



L'expression de transporteurs membranaires a la surface des cellules mono-nucléées du sang périphérique est associée a la concentration en tacrolimus dans ces cellules

Congrès Ouest Transplant – 19/11/2021

Gwendal Coste

Laboratoire de pharmacologie biologique, CHU de Rennes

CIC INSERM 1414

Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085,
F-35000 Rennes, France

2

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

Conflits d'intérêts

- Financement Ouest Transplant 2019
- Financement Astellas



3

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

Greffe d'organe

– Rejet

- Immunosuppresseurs



3

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

Greffe d'organe

– Rejet

- Immunosuppresseurs

Mycophénolate



3

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

👉 Greffe d'organe

– Rejet

- Immunosuppresseurs

Corticostéroïdes

Mycophénolate

3

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

👉 Greffe d'organe

– Rejet

- Immunosuppresseurs

Corticostéroïdes

Mycophénolate

Tacrolimus

4

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

👉 Dose

👉 Concentration

👉 Effets



4

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

Dose

– Relation dose-concentration

Concentration

– Relation concentration-effets

Effets



4

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

Dose

– Relation dose-concentration X

Concentration

– Relation concentration-effets \approx

Effets

5

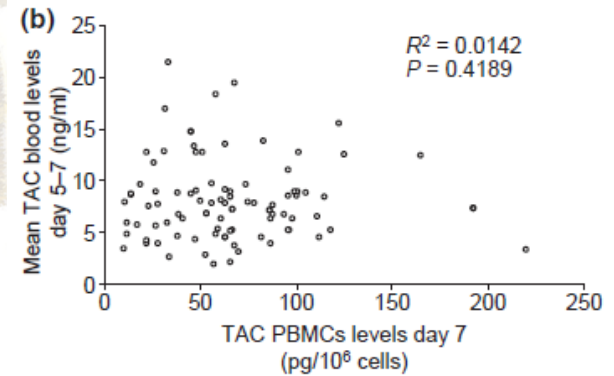
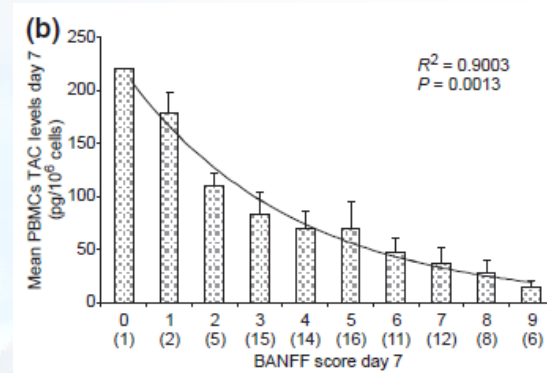
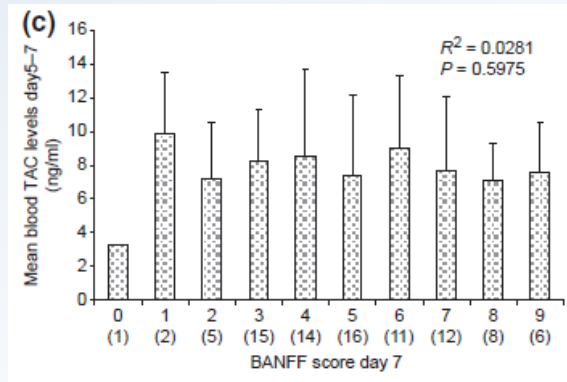
Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

- ✚ Pour certains patients
 - Manque d'efficacité (rejet)
 - Et/ou effets indésirables
- ✚ Quand bien même les concentrations résiduelles (C_0) sont dans la cible
 - Sang total...

- ✚ Pour certains patients
 - Manque d'efficacité (rejet)
 - Et/ou effets indésirables
- ✚ Quand bien même les concentrations résiduelles (C_0) sont dans la cible
 - Sang total... mais cible intra-lymphocytaire

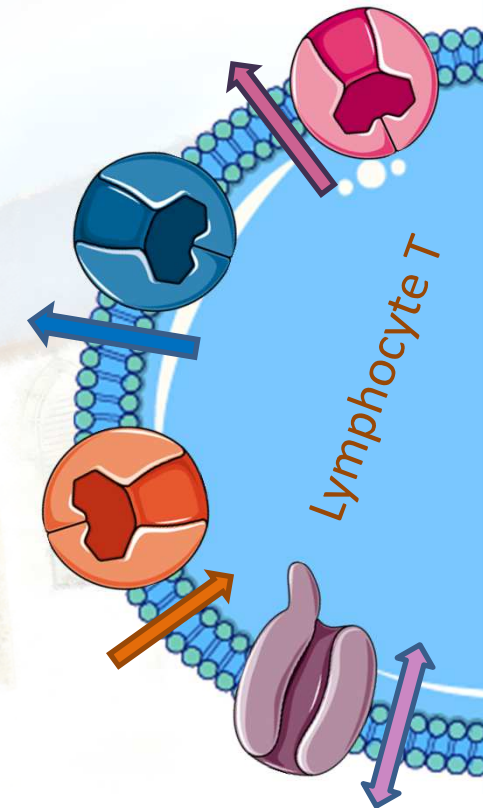
6

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion



Capron *et al.*, Transplant Int 2012

- P-gp et MRP2 :
 - Transporteurs d'efflux
- CNT3 :
 - Transporteur d'influx
- ENT1 :
 - Transporteur bidirectionnel





8

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

- Objectifs : étudier les liens entre
 - Concentration intra-lymphocytaire en TAC
 - Et expression des transporteurs



- Etude de pharmacocinétique prospective, monocentrique, observationnelle, comité d'éthique ok
- 60 patients transplantés
 - 30 
 - 30 
- Détermination de la C_0 (LCMS/MS)
- Isolation des PBMC
 - Détermination de la concentration en TAC (LCMS/MS)
 - Etude de l'expression des transporteurs en cytométrie en flux

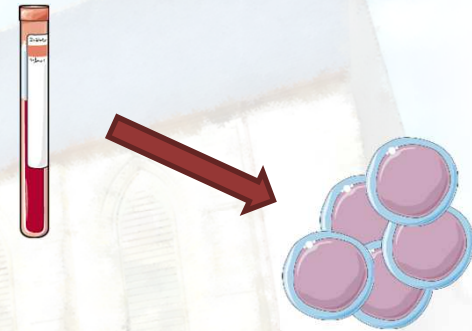


Fig. 1 : Blood VS intra-cellular TAC trough concentrations

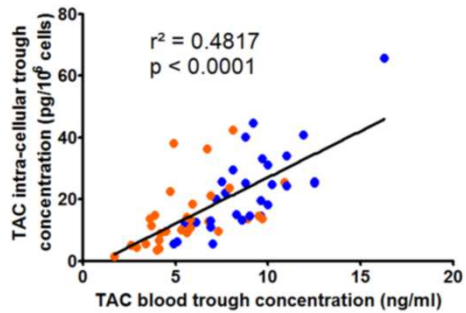
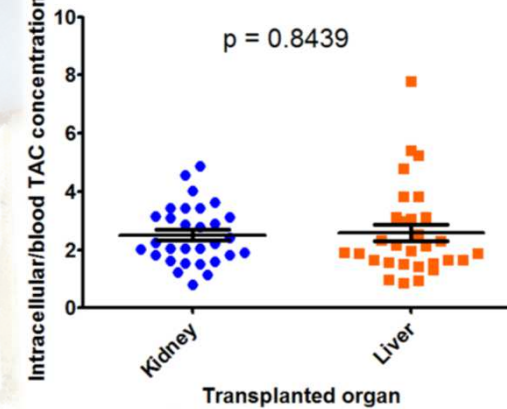


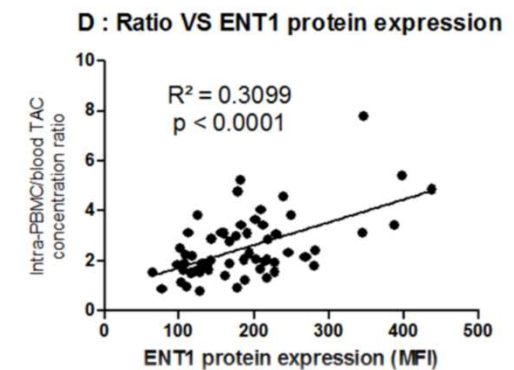
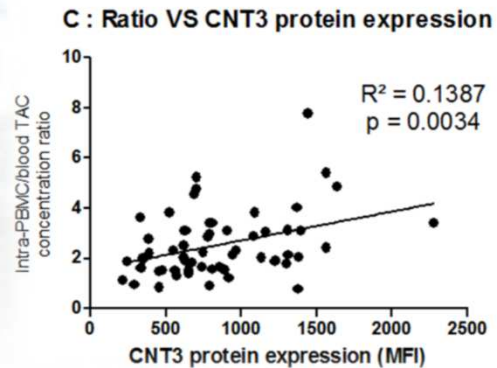
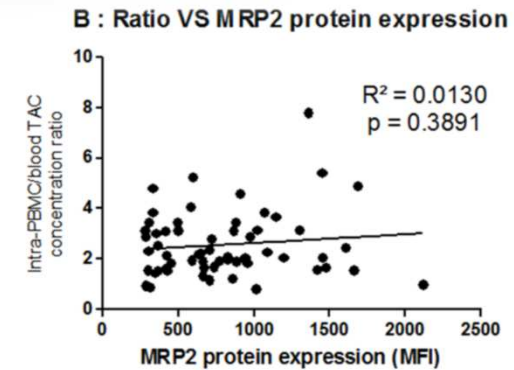
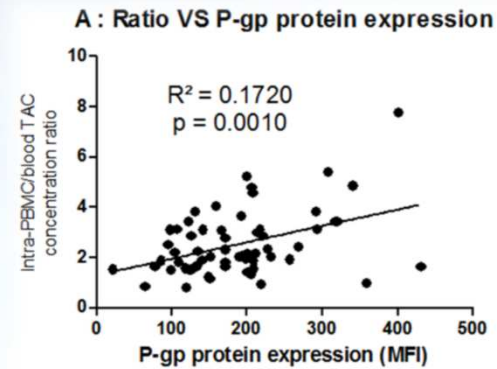
Fig. 1 : Blood VS intra-cellular TAC trough concentrations
Each point represents a unique patient. Blue points represents kidney transplant recipients, orange points represents liver transplant recipients.

✎ Corrélation sang/PBMC

✎ Patients poolables

Fig. 2 : Concentrations ratio





- Association entre le rapport des concentrations PBMC/sang en TAC et
 - ENT1 +++
 - CNT3
 - P-gp... dans le mauvais sens
- Hypothèse : le TAC induit l'expression de la P-gp

Introduction Matériels & Méthodes Résultats Discussion

- Auteurs :
 - Gwendal Coste, Dr. Jonathan Chemouny, Dr. Pauline Houssel-Debry, Prof. Mikael Roussel, Dr. Caroline Jézéquel, Dr. Camille Tron, Dr. Michel Rayar, Dr. Fabien Robin, Prof. Cécile Vigneau, Prof. Eric Bellissant, Prof. Karim Boudjema, Prof. Bruno Laviolle, Dr. Florian Lemaitre
- Remerciements particuliers à :
 - Marie-Josée Ferrand-Sorre et Jérôme Le Priol

Merci !



L'expression de transporteurs membranaires a la surface des cellules mono-nucléées du sang périphérique est associée a la concentration en tacrolimus dans ces cellules

Congrès Ouest Transplant – 19/11/2021

Gwendal Coste

Laboratoire de pharmacologie biologique, CHU de Rennes

CIC INSERM 1414

Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085,
F-35000 Rennes, France