



Prédire les effets d'un médicament en transplantation

Prediction of the drug effects in transplantation

Éric Thervet*

RÉSUMÉ

» La médecine prédictive est une des pistes d'avenir. L'utilisation des polymorphismes génétiques pour l'efficacité d'un médicament, pour le choix de la dose et les effets indésirables pourra à l'avenir aider à une meilleure utilisation des traitements après transplantation.

Mots-clés : Polymorphisme génétique – Cytochrome P450 3A4 – Thiopurine méthyltransférase – Rejet d'allogreffe – Inositol monophosphate déshydrogénase.

RÉSUMÉ

The use of genetic polymorphisms to better understand the efficacy, the side effects and to better define the drug dosage may improve the results observed after transplantation.

Keywords: Genetic polymorphism – Thiopurine methyltransferase – Allograft rejection – Inositol monophosphate dehydrogenase.

Prédire l'effet pharmacologique d'un médicament est un des défis les plus importants dans le domaine de l'individualisation des traitements. Il convient tout d'abord de différencier ce qui relève de la prédiction, du diagnostic précoce ou du marqueur intermédiaire.

Un outil de diagnostic précoce est un biomarqueur moins invasif et/ou plus précoce d'un événement qui est en train de survenir. Il doit être validé par sa comparaison avec l'étalon diagnostique. Il peut s'agir de tests plus ou moins complexes, allant d'un simple dosage à des données de transcriptomique, de protéomique, voire de métabonomique. Par exemple, un test urinaire pour faire un diagnostic de rejet n'est qu'un outil de détection et non de prédiction de l'événement.

Les tests les plus souvent utilisés actuellement pour mesurer l'effet d'un médicament sont les marqueurs intermédiaires pharmacologiques, fondés sur la pharmacocinétique, c'est-à-dire sur la relation entre des concentrations et des effets, ou, éventuellement, la pharmacodynamie : dans ce dernier cas, un lien statistique permet de définir une zone thérapeutique.

Les vrais tests prédictifs sont ceux qui peuvent être réalisés à tout moment, avant ou après la transplantation. Ne répondent à cette définition que les tests génétiques réalisés sur l'ADN génomique, qui reste identique, à l'exception de rares mutations somatiques.

Il faut tout de suite insister sur le fait que l'un des travers importants des études disponibles dans le domaine de la transplantation est le faible effectif, qui rend les conclusions sujettes à caution, d'autant plus qu'il n'y a que rarement des cohortes de validation.

Polymorphismes génétiques et efficacité thérapeutique

Une première approche consiste à corréliser des polymorphismes à des paramètres d'efficacité thérapeutique. Même si la définition de celle-ci dépend de nombreux critères différents, nous n'analyserons dans cet article que le risque de survenue d'une récurrence de la pathologie initiale et celui de rejet aigu.

Polymorphismes génétiques et risque de récurrence de la néphropathie initiale

La récurrence de la néphropathie initiale est reconnue actuellement comme une des premières causes de perte du greffon. De plus, un nombre croissant de maladies rénales sont reconnues comme ayant une susceptibilité génétique. L'approche exhaustive de tous les cas possibles dépasse le cadre de cette revue générale, mais 2 exemples donnent une bonne idée de l'apport possible de la génétique dans ce cadre.

* Service de néphrologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Hyalinose segmentaire et focale

La hyalinose segmentaire et focale est bien connue pour le risque de récurrence qui lui est associé après transplantation. Cette complication est fréquente, puisqu'elle est rapportée chez environ 30 % des patients avec, dans les séries historiques, un risque de 50 % de perte précoce du greffon en relation avec cette récurrence. Cependant, des alternatives thérapeutiques ont été récemment proposées, qui permettent une amélioration de ce pronostic. Le diagnostic précoce et, plus encore, la définition du risque avant même la transplantation permettent l'instauration rapide de ces traitements, améliorant ainsi le pronostic.

Depuis une dizaine d'années, des mutations d'un certain nombre de gènes ont été décrites dans des formes familiales, mais aussi dans des formes sporadiques. Parmi les mutations décrites, celle touchant le gène NPHS2 a été l'une des premières. Le gène NPHS2 (OMIM 604766) code pour une protéine de la membrane du podocyte, la podocine. Des études initiales ont montré que la présence de cette mutation est associée à un moindre risque de survenue d'une récurrence, ainsi que de la perte de greffon. Une étude récente a ainsi repris les données cliniques relatives à 83 transplantés rénaux pédiatriques en Europe pour lesquels l'information était disponible. Les auteurs montrent qu'aucun patient avec une mutation homozygote n'a présenté de récurrence ni, bien sûr, de perte de greffon en relation avec une récurrence. Les auteurs précisent également leur vision en ce qui concerne les potentiels donneurs vivants de ces patients. Dans leur expérience, ils proposent une évaluation génétique du donneur si le receveur présente une mutation. Compte tenu des connaissances actuelles, il est possible d'accepter des reins provenant de donneurs hétérozygotes – à l'exception du polymorphisme R229Q, pour lequel des questions se posent encore. On voit donc comment, pour une pathologie spécifique, les informations génétiques du receveur (et éventuellement d'un donneur vivant) peuvent influencer le risque, et donc la prise en charge initiale du receveur d'une transplantation rénale.

Syndrome hémolytique et urémique atypique

Cette approche est encore plus nette pour les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques (SHUa) et les mutations/polymorphismes des protéines régulatrices du complément. Après une transplantation, la récurrence d'un SHUa peut être observée. Depuis quelques années, les connaissances ont fait d'énormes progrès pour mieux comprendre la pathogénie des SHUa, avec

plus de 60 % des patients présentant des mutations des facteurs de régulation des voies du complément. Ces mutations influent sur le risque de récurrence, puisqu'on estime que ce risque est d'environ 15 à 20 % chez les patients ayant des mutations dans le gène qui code pour la *Membrane Cofactor Protein* (MCP), contre 50 à 100 % pour les mutations de gènes codant pour les facteurs régulateurs circulants du complément. Pendant longtemps, en raison des risques de récurrence, la transplantation rénale isolée a été considérée comme contre-indiquée chez ces patients, avec des tentatives de transplantation combinée hépatorénale. Cependant, ce type de greffe s'associe à une morbi-mortalité non négligeable. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5, l'éculizumab, a profondément changé l'approche et le pronostic. L'apport du diagnostic génétique en cas de SHUa permet donc une modification importante de l'approche thérapeutique et du pronostic.

Polymorphismes génétiques et risque de rejet aigu

Le principal facteur de risque génétique pour le rejet aigu est, bien sûr, l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur. Cette donnée intervient déjà pour l'individualisation des traitements, puisqu'un patient sans incompatibilité a un risque diminué de rejet et reçoit souvent un traitement allégé.

En ce qui concerne le rejet aigu cellulaire, beaucoup de polymorphismes ont été explorés pour mieux individualiser le risque. Les résultats des études de polymorphismes de cytokines sont controversés, avec des associations positives, avec même une dose-dépendance, mais avec aussi plusieurs résultats négatifs. Parmi les polymorphismes les plus souvent retenus, on peut citer le rôle de ceux du TNF α (SNP en position –308 [–308G/A]) et de l'IL-10. La présence du polymorphisme –592A de l'IL-10 augmente d'un facteur 4 le risque de rejet aigu. Les études ont même été conduites pour explorer un effet combiné de ces 2 polymorphismes : la combinaison de l'allèle TNF α –308G et de l'IL-10 –1082G présente une augmentation significative du risque de rejet aigu. La détermination d'un risque plus ou moins élevé pourrait modifier le choix du traitement. Cependant, comme nous l'avons déjà rappelé, il n'existe que peu de données de validation solides.

Une autre approche pour comprendre l'efficacité du traitement consiste à étudier le rôle des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme ou les polymorphismes de ses cibles.

Dans le cas du mycophénolate mofétil, ces 2 approches ont été étudiées. En ce qui concerne les enzymes

Dossier thématique

du métabolisme, une étude à grande échelle a été publiée. Les auteurs ont génotypé 338 patients transplantés rénaux pour les polymorphismes de l'UGT1A8, de l'UGT1A9, de l'UGT2B7 et de MRP2. Pour les patients chez qui le traitement n'était pas adapté aux données de la pharmacocinétique, il existait un lien entre les polymorphismes UGT1A9-275T > A et/ou -2152C > T et le risque de survenue d'un rejet aigu.

En ce qui concerne la détermination de l'importance de la modification génétique de la cible de la molécule, une étude récente a analysé si les variantes du gène IMPDH2, qui est la cible du MPA dans les lymphocytes activés, pouvaient conduire à des changements dans l'activité IMPDH et à des différences de réactivité au traitement par l'acide mycophénolique. La présence du polymorphisme rs11706052 réduit l'effet antiprolifératif du MPA sur les lymphocytes de 50 % environ par rapport à la forme sauvage de l'IMPDH2 à des concentrations thérapeutiques pertinentes de 10 mmol/l et de 25 mmol/l. Cette conclusion reste à confirmer en clinique.

Polymorphismes génétiques et effets indésirables

Polymorphismes génétiques et risque hématologique

Il a été démontré que la toxicité de l'azathioprine ou de la mercaptopurine est plus fréquente chez les patients génétiquement thiopurine méthyltransférase (TPMT). Les variations de l'activité de la TPMT sont attribuées à des polymorphismes génétiques dans le gène TPMT. TPMT*3A est la variante la plus commune allèle responsable de l'activité de la TPMT faible chez les Caucasiens. L'accumulation cellulaire de la 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) est inversement proportionnelle à l'activité de la TPMT. L'utilisation de doses standard de thiopurine en cas de déficit complet pourrait être fatale. Il est également prouvé que l'efficacité est réduite chez les patients avec des niveaux très élevés de l'activité de la TPMT en raison de la métabolisation rapide du médicament. Par ailleurs, il a été rapporté que les patients avec une activité de la TPMT élevée encourent un risque plus important d'hépatotoxicité liée à l'azathioprine.

Polymorphismes génétiques et risque de néphrotoxicité

Une des complications importantes de l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine est la survenue d'une néphrotoxicité.

Le métabolisme et le transport des inhibiteurs de la calcineurine dépendent des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP3A5) – exprimés dans le foie et l'intestin, où est assuré l'essentiel du métabolisme, et dans les cellules tubulaires rénales pour CYP3A5 – et de la P-glycoprotéine (P-gp), codée par le gène ABCB1. Celle-ci, protéine transmembranaire de transport exprimée au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales, notamment des cellules tubulaires proximales rénales, assure le transport des inhibiteurs de la calcineurine hors de la cellule tubulaire, participant aux mécanismes de détoxification cellulaire.

Il existe des polymorphismes génétiques des enzymes CYP3A et du gène ABCB1, ce qui induit une variabilité d'expression et d'activité de ces molécules. Les polymorphismes génétiques des enzymes CYP3A influencent la pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine, participant à leur grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle. L'exposition systémique aux inhibiteurs de la calcineurine et donc la pharmacocinétique de ces molécules influencent leur néphrotoxicité. Cependant, les données pharmacocinétiques, dépendantes du métabolisme systémique des immunosuppresseurs, ne sont pas les seuls facteurs en cause dans la susceptibilité individuelle à la toxicité rénale de ces molécules. Cela suggère également le rôle de l'accumulation locale intracellulaire des inhibiteurs de la calcineurine, liée à l'expression de la protéine de transport P-gp. L'association entre la présence d'un polymorphisme génétique du gène ABCB1 (ABCB1 3435C > T) dans le génome du donneur et un risque élevé de néphrotoxicité à la ciclosporine a été mise en évidence chez des transplantés rénaux.

Polymorphismes génétiques et risque infectieux

Pour les complications infectieuses, il est possible de noter que la présence de l'allèle C du gène IL-12p40 est un facteur de risque indépendant de survenue d'une infection par le cytomégalovirus (CMV). On peut proposer une stratégie d'immunosuppression et/ou de prévention de l'infection différente en fonction de ce polymorphisme. Dans le cadre d'une étude portant sur 469 receveurs d'une transplantation rénale, une analyse a démontré que la présence d'un allèle C était un facteur de risque indépendant de présenter une infection à CMV pour les patients séropositifs avant la greffe et qui ne recevaient pas de prophylaxie anti-CMV. Il est donc théoriquement possible de proposer une stratégie thérapeutique ciblée selon ce polymorphisme.

Polymorphismes génétiques et risque de diabète de novo après transplantation

Le diabète de novo après transplantation (*New Onset Diabetes After Transplantation* [NODAT]) est une complication sérieuse et fréquente chez les receveurs d'une transplantation rénale. Son incidence a été estimée à environ 15 % dans les 6 premiers mois suivant la transplantation chez des patients recevant un traitement par inhibiteur de la calcineurine. Les facteurs de risque sont à la fois démographiques (âge, sexe, ethnie), liés au traitement (utilisation de stéroïdes ou de tacrolimus), et autres (statut de l'hépatite C, etc.). Plus récemment, il a été montré, dans la population générale, lors d'études d'associations, que plusieurs gènes prédictifs de la survenue d'un diabète de type 2 pouvaient être identifiés. Un de ces gènes récemment identifiés, le *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2), est exprimé dans les cellules pancréatiques. Son rôle potentiel a été confirmé dans des études pangénomiques (GWAS), et il est même considéré comme le locus le plus significatif. Dans une population de 1 076 receveurs d'une transplantation rénale, une étude rétrospective a montré que le polymorphisme rs7903146 de TCF7L2 est un facteur de risque majeur et indépendant.

Même si cela n'a pas été démontré de façon prospective, il est théoriquement possible de proposer un algorithme prenant en compte les différents facteurs de risque, en particulier génétiques, pour choisir le traitement par inhibiteur de la calcineurine et éviter par exemple le tacrolimus chez les patients les plus à risque de présenter cette complication.

Polymorphismes génétiques et choix de la dose

L'apport de la génétique pour le choix de la dose des traitements immunosuppresseurs a été largement exploré ces dernières années, les données étant parmi les plus faciles à obtenir. La première étape consiste à déterminer les enzymes et les transporteurs clés du métabolisme des molécules considérées. À l'exception des inhibiteurs de l'IMPDH, que nous n'évoquons pas ici, puisque les résultats sont contradictoires, les principales molécules font toutes appel aux mêmes transporteurs (principalement la P-gp codée par le gène ABCB-1) et aux mêmes enzymes (principalement le cytochrome P450). Il s'agit de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus et de l'évérolimus. Le moyen le plus souvent utilisé dans les études rétrospectives est la corrélation entre un polymorphisme et la concentration résiduelle rapportée à la dose (C0/dose), qui explore

la dose quotidienne nécessaire à l'obtention d'une C0 dans la zone thérapeutique souhaitée pour tous ces traitements qui présentent un index thérapeutique étroit. Les résultats avec les polymorphismes du gène ABCB-1 montrent que, s'il existe une association, celle-ci n'est pas majeure. En revanche, l'intérêt s'est porté sur le polymorphisme des gènes de la sous-famille CYP3A. Les activités du CYP3A chez l'homme reflètent l'expression hétérogène d'au moins 2 isoformes de cette sous-famille, les CYP3A4 et CYP3A5, dont les gènes sont situés de façon adjacente sur le chromosome 7q21. En ce qui concerne le gène CYP3A4, plus de 20 SNP ont été décrits. Il est admis que le CYP3A5 est le plus important pour le métabolisme du tacrolimus. Seuls les individus avec au moins 1 allèle CYP3A5*1 (A à la position 6986) produisent des hauts niveaux d'ARNm et expriment la protéine CYP3A5, qui représente alors au moins 50 % du contenu total en CYP3A. Les porteurs de l'allèle CYP3A5*3 (G en position 6986) ont une variabilité de séquence dans l'intron 3 qui crée un site d'épissage, et ils codent pour un ARNm tronqué avec un codon stop prématuré qui va former une protéine inactive. Les porteurs homozygotes de l'allèle *1/*1 ont donc une activité forte de l'enzyme, les porteurs hétérozygotes de l'allèle *3 (c'est-à-dire *1/*3) ont une activité intermédiaire, et les porteurs homozygotes de l'allèle *3/*3 ont une activité faible.

La ciclosporine possède un métabolisme complexe qui n'est que partiellement expliqué par les polymorphismes des gènes précédemment cités.

Les premiers résultats concernant l'évérolimus ne sont pas en faveur d'un rôle majeur de ces polymorphismes. En ce qui concerne le sirolimus, il existe une association entre le ratio C0/dose et la présence de l'allèle CYP3A5*1. Une diminution du ratio C0/dose du sirolimus est observée chez les patients exprimant le CYP3A5 (les porteurs de l'allèle CYP3A5*1) en comparaison des sujets homozygotes CYP3A5*3/*3, c'est-à-dire de ceux qui n'expriment pas le CYP3A5. Cela suggère que les sujets qui n'expriment pas le CYP3A5 ont besoin d'une dose quotidienne de sirolimus plus faible pour atteindre la concentration sanguine adéquate. Ces résultats ont été retrouvés en utilisant une modélisation bayésienne évaluant la corrélation entre l'aire sous la courbe (ASC) et la dose : la présence d'un allèle CYP3A5*1 influence significativement la clairance apparente ainsi calculée. La démonstration la plus complète à l'heure actuelle est celle obtenue avec le tacrolimus. La principale enzyme impliquée dans le métabolisme de cette molécule est la sous-famille 3A du cytochrome P450. Nous avons montré qu'il existe une association entre les besoins en tacrolimus et ce polymorphisme.

Dossier thématique

Les patients avec un génotype *CYP3A5*1/*1* ont un haut niveau de métabolisme intestinal et hépatique, et la dose quotidienne nécessaire pour obtenir des taux résiduels de tacrolimus adéquats est plus élevée. La présence d'un allèle **1* est associée à la survenue plus précoce des épisodes de rejet après transplantation en raison de concentrations inadéquates dans le contexte d'un traitement initial sans induction biologique. La plus grande fréquence de cet allèle dans la population noire pourrait expliquer en partie les moins bons résultats observés après transplantation rénale dans cette population. En utilisant le génotypage de patients inscrits sur liste d'attente, pour lesquels une pharmacocinétique complète de tacrolimus avait été réalisée, des posologies initiales adaptées au génotype ont été déterminées. Elles seraient de 0,30 mg/kg/j pour les patients exprimant le *CYP3A5* (allèle **1*) et de 0,15 mg/kg/j pour les patients ne l'exprimant pas (**3/*3*). Nous avons récemment mené une étude prospective pour évaluer la pertinence pharmacocinétique et clinique du génotypage avant la greffe et l'adaptation de la dose initiale quotidienne de tacrolimus. Dans cette étude, 280 receveurs d'une transplantation rénale ont été randomisés pour se voir administrer soit le tacrolimus en fonction du génotype *CYP3A5* ($n = 140$), soit la dose habituelle ($n = 140$). Dans le groupe recevant la dose adaptée, une proportion plus élevée de patients étaient dans les concentrations résiduelles cibles 3 jours après l'introduction du tacrolimus. De plus, ces patients ont nécessité moins de changements de la dose que ceux du groupe contrôle. Plus de 75 % des patients atteignaient plus rapidement les concentrations résiduelles cibles que ceux du groupe contrôle. En revanche, les données cliniques ont été similaires dans les 2 groupes, possiblement en raison des caractéristiques des patients (faible risque immunologique) et du traitement immunosuppresseur (induction biologique). En outre, par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs, il existe aussi une association entre les polymorphismes du gène *ABCB-1* et les doses nécessaires de tacrolimus, même si cette association n'était surtout importante qu'après une analyse en haplotype. Elle est également moins forte que celle observée avec le *CYP3A5* lors d'une étude multigénétique.

Conclusion

La transplantation a été depuis ses débuts pionnière dans le domaine de l'exploitation de la génétique, puisque c'est à travers cette discipline qu'a été définie l'importance de la diversité par le biais des incompatibilités HLA. Nous avons rappelé ici les principales utilisations de ces biomarqueurs génétiques pour la prédiction des effets des traitements. Il convient cependant d'insister dans cette conclusion sur les limites actuelles de son application plus large dans le domaine de la transplantation.

En effet, durant la dernière décennie, des milliers de génotypes ont été associés à des traits complexes. Même si nous avons décrit les plus probants, ces efforts n'ont souvent donné que des résultats décevants en termes de compréhension de la base biologique des maladies, et de prise en charge des patients. Les faiblesses méthodologiques qui constituent la principale limite de la plupart de ces études ont été largement discutées. Les principales critiques formulées sont que ces études sont généralement de petite taille, de puissance insuffisante, et rétrospectives. De nombreuses études ne considèrent que les associations univariées et ne peuvent donc pas s'affranchir des variables confondantes. Elles ont aussi souvent des critères de jugement mal définis et une période de suivi trop courte. Enfin, elles ne tiennent la plupart du temps pas compte des éventuels déséquilibres de liaison.

À ce jour, toutes les études réalisées dans le domaine de la transplantation rénale ont été fondées sur des approches a priori. Une nouvelle génération d'approches pour comprendre la relation entre des variations de gène et des traits complexes en matière de transplantation rénale reste à trouver.

Ces approches doivent être coopératives pour générer l'hypothèse originale physiopathologique et s'appuyer sur des outils génomiques de pointe, y compris sur les études pangénomiques (*Genome Wide Association [GWAS]*) et des technologies de séquençage du génome entier. Une telle entreprise ne pourra être couronnée de succès que grâce à la création de consortiums internationaux associant les cliniciens à des partenaires industriels et universitaires impliqués dans la médecine de transplantation. ■

Pour en savoir plus...

- Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, Thervet E. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8:835-49.
- Anglicheau D, Pallet N, Rabant M et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006;70:1019-25.
- Black AJ, McLeod HL, Capell HA et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129(9):716-8.
- Canaud G, Zuber J, Sberro R et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009;9(5):1081-6.
- Coto E, Tavira B. Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:S62-7.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
- Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2459-67.
- Goldfarb-Rumyantzev AS, Naiman N. Genetic predictors of acute renal transplant rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1039-47.
- Grinyó J, Vanrenterghem Y, Nashan B et al. Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:879-91.
- Hauser I, Schaeffeler E, Gauer S et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1501-11.
- Junggraithmayr TC, Hofer K, Cochat P et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:579-85.
- McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus -- implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002;3:89-98.
- Metalidis C, Lerut E, Naesens M, Kuypers DR. Expression of CYP3A5 and P-glycoprotein in renal allografts with histological signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplantation* 2011;91:1098-102.
- Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010;11:31-46.
- Pallet N, Thervet E. The genetics of kidney transplantation. *Hum Genet* 2011; Epub ahead of print.
- Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1214-21.
- Soria-Royer C, Legendre C, Mircheva J, Premel S, Beaune P, Kreis H. Thiopurine-methyl-transferase activity to assess azathioprine myelotoxicity in renal transplant recipients. *Lancet* 1993;341:1593-4.
- Thervet E, Lorient MA, Barbier S et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:721-6.
- Van Schaik RH, Van Agteren M, De Fijter JW et al. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(3):319-27.
- Winnicki W, Weigel G, Sunder-Plassmann G et al. An inosine 5'-monophosphate dehydrogenase 2 single-nucleotide polymorphism impairs the effect of mycophenolic acid. *Pharmacogenomics J* 2010;10(1):70-6.
- Woillard JB, Rerolle JP, Picard N et al. Donor P-gp polymorphisms strongly influence renal function and graft loss in a cohort of renal transplant recipients on cyclosporine therapy in a long-term follow-up. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:95-100.
- Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(1):23-35.

UN PEU PLUS...



...PRÈS DE VOUS



La Lettre de l'Hépatogastroentérologue



La Lettre du Pneumologue



La Lettre du Cardiologue



NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ