bae JH, Park SB, Kim HC, Mun KC.** Effect of tacrolimus on the production of oxygen free radicals in hepatic mitochondria. *Transplant Proc.* 2006, 38(7):2242-2245.
- Henry L.** Histologie de l'appareil urinaire. Flammarion, Paris, 2009, Pp56-67.
- Henry N, Sèbe P.** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. *Nephrology.* 2008, [18-001-C-10].
- Hertig A, Rondeau E.** Immunomodulation dans la greffe rénal. *Réanimation.* 2006, 15(14):253–258.
- Issa N, Kukla A, Ibrahim HN.** Calcineurin inhibitor Nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013, 37(6): 602-612
- Iwasaki K.** Metabolism of Tacrolimus (FK506) and Recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinetics.* 2017, 22(5): 328-335.
- Jaleh V, Mohsen M, Shila Y.** Physicochemical, Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Characterization of Soluplus Stabilized Nanosuspension of Tacrolimus. *Current Drug Deliv.* 2017, 14(4): 521-535.
- Jin B, Choi HJ, Kim HT, Hwang EA.** ROS in tacrolimus-treated glial cells. *Transpl Proceed.* 2008, 40, 2680–2681
- Justo P, Lorz C, Sanz A, Egido J, Ortiz A.** Intracellular mechanisms of cyclosporin A-induced tubular cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol.* 2013, 14 : 3072–80
- Kemper J, Kara K.** Pathophysiology and treatment of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Kidney,* 2014, 2: 2-8.
- Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, Sakuta T, Kuwabara A, Yorimitsu D, Nishi Y, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N.** Tacrolimus induces glomerular injury via endothelial dysfunction caused by reactive oxygen species and inflammatory change. *Kidney Blood Press Res.* 2012, 35(6):549-557.
- Kierszenbaum AL.** Histologie et biologie cellulaire, de boeck, paris, Pp369

**Kleinclauss F, Frontczak A, Terrier N, Thuret R, Timsit O.** Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA. *Progrès en Urologie*. 2016, 26(15) : 977-992.

**Larrey D.** Hépatotoxicité des immunosuppresseurs. Conduite diagnostique. *Gastro Clin Biol*. 2008, 32(5): 194-204

**Lee MJ, Kim HB, Yoon J, Han K, Kim ES** identification of a cyclosporine-specific p450 hydroxylase gene through targeted cytochrome p450 complement (cypome) disruption in *sebekia benihana*. *Appl Environ Microbiol*. 2013, 79 (7): 2253-2262.

**Lemley KV and Wilhelm K.** Anatomy of the renal. *Kidney Inter*. 1991,39: 370-381

**Lépine J.** La Biologie humaine  
(<https://sites.google.com/site/biologiehumaine/system/app/page>). Consulté le 9 Mars 2018)

**Lier V, Piguet R, Stoller J, Desmeules P, Dayer.** Neurotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine et analogues, *Rev Med Suisse* 2002 ; 2. 22152

**Lüllmann-Rauch R.** Histologie. De Book, Paris, 2006, Pp463-468.

**Loichot C.** les immunosuppresseurs, faculté de médecine de strasbourg. 2008 :1-15

**Mahé E.** Effets indésirables cutanés des traitements immunosuppresseurs, X - n o 1  
2010 :pp10-14

**Mahé E.** Effets indésirables cutanés des traitements immunosuppresseurs, Flammarion, paris,  
2010 :pp10-14

**Mann KM, Ray JL, Moon ES, Sass KM, Benson MR.** Calcineurin initiates smooth muscle differentiation in neural crest stem cells. *J Cell Biol*. 2004, 165(4):483-91

**Marieb EN.** Biologie humaine. Edition Pearson. 2008 : 544-545.

**Marquet P, Léger F, Pisano P, Billaud EM.** Suivi thérapeutique de la ciclosporine. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier, Paris, 2004: 279-293.

**McGeown JG.** Physiologie. Maloine, Paris, 200, Pp175-176.

**Mégarbane B, Kontar L.** Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs drug–drug interactions with immunosuppressive agents. *Réanimation*, 2006, 15: 303–309 .

**Milicevic, JM. Krzesinski, JP. Squifflet S.** Actualités sur les agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale. *Rev Med Liege*. 2007, 62 (5): 371-376.

**Morelon E.** Les rapamycines, nouveaux immunosuppresseurs : des mécanismes d'action aux applications cliniques. *Méd thérap*. 2001,7(2):152-156.

**Moscovici J.** Organogénèse des voies génitales mâles. *Progrès en Urologie* .2001, 11: 708-711.

**Mourad G.** Hypertension artérielle après transplantation rénale. *Le Courrier de la Transplantation*. 2012, XI (1):23-29.

**Muthuraman A, Sood S.** Pharmacological evaluation of tacrolimus (FK-506) on ischemia reperfusion induced vasculatic neuropathic pain in rats. *J Brachial Plexus Peripheral Nerve Injury*. 2010, 5:13-21.

**Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M.** Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009, 4(2):481-508.

**Pallet N, Bouvier N, Bendjallah A, Rabant M, Flinois JP.** Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am J Transplant*. 2008, 1:23-31.

**Penforis A, Kury-Paulin S.** Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diab Metab*, 2006, 32(5) : 539-546.

**Pichon C.** Guide pratique des traitements immunosuppresseurs destiné aux infirmières. *Echanges de l'AFIDTN*. 2004, 69: 56-59.

**Philippe M.** Thèse détermination des concentrations sanguines efficaces de ciclosporine dans le traitement des aplasies médullaires idiopathiques sévères de l'enfant. Université Lyon, 2016, p56.

**Price DA, Eng H, Farley KA, Goetz GH, Huang Y, Jiao Z, Kalgutkar AZ, Kablaoui MN.** Comparative pharmacokinetic profile of cyclosporine (CsA) with a decapeptide and a linear analogue. *Org Biomol Chem*. 2017,15 : 2501-2506

**Printerst.** Embryology. 2018. <https://www.pinterest.fr/allisonbmerkey/embryology>, consulté le 12 Février 2018).

**Prygiel O.** physiologie et anatomie. Céfal, Paris, 2012, Pp 162-170

**Reiser J, Altintas MM.** Podocytes. *Faculty Rev*. 2016, 5:10-17.

**Rhyu DY, Yang Y, Ha H, Lee GT, Song JS, Uh ST, Lee HB.** Role of reactive oxygen species in TGF-beta1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005,16(3):667-675.

**Richez P, Marot L, Iachapelle J M.** Les traitements immunosuppresseurs systémiques en dermatologie. 2005 :Pp135-144.

**Ryffel B, Mihatsch MJ.** Cyclosporine nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2006,14(1):73-82.

**Sandoz C.** Monographie de produit .Capsules de cyclosporine .2013 :1-67

Šajdíková M, Nováková L. Functions of cells and human body. Multimedia textbook (<http://fblt.cz/en/skripta/vii-vylucovaci-soustava-> consulté le 9 Mars 2018)

Scheer S, Touzeau O, Borderie V, Laroche L. L'immunosuppression dans la greffe de cornée. *J Français Ophthalm.* 2003, 26(6): 637-647.

Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014, 6(8):1039-1053.

Schunk M; Schulte E; Schumacher Udo. Atlas d'anatomie Prométhée. Maloine, Paris, 2006, Pp226-231.

Schwegler J, Lucius R. Le corps humain: anatomie et physiologie. Maloine, Paris, 2013, Pp 347-348.

Sherwood G. Physiologie humaine. de Boeck, Paris, 2006, Pp436.

Silverthorn DU. Physiologie humaine. Person, Paris, 2007, Pp603.

Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, Rioufol C. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. *J Pharm Clin*, 2013, 32(4): 201-18.

Snanoudj R, Rabant M, Royalc V, Pallet N, Noël L-H, Legendre C. Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine : présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques. *Néphro Thérap*, 2009, 5: S365-S370.

Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 (10): 623-653.

Tanuja SB, Kumara Swamy BE and Vasantakumar Pai K, Cyclosporine/SDS Modified Carbon Paste Electrode for Electrochemical Study of Dopamine: A Cyclic Voltammetric Study, 2016:

Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaërt D, Tosca L. Embryologie et histologie humaines. Elsevier Masson, Paris, 2016, Pp341-346.

Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrol Thérap*, 2011, 7(7) : 566-581.

Touchard G. Histologie fonctionnelle du rein. *Néphrol*. 1996 :18-016-A-10.

**Toxinet.** Tacrolimus- CASRN: 104987-11-3 (<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+8195>, Consulté le 30 Mars 2018).

**Trull AK.** Therapeutic monitoring of Tacrolimus. *Ann Clin Biochem.* 1998, 35: 167-180.

**Vanhove B.** Anticorps monoclonaux en transplantation. *Med Sci.* 2009, 25(12) : 1121 – 1125.

**Vari CE, Tero-Vescan A, Imre S, Muntean DL.** Therapeutic drug monitoring of cyclosporine in transplanted patients. *Pharmacia*, 2012 ,60(5):596

**Vidal.** PROGRAF 1 mg géél, Pharmacocinétique. 2018

(<https://www.vidal.fr/Medicament/prograf-13814-pharmacocinetique.htm> consulté le 25 Mars 2018).

**Wang J, Guo R, Liu S, Chen Q .**Molecular mechanisms of FK506-induced hypertension in solid organ transplantation patients. *Chin Med J.* 2014, 127(20):3645-50.

**Widmaier Ep, Raff H, Strang KT.** Physiologie humaine.Maloine, Paris, 2013, Pp488-513.

**Woillard J-B, Mourad M, Neely M, Capron A, van Schaik RH, van Gelder T, Lloberas N, Hesselink DA, Marquet P, Haufroid V, Elens L.** Tacrolimus Updated Guidelines through popPK Modeling: How to Benefit More from CYP3A Pre-emptive Genotyping Prior to Kidney Transplantation. *Front. Pharmacol.* 2017, 8:358.

**Xu C, Bailly-Maitre B, Reed J.** Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest.* 2015, 115: 2656–64.

**Yerly P, Hullin R, Rotman S, Von Segesser L, Pascua MI, Mach F, Kalangos A, Nemitz M, Schmid S.** Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. *Rev Med Suisse.* 2009, 5: 1214-1220.

**Young B.** cyclosporine: A Review. *J Transpl*, 2012, Article ID 230386

**Young L, Stevens G.** Atlas D'histologie Fonctionnelle. de Boeck, Paris, 2008, p326.

**Zhong Z, Connor HD, Li X, Mason RP, Forman DT, Lemasters JJ, Thurman RG.** Reduction of ciclosporin and tacrolimus nephrotoxicity by plant polyphenols. *J Pharm Pharmacol.* 2006, 58(11):1533-43.

<b>Mémoire de Master 2017 /2018</b>  Option : <b>Toxicologie</b>	<b>Chahrazad Boucenan</b>  <b>Nourelhouda Boudraa</b>
<b>Titre : Nephro-toxicité des immunosuppresseurs : Cas de la Cyclosporine et le Tacrolimus</b>	
<p><b>Résumé :</b></p> <p>Les immunosuppresseurs sont des médicaments qui réduisent ou bloquent les réactions immunitaires de l'organisme. Parmi eux on trouve les anti-calcineurines notamment la cyclosporine et le Tacrolimus qui sont les médicaments immunosuppresseurs les plus employés lors de la transplantation rénale et hépatique. La cyclosporine et le Tacrolimus n'inhibent pas directement la calcineurine, leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à un récepteur cytoplasmique : la cyclophiline (pour la cyclosporine) ou la FKBP12 (pour le Tacrolimus). C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T, ce qui empêche la transcription des gènes des cytokines. La calcineurine activée déphosphoryle le NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées) ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du lymphocyte T. Le NFAT est un facteur de transcription du gène de l'interleukine-2. L'interleukine-2 synthétisée et libérée et va elle-même induire la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines. Cette fixation a pour conséquence d'empêcher l'activation de la calcineurine, la translocation du facteur de transcription nucléaire NFAT et donc la transcription d'interleukine-2. La néphrotoxicité des anti-calcineurines est le fruit de multiples mécanismes cellulaires et moléculaires. La production de radicaux libres et d'autres substances oxydantes pourrait ainsi être la cause de dégâts cellulaires par activation de voies de signalisation. Les inhibiteurs de la calcineurine sont responsables d'une diminution de production et de biodisponibilité du NO celui-ci aggrave ainsi les phénomènes de vasoconstriction et conduit à l'hypertension et à la diminution du débit de filtration glomérulaire. L'inhibition de la cyclophiline joue un rôle en déclenchant à la fois le stress du réticulum endoplasmique et les changements phénotypiques épithéliaux. Les conséquences physiopathologiques liées au traitement par les immunosuppresseurs sont repartis selon le type de la toxicité. La toxicité aigüe correspond à des modifications hémodynamiques rénales dues à la vasoconstriction des artérioles essentiellement afférentes qui entraîne une chute du débit de filtration glomérulaire. L'aspect histopathologie de la toxicité chronique est représenté par une glomérulosclérose et fibrose interstitielle.</p> <p><b>Mots clés:</b> Néphrotoxicité, Immunosuppresseurs, inhibiteurs calcineurines, cyclosporine, Tacrolimus.</p> <p><b>Président du jury :</b> S.AMEDDAH (Prof- UFM Constantine).  <b>Rapporteur :</b> N.BAALI (MCB- UFM Constantine).  <b>Examineurs :</b> M. BENREBAI (MCA- UFM Constantine).  C.KANDOULI (MCB- UFM Constantine).</p>	