



Suivi Thérapeutique et Pharmacologique des immunosuppresseurs : Généralités et focus sur le Tacrolimus.

Valérie Furlan,

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie CHU Bicêtre-GHU Paris Saclay AP-HP

Absence conflits d'intérêt

Immunosuppresseurs et STP

Inhibiteurs de la calcineurine

Tacrolimus +++

(Prograf®, Adoport®, Advagraf®, Conferoport®, Envarsus®, Modigraf®)

Ciclosporine

(Néoral®, Sandimmun®)

Inhibiteurs de la mTOR

Évérolimus ++

(Certican®, Afinitor®)

Sirolimus

(Rapamune®)

Inhibiteur de la synthèse des bases puriques

Acide mycophénolique** ++

(Cellcept®, Myfortic®)

*Matrices biologiques : * sang total (tubes EDTA) / ** plasma*

Qu'est ce que le STP (Suivi thérapeutique Pharmacologique) ?

Mesure et l'interprétation des concentrations sanguines/plasmatiques des médicaments, afin **d'ajuster leur posologie** pour en optimiser l'efficacité thérapeutique en minimisant le risque d'effets indésirables

Immunosuppresseurs

Risques

concentrations faibles
rejet du greffon

concentrations élevées
effets indésirables
concentration-dépendants

→ **TACROLIMUS** : néphrotoxicité,
neurotoxicité, hyperglycémie..

Médicaments candidats au STP ?

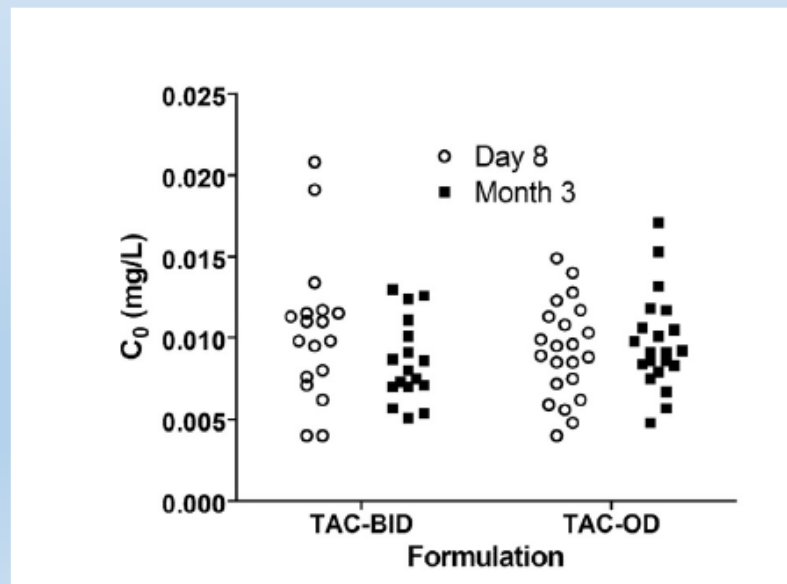
Médicaments : effet quantifiable par mesure clinique ou biologique : **NON**

Médicaments à marges thérapeutiques étroites : **OUI**

Médicaments avec forte variabilité inter-individuelle (et intra-individuelle) des concentrations : **OUI**

Variabilité inter-individuelle

Transplantation rénale (n=40), C₀ tacrolimus (Prograf® et Advagraf®)

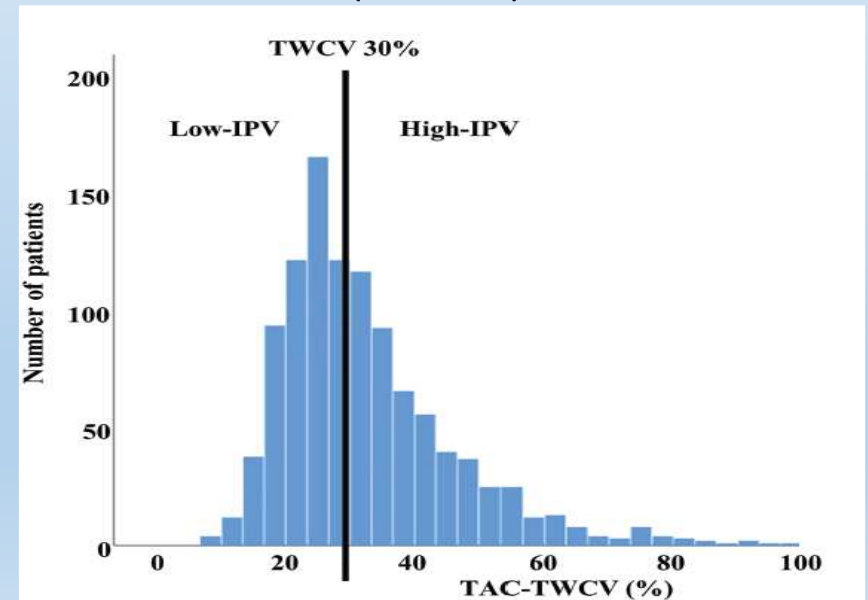


Marquet P et al, Pharmacological Research, 2018

Tacrolimus

Variabilité intra-individuelle

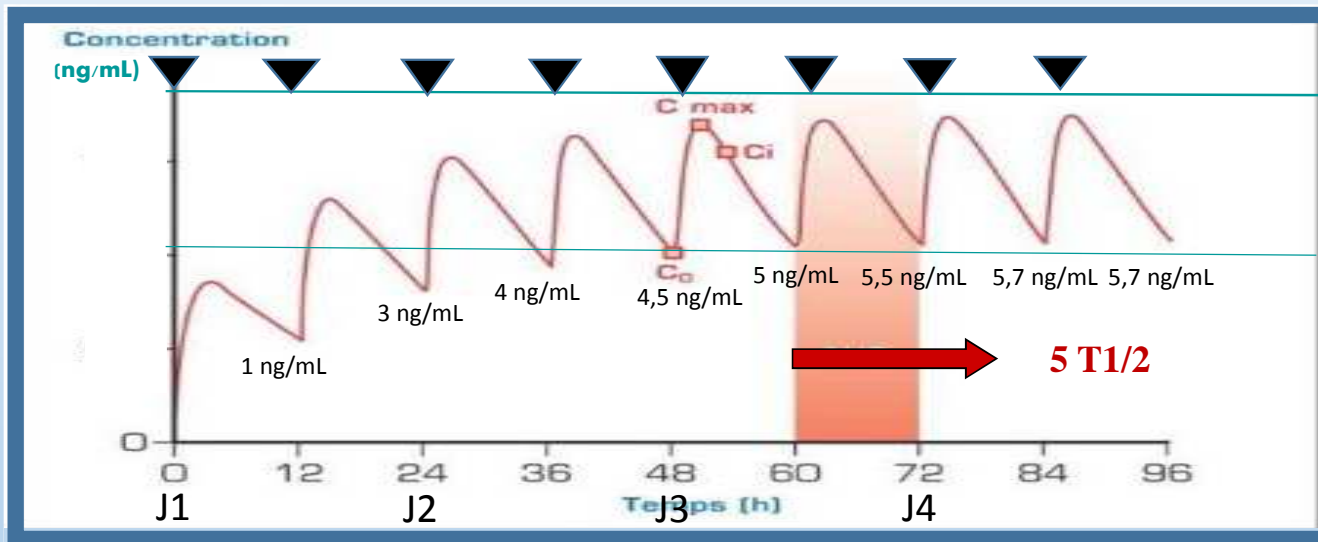
Transplantation rénale (n=1000), C₀ Tacrolimus (J1 à 1 an)



Park Y et al, Fontiers in immunology, 2022

Prélèvement : quoi ? Quand ?

C0 (Résiduelle = avant prise du Médicament) et à l'équilibre des concentrations (après au moins 4/5 demi-vies)



Tacrolimus
Zone thérapeutique
(5-15 ng/mL)

Tacrolimus : dose administrée : 1mgx2/jour

Marges Thérapeutiques sont définies pour des CO à l'équilibre des concentrations après initiation du traitement ou changement de dose

Etats d'équilibre des IS		
	T _{1/2} *	4 T ₂ = 94% plateau
Tacrolimus	12-16h	2-3j
Ciclosporine	12-13h	2j
Évérolimus	20-24h	4j
Sirolimus	60h	10j
Mycophénolate	17-20h	3-4j
*T _{1/2} = demi-vie		

Dosage des IS

Méthodes de Dosages

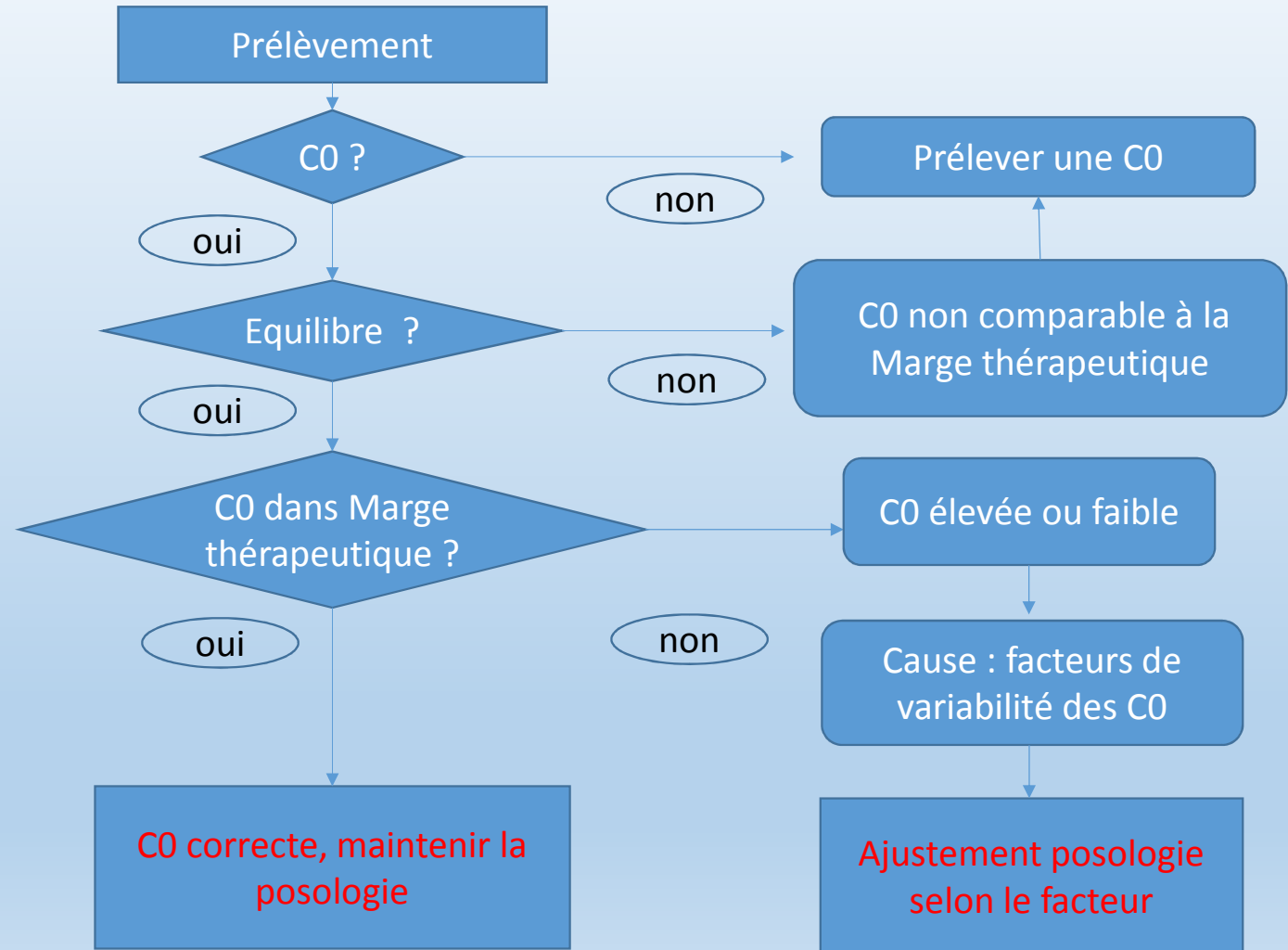
Immunologiques ou Chromatographiques (CLHP+, **LCMSMS+++**)

	Immunodosages	Chromatographie
		LC-MS/MS
Spécificité	Dépend de l'anticorps et du taux de réaction croisées (+)	+++
Analyte	1 analyte/échantillon	Plusieurs analytes/échantillon
Rapidité	1 molécule par technique	Plusieurs molécules en simultané Tacrolimus, ciclosporine, everolimus, sirolimus
Nature des analytes	Dépendant des anticorps développés par le fournisseur	Développés à façon par le laboratoire de dosage sur la base de la structure chimique de l'analyte
Sensibilité	Variable en fonction des analytes Ex tacrolimus : 1,5 - 2ng/mL	< 1 pg/mL Ex tacrolimus : 0,5ng/mL
Coût	+++	+

STP des IS : validation biologique

Étapes de la validation biologique lors du STP des Médicaments

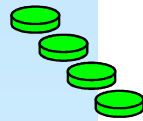
Prestation
Conseils



STP des IS

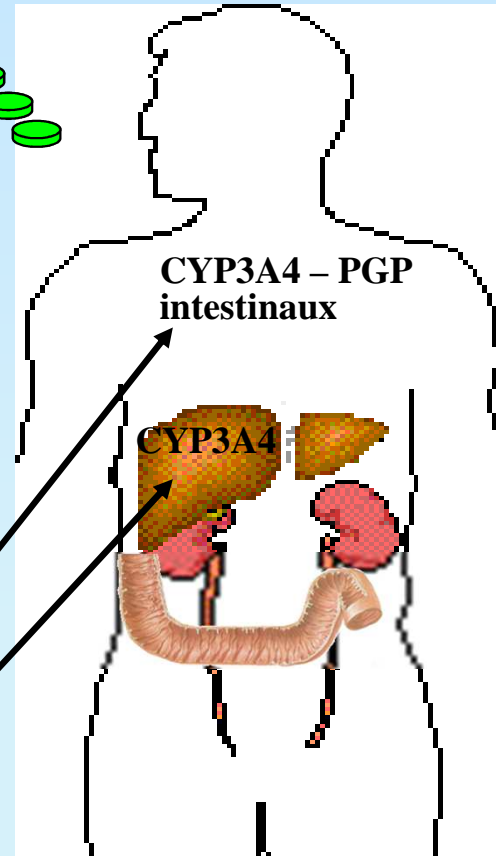
Facteurs de variabilité des concentrations

Posologie
Galénique



Environnement :
Alimentation
Polluants
Tabac

Intéactions
Médicamenteuses (IM)



Physiologie

Enfant
Personne âgée
Sexe
Grossesse
génétique

Pathologies

Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Pathologies gastriques

STP tacrolimus – IM – Mécanismes

STP tacrolimus

Ajout de l'inducteur : augmenter progressivement dose + C0 tts les 2 jours

Arrêt de l'inducteur: diminuer progressivement dose
Durée dosage C0 : 2 à 4 semaines

INDUCTION → CYP3A4+UGT1A9	INHIBITION → CYP3A4
<u>Mécanisme</u>	
↗ synthèse Enz	compétition ou fixation
<u>Délai d'apparition</u>	
maximal en 6-10j	immédiat
<u>Conséquences pharmacocinétiques</u>	
↘ concentrations	↗ concentrations
↗ métabolites	↘ métabolites
<u>Efficacité thérapeutique/toxicité</u>	
↘	↗
<u>Délai de disparition</u>	
lent et graduel	dep T1/2 ou lent
<u>Inducteurs</u>	<u>Inhibiteurs</u>
rifampicine, phénobarbital, carbamazépine.... nevirapine, efavirenz millepertuis	antifongiques imidazolés certains macrolides inhibiteurs calciques jus de pamplemousse...

STP tacrolimus

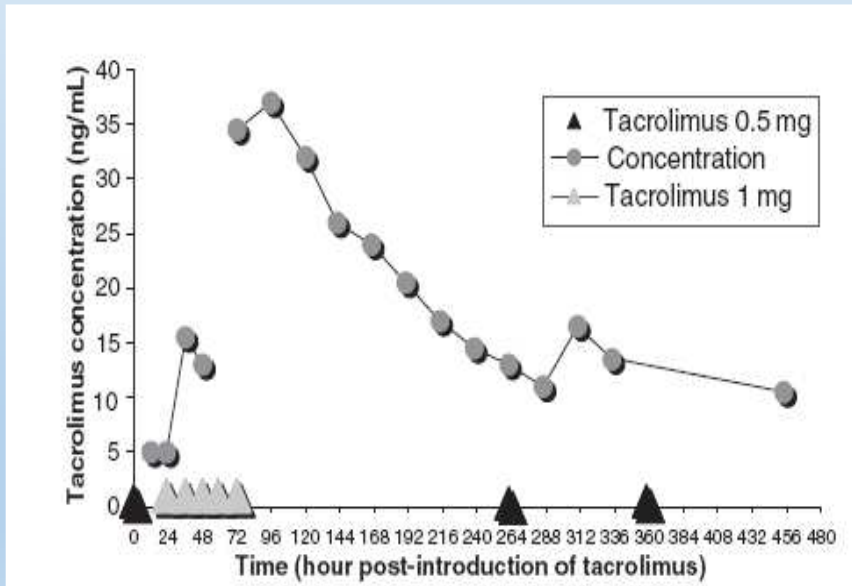
Ajout de l'inhibiteur J0 : diminuer Dose+ C0 à J1

Arrêt de l'inhibiteur: augmenter progressivement dose
Durée dosage C0 : dépend élimination de l'inhibiteur

STP tacrolimus – IM

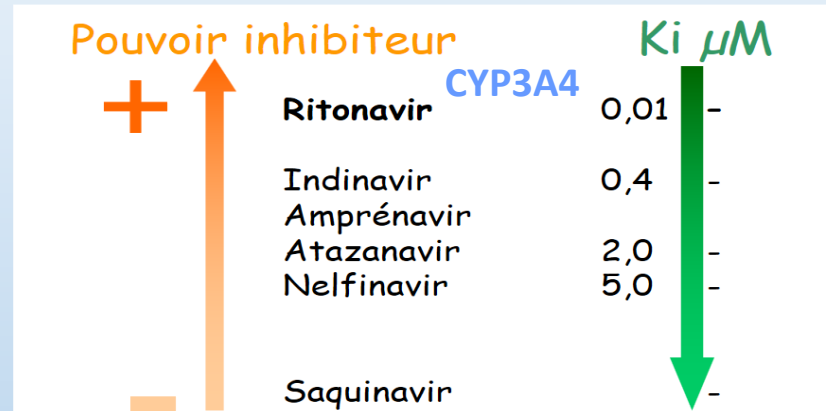
inhibiteurs CYP3A4 (ex. inhibiteurs de protéase)

Cas transplanté rénal HIV+
IAM Tacrolimus (Prograf®) et **ritonavir**/amprenavir



Stabilisation C0 tacrolimus 0,5mg / 4 jours

Barau et al, Fund. Clin. Pharmacol., 2008



Marika T et al, Basic & Clin Pharmacol Toxicol., 2006

Paxlovid® (Nimatrelvir/Ritonavir)

+ Tacrolimus, évérolimus, sirolimus, cislosporine

Association : avis spécialiste d'organe et pharmacologue

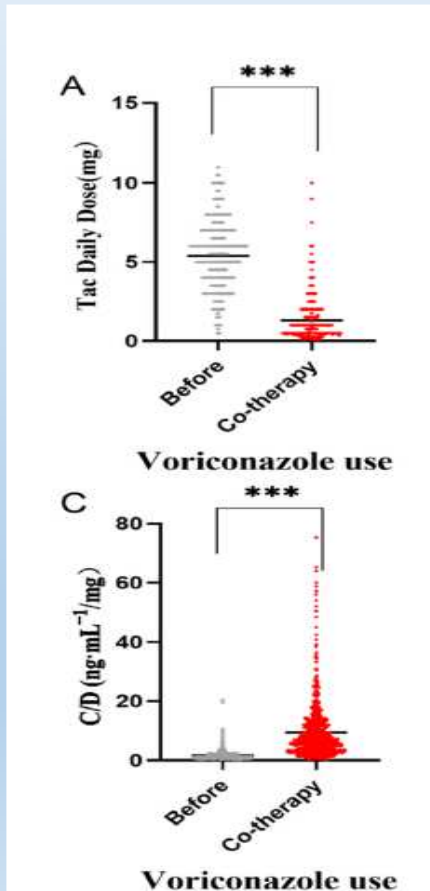
→ Adaptation posologie des IS et STP concentrations++

<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid> - nov2022

STP tacrolimus – IM

inhibiteurs CYP3A4 (ex antifongiques azolés)

N=70
Transplantés rénaux
STP tacrolimus avec
et sans voriconazole



Puissance inhibitrice :

Voriconazole et posaconazole++++

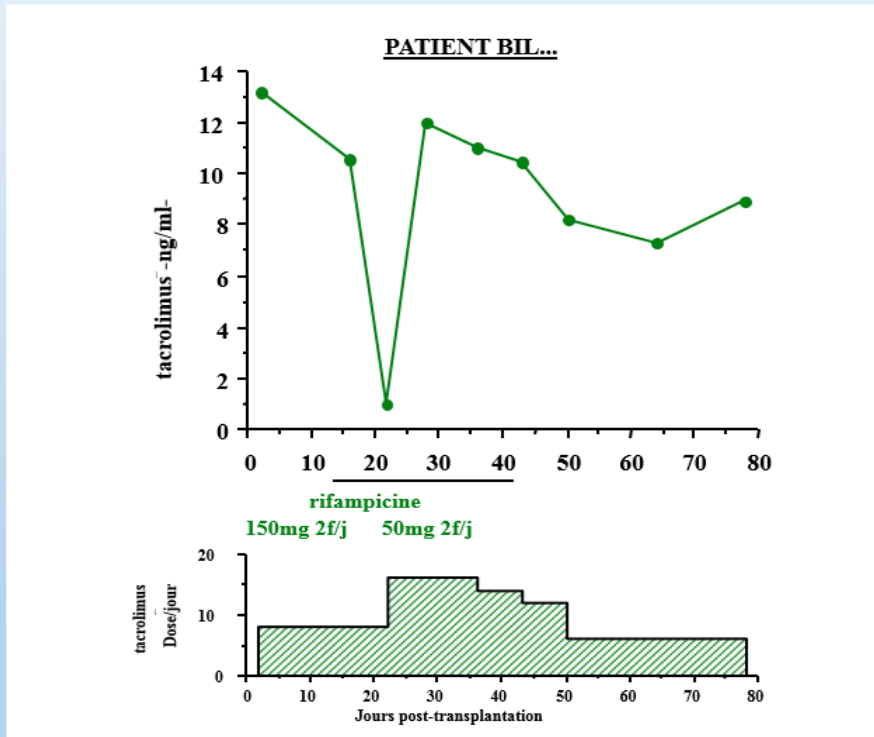
Itraconazole+++

Isavuconazole++

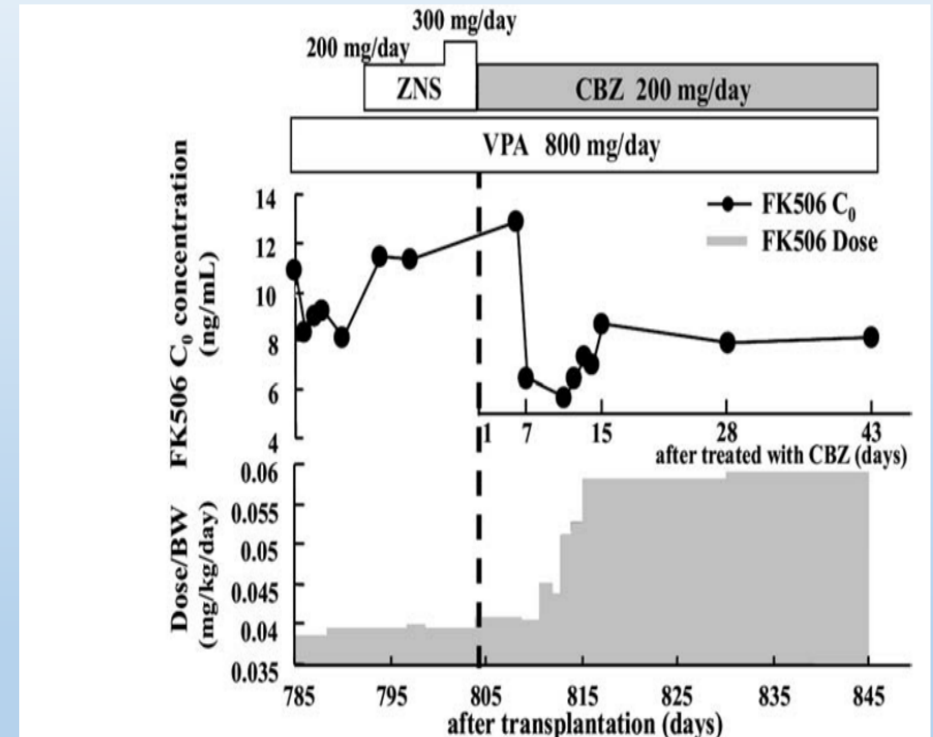
Fluconazole +

STP tacrolimus – IM

inducteurs CYP3A4 (ex rifampicine/carbamazépine)



Posologie tacrolimus x2 sous rifampicine



STP tacrolimus – maintenir l'efficacité :

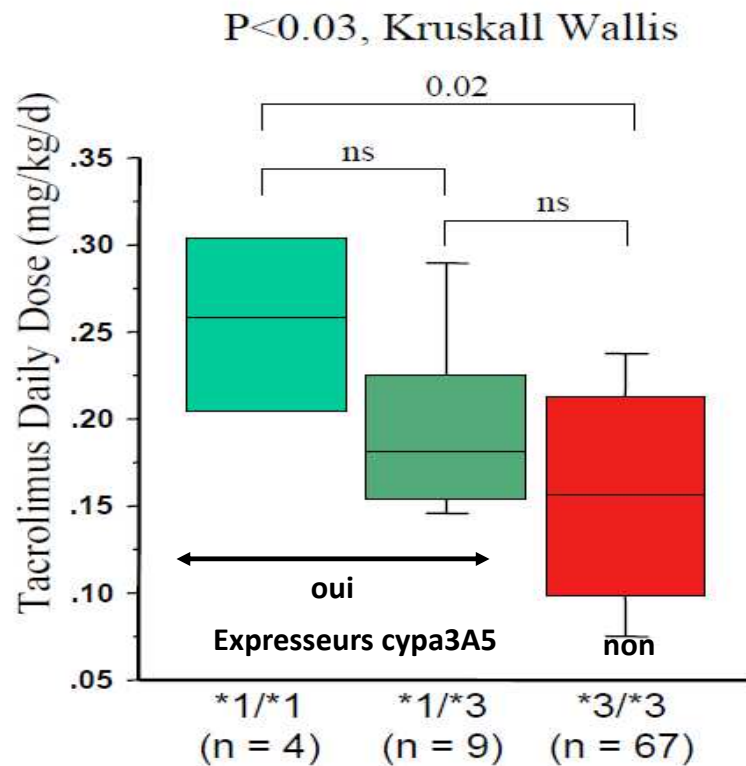
Posologie tacrolimus x1,5 sous carbamazépine

STP des IS

Facteurs de variabilité : tacrolimus et CYP3A5

Transplantation rénale n=80

Dose pour C0 dans la marge thérapeutique



Patients expresseurs du CYP3A5 :

Doses initiales de tacrolimus post-transplantation : 1,5 à 2 fois supérieures à celles des patients non expresseurs

STP des IS

Etats pathologiques

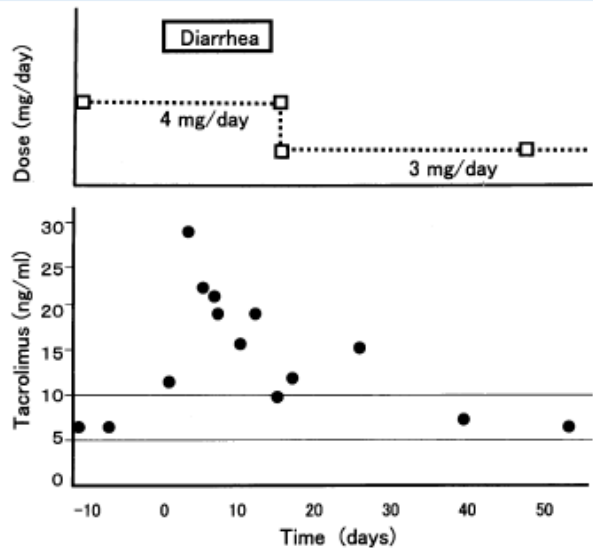
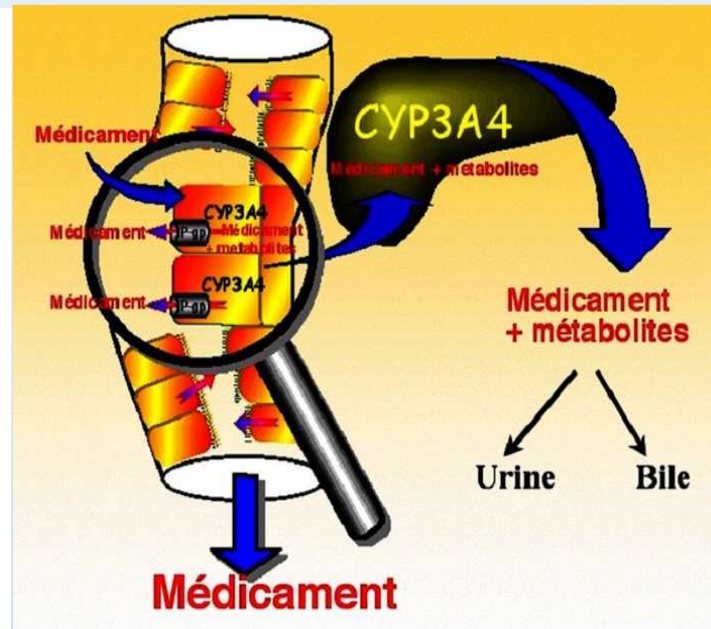


Fig 1. Doses and trough levels of tacrolimus during episodes of diarrhea.



Demi-vie élimination moyenne Tacrolimus Transplantés hépatiques

	Patients sans IHC*	Patients avec IHC*
T1/2 (h)	7-17h	30-40h

IHC : insuffisance hépatocellulaire

Statz et Tett, Clin pharmacokinet, 2004

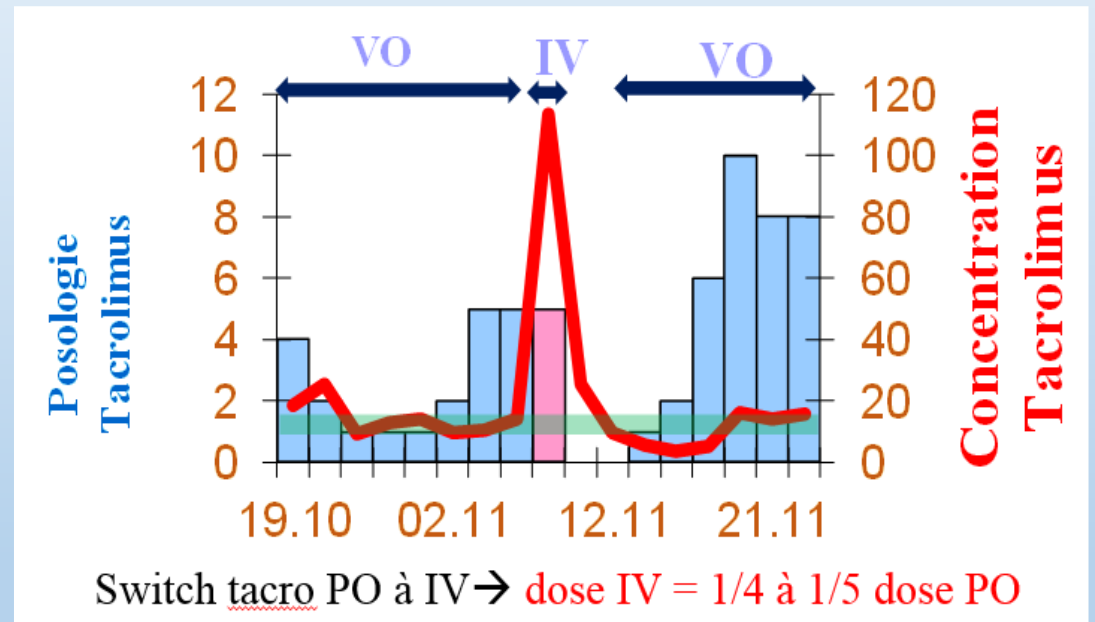
Inflammation niveau intestinal : les P-glycoprotéines dysfonctionnent
→ augmentation absorption du tacrolimus

STP des IS

Autre facteur de variabilité : GALENIQUE

- Formes galéniques :

switch Tacrolimus VO \longleftrightarrow IV
 $F^*=25\%$ $F^*=100\%$



\longrightarrow C0 à réaliser J+1 post-switch, puis à l'équilibre des concentrations

*F = biodisponibilité (proportion du tacrolimus dans le sang)

STP des IS, focus Tacrolimus - Conclusion

IS : médicaments à index thérapeutique étroit
Variabilité pharmacocinétique + cinétique complexe
→ **STP indispensable**

