

Suivi thérapeutique pharmacologique immunosuppresseurs

Claire Chapuis
Pharmacien assistant
Pôle Pharmacie
2010

Plan

■ Immunosuppresseurs

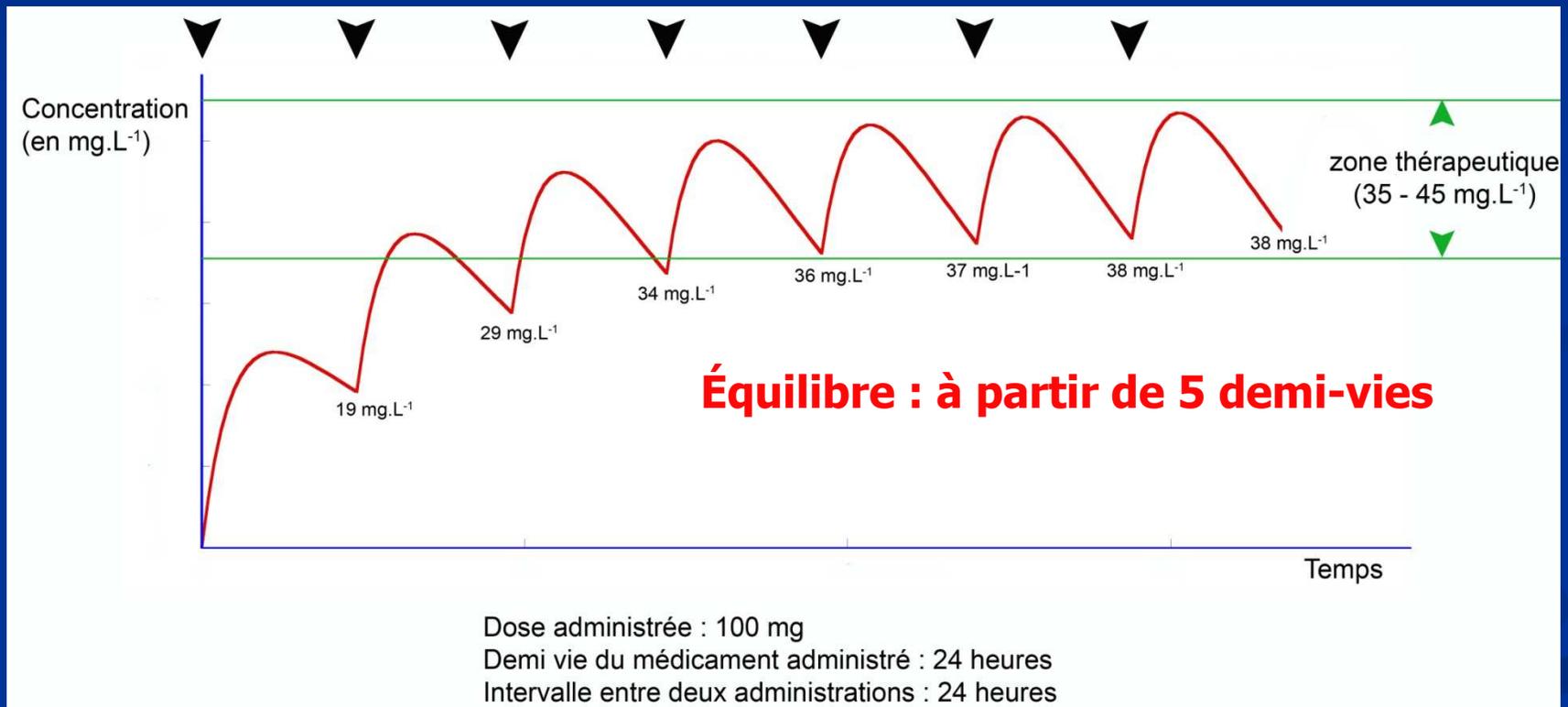
- Cas clinique
- Anticalcineurines: ciclosporine et tacrolimus: posologies/
valeurs cible/ modalités du dosage/ toxicité
- Anti-m-TOR: sirolimus et everolimus: idem
- Mycophénolate mofetil: idem

Suivi thérapeutique pharmacologique

- Dosage plasmatique ou sanguin: concentration sanguine du médicament
- Adapter la dose à chaque individu
- Efficacité sans toxicité

- **Pour quels médicaments ?**
 - Corrélation concentration plasmatique – effet thérapeutique et/ou toxicité
 - Grande variabilité inter et intra individuelle

Evolution des concentrations en fonction du temps



Etapes pré-analytiques

- Renseignements cliniques utiles
 - Posologie
 - Date de début du traitement ou de la perfusion
 - Heure du prélèvement par rapport à la dernière administration du médicament

Etapes pré-analytiques

■ Quand prélever ?

- A l'équilibre (après au moins 5 demi-vies)
- Le plus souvent: **avant** l'administration de la prochaine dose (**taux résiduel ou Cmin/ vallée**): toxicité?
- Dans certains cas: juste après l'administration (30 minutes, 2h, etc..) (**Cmax ou pic**): efficacité?
- **sur le bras opposé à la perfusion!**

■ Sur quel tube ?

IMMUNOSUPPRESSEURS

Contexte

- Pourquoi est ce important de doser les immunosuppresseurs?
- Risque de rejet de la greffe en cas de sous-dosage
- Effets indésirables importants en cas de surdosage

Dosages disponibles au CHUG

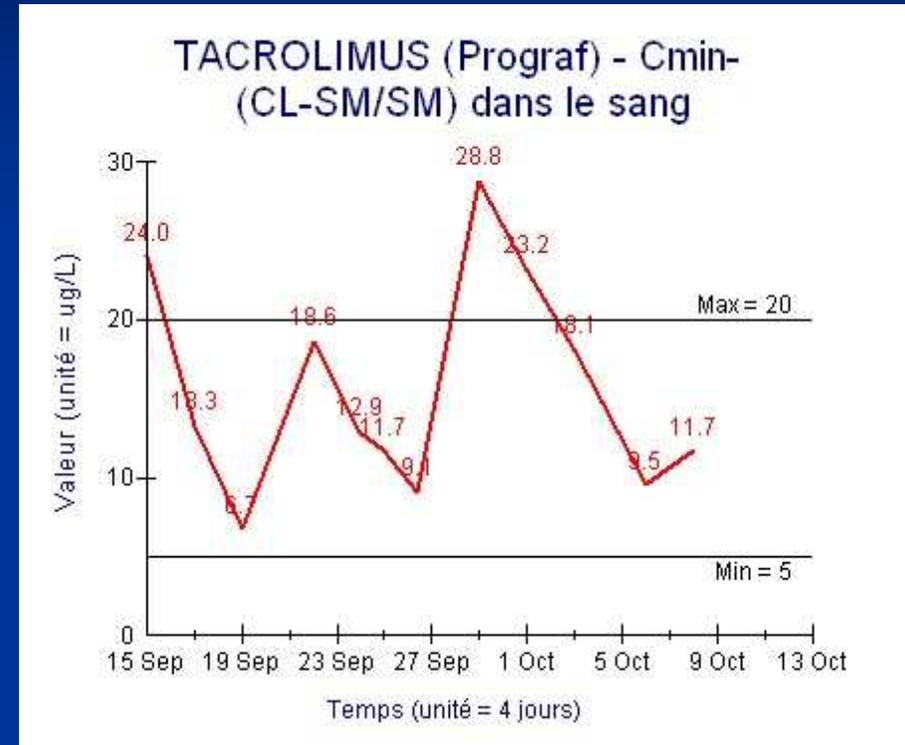
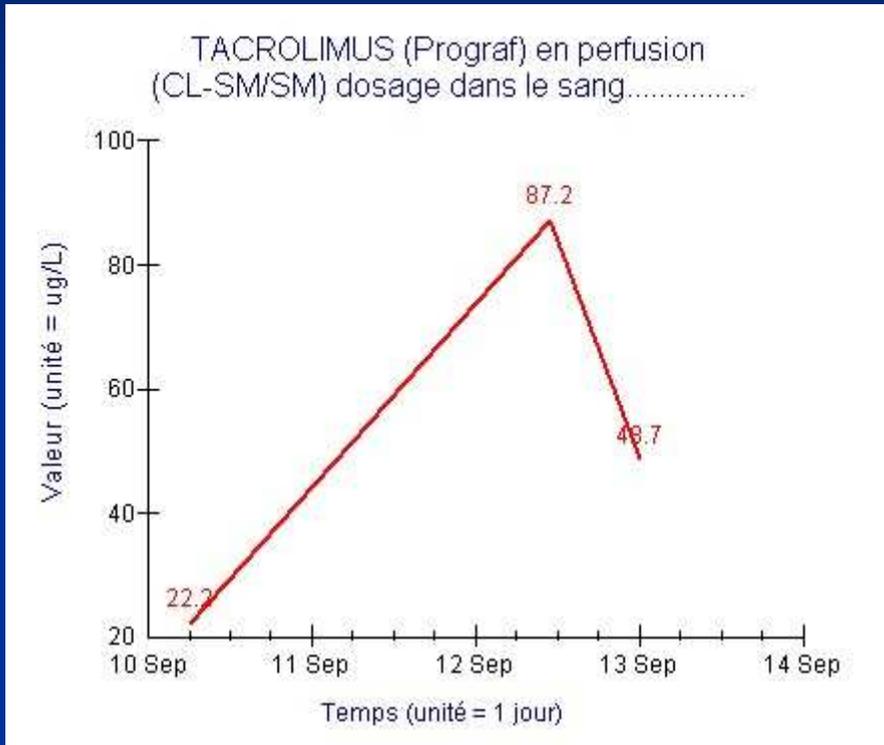
■ Immunosuppresseurs:

- NEORAL ® /SANDIMMUN ® ciclosporine
- PROGRAF/ADVAGRAF ® tacrolimus
- RAPAMUNE ® sirolimus
- CERTICAN ® everolimus
- CELLCEPT/MYFORTIC ® mycophénolate
mofetil/ acide mycophénolique

Cas clinique

- Patiente transplantée rénale
- Ttt immunosuppresseur par tacrolimus PROGRAF®
- Prograf est mis PSE le 11/09 car la patiente ne peut plus avaler les gélules
- erreur d'administration : au lieu de 0.4mg/24h, 4mg/24h sont administrés durant 2 jours et le taux circulant de tacrolimus s'élève jusqu'à 87 µg/l le 12/09
- antécédents en concentrations résiduelles: T0: 5,4 à l'entrée puis 14,3 une semaine plus tard, (N= 5-10 µg/l).
- interaction médicamenteuse entre tacrolimus et érythromycine IV (par inhibition du métabolisme hépatique au niveau du cytochrome 3A4) a potentiellement aggravé le surdosage en tacrolimus.
- ralentissement psychomoteur et confusion

Cas clinique-Taux de tacrolimus



↑
Arrêt perfusion

Anticalcineurines

tacrolimus -ciclosporine

Tacrolimus PROGRAF® 0,5- 1 et 5mg (+IV 5mg/ml)
ADVAGRAF ® 0,5-1-3-5 mg

- **Posologie** : 0.10 à 0.30 mg/kg per os en 2 prises (Advagraf: 1 prise/j)
1h ou 2h après le repas avec adaptation selon les taux plasmatiques (rein)
- **C0 (taux résiduel)**
- Taux résiduels visés: 5 à 15 ng/ml (ou µg/l)
 - 10 à 15 µg/l jusqu'à J90 puis 5 à 10 µg/l*
- Sur tube EDTA 5 ml **mauve**
- Toxicité: néphrotoxicité, neurotoxicité, diabète, hémato

* Ther Drug Monit. 2009 Apr;31(2):139-52

Anticalcineurines

tacrolimus - ciclosporine

Ciclosporine NEORAL® ou SANDIMMUN®(IV)

- **Posologie** : per os, 6 à 15 mg/kg/jour puis réduction progressive jusqu'à 2 à 8 mg/kg/jour en 2 prises (rein)
- C0 (taux résiduel) reflète mal l'exposition
- C2(h) (Cmax, pic) mieux, nécessite précision
- Sur tube EDTA 5 ml **mauve**
- Toxicité: néphrotoxicité, HTA

Taux de ciclosporine

		C0	C2
Grefe de rein	phase aigue	150 - 300	> 1200
	à long terme	75 - 150	600 - 900
Grefe de foie	phase aigue	250 - 350	> 1000
	à long terme	100 - 200	500 - 700
Grefe de foie, cœur, poumon	phase aigue	250 - 350	-
	à long terme	100 - 200	-

Les concentrations de ciclosporine sont en µg/l.

référence : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Anti m-TOR

sirolimus-everolimus

Sirolimus RAPAMUNE ®

- Ttt d'initiation (3 mois après transplantation, en remplacement de l'anticalcineurine) : dose de charge 6 mg puis 3 mg/j
 - Ttt d'entretien : ciclosporine progressivement supprimée (en 4 à 8 semaines)
 - **Taux résiduels** visés: 5- 15 µg/l *
 - RCP: entre 4 et 12 µg/l si assoc ciclo et 12 à 20 µg/l en l'absence de ciclo.
-
- Sur tube EDTA 5 ml (**mauve**)
 - Toxicité: hémato, fièvre, infections urinaires...

* Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics : Principles of Therapeutic Drug Monitoring – 4th edition

Anti m-TOR

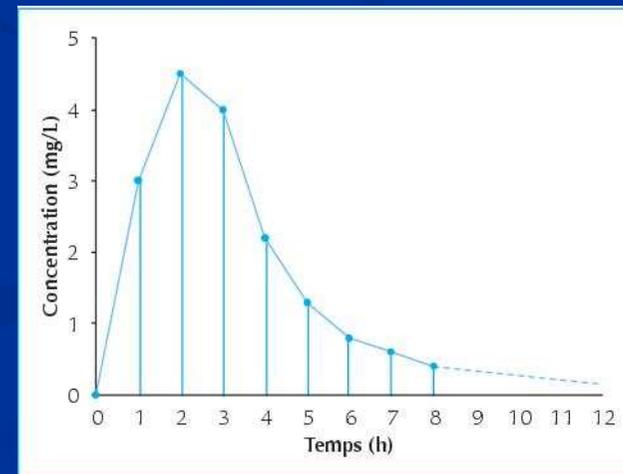
sirolimus-everolimus

Everolimus **CERTICAN®** 0,1- 0,25- 0,5 et 0,75 mg

- Posologie usuelle: 0,75 mg deux fois par jour (cœur, rein)
- **Cmin**
 - Faite >4-5 jours après changement de dose
 - Taux résiduels visés: entre 3 et 8 µg/L
- Sur tube EDTA 5 ml (**mauve**)
- Toxicité: même profil que sirolimus

Mycophénolate mofetil

- **CELLCEPT**® 250 et 500mg (+ IV 500mg et buvable 1g/5ml), **MYFORTIC**® 180 et 360mg
- Posologie usuelle: 1 à 1,5g deux fois /jour (cellcept) ou 720mg deux fois / jour (myfortic)
- Métabolisé en acide mycophénolique MPA
- **ASC** (aire sous la courbe) > C₀
- Cible: 30 à 60mg.h/l (poumon), 45 mg.h/l (rein)
- Plusieurs prélèvements: 20 min, 1h et 3h après la prise → cinétique
- Sur **tube mauve**



A retenir

- Risques du sous dosage en IS = **rejet greffe**
- Risques du sur dosage en IS = **néphrotoxicité, neurotoxicité, toxicité hématologique, etc**
- Prélèvement sur **tube mauve**
- Ciclosporine NEORAL ® /SANDIMMUN ® :
dosage à **C0** et à **C2** (pic) (2h après la prise)
- Tacrolimus PROGRAF ® /ADVAGRAF ® :
C0 (taux résiduel, juste avant la prise)
- Sirolimus RAPAMUNE ® /everolimus CERTICAN® :
idem **C0**.
- Mycophénolate mofétil CELLCEPT® /MYFORTIC® :
ASC: 20 min, 1h et 3h après prise

Conclusion

- Le suivi thérapeutique permet d'adapter la posologie du médicament (efficacité et/ou toxicité)
- Il permet donc de réduire la toxicité ou l'inefficacité des médicaments.

Références

- Thervet E. Les fondamentaux en pharmacologie et les traitements immunosuppresseurs. Le Praticien. 2007.
- Wallemacq, P *et al.* Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. Ther Drug Monit. 2009, 31:139-52