

## Pharmacologie des immunosuppresseurs (en soins intensifs)

Florian Lemaitre

Service de Pharmacologie Biologique – Equipe IRSET DRIVE

CHU Rennes / Université Rennes 1 / INSERM

florian.lemaitre@chu-rennes.fr

9 janvier 2023



## OBJECTIFS du COURS

- A. Connaître les principes de traitements en prévention du rejet de greffe
- B. Connaître les principes de bases de la pharmacocinétique des médicaments immunosuppresseurs
- C. Connaître les particularités chez le patients de soins critique
- D. Savoir ajuster la posologie lors d'un changement de voie d'administration
- E. Anticiper le risque d'interactions médicamenteuses et savoir potentiellement ajuster le traitement dans ce cas

## QCM auto-évaluation 1

---

**Enoncé 1 : Le laboratoire de pharmacologie vous appelle pour vous signifier une diminution marquée des concentrations en tacrolimus chez l'un de vos patients**

**Q1 – Quelles sont les situations qui peuvent entraîner une telle diminution ?**

- A. Un syndrome inflammatoire
- B. Une interaction avec un antifongique azolé
- C. Une interaction alimentaire
- D. Une interaction avec un inhibiteur de la pompe à protons



## QCM auto-évaluation 2

---

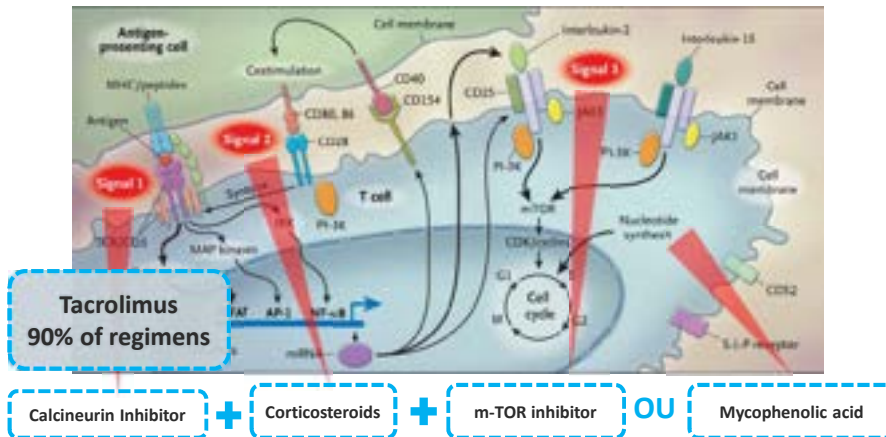
**Enoncé 2 : L'un de vos patients transplanté rénal traité par tacrolimus (5mg/j) est admis en réanimation. La voie d'administration doit être modifiée pour une administration intraveineuse.**

**Q2 – Comment adapter la posologie lors du passage en IV ?**

- A. 7,5 mg/j
- B. 5 mg/j
- C. 3 mg/j
- D. 2mg/j
- E. 1 mg/j

## Rappels sur les principes thérapeutiques

### ► Association immunosuppressive!



Halloran *et al.*, NEJM 2004

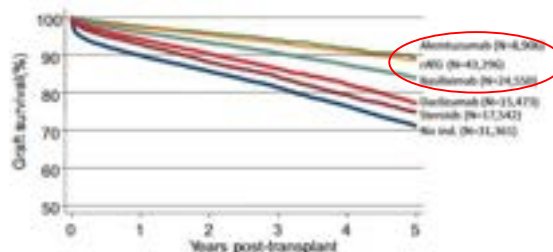
Option SIN

5

## Rappels sur les principes thérapeutiques

### ► Basiliximab ou Immunoglobulines anti-lymphocytaire

- Selon les équipes, type de patients, choix de l'agent idem
  - Rein US : 54% déplétant, 24% non déplétant
- Rein : Analyse base UNOS (112,902 Transplantations rénales)<sup>1</sup>



**Recommandation KDIGO : Induction recommandée (Grade 1A), par basiliximab (Grade 1B) ou r-ATG si fort risque immunologique (Grade 2B)**

<sup>1</sup>Cai J *et al.*, Transplantation 2011

Option SIN

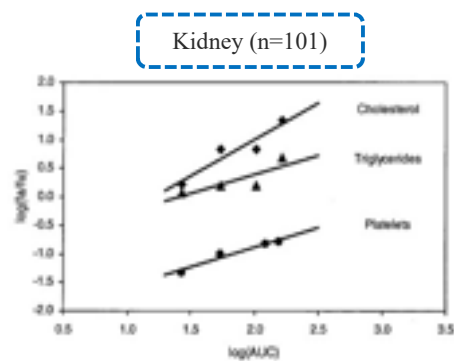
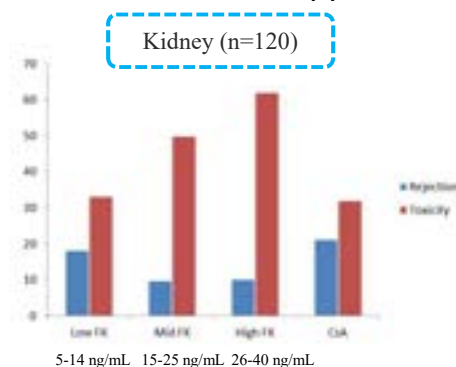
6

## Rappels sur les principes thérapeutiques

- ▶ Association immunosuppressive
- ▶ Traitement induction + entretien
- ▶ **Multithérapie = augmentation effet immunosuppresseur**
- ▶ **Effet immunosuppresseur important = minimisation exposition**
- ▶ **Minimisation exposition = sécurité d'utilisation patient**
- ▶ Traitement induction + entretien
- ▶ **Immunosuppression puissante = absence « quantification » (marqueur)**
- ▶ **Absence marqueur immunosuppression = absence maîtrise**
- ▶ **Absence maîtrise = complications (rejet, infections, cancer, iatrogénie)**

## Rappels sur les principes pharmacocinétiques

- ▶ Comment maîtriser le risque?
- ▶ Objectifs : « quantifier » l'immunosuppression et maîtriser la variabilité de l'effet immunosuppresseur

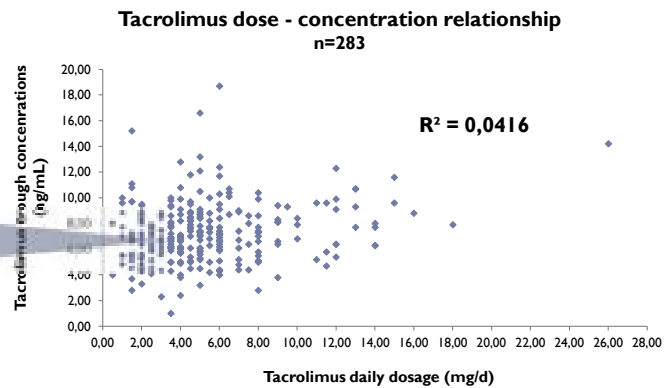


## Rappels sur les principes pharmacocinétiques

- ▶ Comme triser le risque?
- ▶ Variabilité ocinétique

$C_{\min} = 15 \text{ ng/mL}$

$C_{\min} = 3 \text{ ng/mL}$



Option SIN

9

## Rappels sur les principes pharmacocinétiques

- ▶ D'où vient cette variabilité ?
- ▶ Tacrolimus = TAC; Ciclosporine = CsA; Everolimus = Eve; Sirolimus = Sir; Acide mycophénolique = MPA
- ▶ Absorption faible et variable (6 à 50%), réduite par l'alimentation
- ▶ MPA : administré prodrogue (MMF, MPS)
- ▶ Distribution : tropisme érythrocytaire (immunophilines), dosage GR (sauf MPA, plasma)
- ▶ Métabolisme : hépatique intense (CYP3A5, CYP3A4) et UGT (MPA)
- ▶ MPA: Cycle entérohépatique
- ▶ Elimination biliaire sous forme de métabolites (sauf MPA urinaire)

Option SIN

10

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

### ▶ Cas clinique #1

- ▶ Votre patient transplanté doit recevoir sa première dose de tacrolimus, il pèse 80 kg, son bilan hépatique est normal et le génotype pré-thérapeutique effectué montre des gènes codant pour le cytochrome P450 doublement muté CYP3A5\*3/\*3. Quelle va être la posologie de départ?
- ▶ 4mg deux fois par jour
- ▶ 6mg deux fois par jour
- ▶ 8mg deux fois par jour
- ▶ 10mg deux fois par jour
- ▶ 12mg deux fois par jour

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

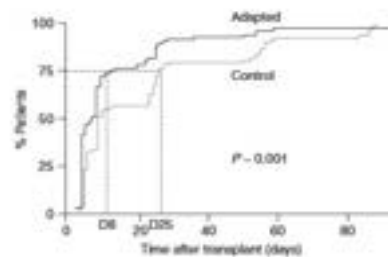
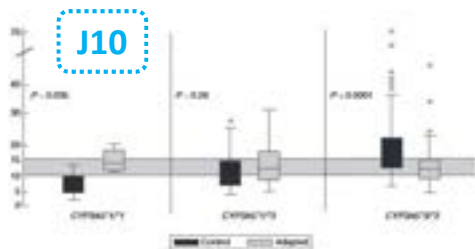
### ▶ Cas clinique #1

- ▶ Votre patient transplanté doit recevoir sa première dose de tacrolimus, il pèse 80 kg, son bilan hépatique est normal et le génotype pré-thérapeutique effectué montre des gènes codant pour le cytochrome P450 doublement muté CYP3A5\*3/\*3. Quelle va être la posologie de départ?
- ▶ 4mg deux fois par jour
- ▶ 6mg deux fois par jour
- ▶ 8mg deux fois par jour
- ▶ 10mg deux fois par jour
- ▶ 12mg deux fois par jour

## Traitement chez le patient en soins intensifs

### ▶ Cas clinique #1

- ▶ AMM Tacrolimus rein : 0,2 à 0,3 mg/kg/j en 2 prises



CYP3A5\*1\*1 (expresseurs) -> 0,3 mg/kg/j

CYP3A5\*1/\*3 (heterozygotes) -> 0,2 mg/kg/j

CYP3A5\*3/\*3 (non-expresseurs) -> 0,15 mg/kg/j

▶ 80% des caucasiens !

Thervet et al., Clin Pharmacol Ther 2010

Option SIN



13

## Traitement chez le patient en soins intensifs

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ M. G, transplanté rénal depuis 1 an, est admis en réanimation pour un SDRA sur infection à SARS-CoV-2. Son traitement habituel est constitué de tacrolimus 6 mg/j et d'acide mycophénolique 750 mg x 2/j. Ce dernier traitement est arrêté à l'arrivée du patient et de la dexaméthasone 6mg /j est introduite. Les médicaments sont administrés par la sonde avec l'alimentation entérale.
- ▶ Habituellement les concentrations de tacrolimus du patient sont équilibrées autour de 6 ng/mL.
- ▶ La mesure de concentration le matin suivant l'admission montre une concentration à 23 ng/mL.
- ▶ Quelle est la cause vraisemblable de cette surexposition?

Option SIN



14

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Quelle est la cause vraisemblable de cette surexposition?
- ▶ A. Une hypoalbuminémie
- ▶ B. Une interaction médicamenteuse avec la dexaméthasone
- ▶ C. Un syndrome inflammatoire
- ▶ D. L'arrêt de l'acide mycophénolique
- ▶ E. Un phénomène d'hyperclairance rénale

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

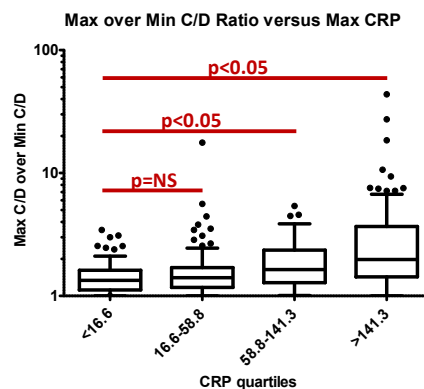
### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Quelle est la cause vraisemblable de cette surexposition?
- ▶ A. Une hypoalbuminémie
- ▶ B. Une interaction médicamenteuse avec la dexaméthasone
- ▶ C. Un syndrome inflammatoire
- ▶ D. L'arrêt de l'acide mycophénolique
- ▶ E. Un phénomène d'hyperclairance rénale

## Traitement chez le patient en soins intensifs

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ L'inflammation downrégule le métabolisme du tacrolimus



Lemaître *et al.*, IATDMCT Rev. 2011

Option SIN

17

## Traitement chez le patient en soins intensifs

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Le traitement par tacrolimus est suspendu pendant 24h puis repris à une posologie diminuée. Un traitement par esoméprazole est également débuté. Le syndrome inflammatoire (CRP = 207 mg/L au zénith) s'amende et la posologie de tacrolimus est progressivement réaugmentée mais pour maintenir les concentrations à 6 ng/mL, il est nécessaire d'augmenter la posologie au-delà de la posologie avant l'hospitalisation, jusqu'à 12 mg/j.
- ▶ Quel est à votre avis la (les) raison(s) expliquant cet ajustement posologique?

Option SIN

18

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Quel est à votre avis la (les) raison(s) expliquant cet ajustement posologique?
- ▶ A. Une interaction avec la dexaméthasone
- ▶ B. Une insuffisance rénale aiguë
- ▶ C. Une interaction avec l'inhibiteur de la pompe à protons
- ▶ D. Une diarrhée
- ▶ E. L'administration du médicament par sonde

## Traitement chez le patient en soins intensifs

---

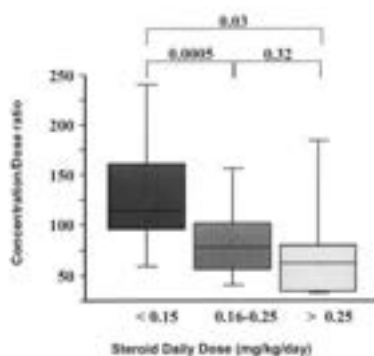
### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Quel est à votre avis la (les) raison(s) expliquant cet ajustement posologique?
- ▶ A. Une interaction avec la dexaméthasone
- ▶ B. Une insuffisance rénale aiguë
- ▶ C. Une interaction avec l'inhibiteur de la pompe à protons
- ▶ D. Une diarrhée
- ▶ E. L'administration du médicament par sonde

## Traitement chez le patient en soins intensifs

### ► Cas clinique #2

- Médicaments immunosuppresseurs à prendre jeun : administration avec l'alimentation entérale!



Pharmacokinetic Parameter	LCPT 5 mg Fed State	LCPT 5 mg Fasted State
	Geometric LS Mean (% Geometric CV)	Geometric LS Mean (% Geometric CV)
AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	45.4 (29.5)	94.4 (27.8)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	68.0 (31.5)	149.1 (29.1)
AUC <sub>0-4</sub> (ng·h/mL)	123.3 (42.3)	281.4 (39.9)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	136.5 (39.6)	303.6 (34.8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10.6 (33.3)	13.5 (30.2)

Anglicheau *et al.*, Nephrol Dial Transplant 2003

Alloway *et al.*, Ther Drug Monit 2020

Option SIN



21

## Ajustement de la posologie lors du changement de voie

### ► Cas clinique #2

- Finalement, après le réveil du patient et en raison d'effets indésirables, le patient est switché par ciclosporine (Néoral©) 50 mg x 2 *per os* par jour avec une cible de concentration à 70 ng/mL. L'acide mycophénolique est repris à 750 mg x 2/j par voie orale également. Devant des troubles de déglutition, il est décidé de passer temporairement à la voie parentérale pour les traitements immunosuppresseurs.
- Comment fait-il s'y prendre ?

Option SIN



22

## Ajustement de la posologie lors du changement de voie

---

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Switch orale – IV : Comment fait-il s'y prendre ?
- ▶ A. Ciclosporine 25mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ B. Ciclosporine 50mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ C. Ciclosporine 50mg x 2/j et acide mycophénolique 500 mg x 2/j
- ▶ D. Ciclosporine 75mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ E. Ciclosporine 100mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j

## Ajustement de la posologie lors du changement de voie

---

### ▶ Cas clinique #2

- ▶ Switch orale – IV : Comment fait-il s'y prendre ?
- ▶ A. Ciclosporine 25mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ B. Ciclosporine 50mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ C. Ciclosporine 50mg x 2/j et acide mycophénolique 500 mg x 2/j
- ▶ D. Ciclosporine 75mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j
- ▶ 5. Ciclosporine 100mg x 2/j et acide mycophénolique 750 mg x 2/j

## Ajustement de la posologie lors du changement de voie

- ▶ Relais IV-PO : une question de biodisponibilité
- ▶ La biodisponibilité (F) des immunosuppresseurs est faible
- ▶ Ciclosporine F = env. 50% -> Diminuer la posologie d'un facteur 2 lors du passage PO vers IV
- ▶ Ciclosporine Sol. Buvable vers Néoral : biodisponibilité différente, Néoral 30% de biodisponibilité en plus
- ▶ Tacrolimus F = 20% -> Diviser par 5 la posologie orale en cas de relais vers l'IV
- ▶ Acide mycophénolique F = 90% : le relais peut se faire mg pour mg
- ▶ La biodisponibilité est très variable d'un patient à l'autre !
- ▶ Suivi thérapeutique pharmacologique indispensable lors des relais!

## Anticiper les interactions médicamenteuses

- ▶ Cas clinique #3
- ▶ Mme T, transplanté d'un rein, développe quelques jours après la greffe un tableau fébrile avec toux. L'imagerie montre des foyers de condensations nodulaires et l'antigénémie aspergillaire revient positive. Le diagnostic d'aspergillose probable est posé et un traitement par voriconazole est envisagé.
- ▶ Comment adapter le traitement immunosuppresseur actuel de la patiente (Tacrolimus 5mg x 2/j avec un objectif de concentration entre 8 et 10 ng/mL, Everolimus 0,75 mg x 2/j avec un objectif de 3 à 8 ng/mL et prednisone 20mg).

## Anticiper les interactions médicamenteuses

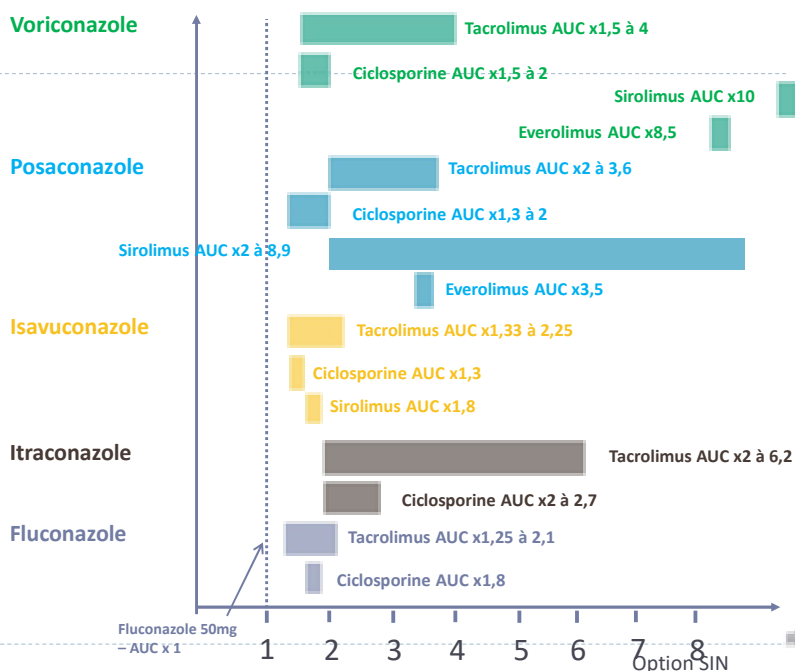
### ► Cas clinique #3

- Comment adapter le traitement immunosuppresseur actuel de la patiente (Tacrolimus 5mg x 2/j avec un objectif de concentration entre 8 et 10 ng/mL, Everolimus 0,75 mg x 2/j avec un objectif de 3 à 8 ng/mL et prednisone 20mg).
- Diminuer la posologie de tacrolimus d'un facteur 3 -> 1,5 mg x 2/j dès J1
- Diminuer la posologie d'évérolimus sans doute d'un facteur 10 : 0,25 mg un jour sur deux
- Risque d'augmentation modérée de la prednisone
- Suivi thérapeutique pharmacologique à J2 de l'introduction du voriconazole et toutes les 48h jusqu'à stabilisation des concentrations
- Attention à l'arrêt de l'inhibiteur!
- **Avis pharmacologique**

Option SIN

27

- IAM
- IS - Azolés



Option SIN

28

## Quelques références

---

- ▶ Brunet M et al., Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. Ther Drug Monit 2019
- ▶ Bergan S et al., Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Ther Drug Monit 2021.
- ▶ Shipkova M et al., Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. Ther Drug Monit 2016.

## QCM autoévaluation 1 : réponses

---

**Enoncé 1 : Le laboratoire de pharmacologie vous appelle pour vous signifier une diminution marquée des concentrations en tacrolimus chez l'un de vos patients**

**Q1** – Quelles sont les situations qui peuvent entraîner une telle diminution ?

- A. Un syndrome inflammatoire
- B. Une interaction avec un antifongique azolé
- C. Une interaction alimentaire
- D. Une interaction avec un inhibiteur de la pompe à protons

## QCM autoévaluation 1 : réponses

---

**Enoncé 1 : Le laboratoire de pharmacologie vous appelle pour vous signifier une diminution marquée des concentrations en tacrolimus chez l'un de vos patients**

**Q1 – Quelles sont les situations qui peuvent entraîner une telle diminution ?**

- A. Un syndrome inflammatoire
  - B. Une interaction avec un antifongique azolé
  - C. Une interaction alimentaire
  - D. Une interaction avec un inhibiteur de la pompe à protons
- 

31

## QCM autoévaluation 2 : réponses

---

**Enoncé 2 : L'un de vos patients transplanté rénal traité par tacrolimus (5mg/j) est admis en réanimation. La voie d'administration doit être modifiée pour une administration intraveineuse.**

**Q2 – Comment adapter la posologie lors du passage en IV ?**

- A. 7,5 mg/j
  - B. 5 mg/j
  - C. 3 mg/j
  - D. 2mg/j
  - E. 1 mg/j
- 

Option SIN

32

## QCM autoévaluation 2 : réponses

---

**Enoncé 2 : L'un de vos patients transplanté rénal traité par tacrolimus (5mg/j) est admis en réanimation. La voie d'administration doit être modifiée pour une administration intraveineuse.**

**Q2 – Comment adapter la posologie lors du passage en IV ?**

- A. 7,5 mg/j
- B. 5 mg/j
- C. 3 mg/j
- D. 2mg/j
- E. 1 mg/j