

Note technique

Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs

Drug–drug interactions with immunosuppressive agents

B. Mégarbane*, L. Kontar

Service de réanimation médicale et de toxicologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Résumé

Les agents immunosuppresseurs sont à l'origine du succès de la transplantation de moelle et d'organes. Cette revue présente les principales interactions médicamenteuses impliquant ces agents et leur mécanisme de survenue. Le site principal d'interaction se situe au niveau du métabolisme hépatique par les cytochromes P450. Toute prescription médicamenteuse en réanimation doit tenir compte des interactions potentielles. Une surveillance régulière de la concentration sanguine des immunosuppresseurs est utile pour prévenir tout risque de surdosage (effets secondaires toxiques) ou de sous-dosage (rejet de greffe ou décompensation de la pathologie de fond).

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Immunosuppressive agents are responsible of bone marrow and organ transplantation. This review presents the main drug–drug interactions regarding immunosuppressive agents and their mechanisms. The most important level of interaction is at the liver metabolism step, including the P450 cytochromes. Each drug prescription in intensive care unit should consider potential interactions. A close monitoring of the blood immunosuppressive agent concentrations may be helpful to prevent the risk of an overdose (toxic side-effect) or a sub-dosage (graft reject or underlying disease destabilisation).

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Toxicité ; Surdosage médicamenteux ; Greffe de moelle ; Greffe d'organe solide ; Cyclosporine

Keywords: Toxicity; Drug over dosage; Bone marrow transplantation; Solid organ transplantation; Cyclosporine

1. Introduction

Les immunosuppresseurs permettent de prévenir le rejet des allogreffes d'organe ou de moelle osseuse et de traiter certaines pathologies auto-immunes ou de système (Tableau 1). Ils sont de ce fait essentiels. Un sous-dosage peut en effet exposer au risque de rejet de greffe ou de reprise d'activité de la pathologie de fond et un surdosage, au risque d'effets secondaires graves.

L'admission en réanimation de patients traités par un agent immunosuppresseur peut nécessiter l'administration de médicaments capables d'interagir avec ce traitement. Il nous est donc apparu nécessaire de présenter, pour chacun des principaux

agents immunosuppresseurs (hors corticoïdes), les molécules à l'origine d'interaction médicamenteuse. Le niveau d'interaction le plus fréquent est l'étape du métabolisme hépatique (par les cytochromes P450 ou CYP) ou du transport intestinal (par la P-glycoprotéine ou P-gp) des immunosuppresseurs [1]. C'est pourquoi, il nous a semblé utile de rappeler les propriétés pharmacocinétiques de chacune des molécules (Tableau 2) et de décrire le mécanisme pharmacocinétique ou pharmacodynamique de l'interaction.

2. Les inhibiteurs de la calcineurine

2.1. La ciclosporine A (Sandimum[®], Sandimum Néoral[®] ou Ciclosol[®])

Il s'agit d'un polypeptide cyclique de 11 acides aminés [2]. Il se fixe sur un récepteur cytoplasmique lymphocytaire appelé

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr (B. Mégarbane).

Tableau 1
Classification des principaux agents immunosuppresseurs (hors corticoïdes)

Principe actif	Nom commercial	Présentation	Dosage
<i>Inhibiteur de la calcineurine</i>			
Ciclosporine A	Sandimum [®]	Concentré pour perfusion intraveineuse	50 mg/ml
	Sandimum Néoral [®]	Capsules Solution buvable	10, 25, 50 et 100 mg 100 mg/ml
Tacrolimus	Ciclosol [®]	Capsules	25, 50 et 100 mg
	Prograf [®]	Concentré pour perfusion intraveineuse Capsules	5 mg/ml 0,5, 1 et 5 mg
<i>Inhibiteurs de la mTOR</i>			
Sirolimus	Rapamune [®]	Comprimés	1 et 2 mg
		Solution buvable	1 mg/ml
Évérolimus	Certican [®]	Comprimés	0,75 mg
<i>Antimétabolites</i>			
Azathioprine	Imurek [®]	Solution injectable	5 mg/ml
		Comprimés	25 et 50 mg
Mycophénolate mofétil	Azarek [®] Cellcept [®]	Comprimés	25 et 50 mg
		Capsules	250 mg
		Comprimés	500 mg
		Suspension	200 mg/ml
Acide mycofénilique	Myfortic [®]	Comprimés	180 et 360 mg
<i>Anticorps polyclonaux et monoclonaux</i>			
Anticorps anti-lymphocytaires	Atgam [®] , ATG Fresenius [®] , Lymphoglobuline [®] , Thymoglobuline [®]	Solution injectable	–
Muromonab CD3	Othoclone OKT3 [®]	Solution injectable	5 mg/5 ml
Basiliximab	Simulect [®]	Solution injectable	10 et 20 mg/5 ml
Daclizumab	Zenapax [®]	Solution injectable	25 mg/5 ml

mTOR : mammalian target of rapamycine.

Tableau 2
Paramètres pharmacocinétiques des agents immunosuppresseurs les plus utilisés (hors corticoïdes)

	Biodisponibilité (%)	Volume de distribution (l/kg)	Répartition sanguine (%)	Métabolisme	Demi-vie d'élimination (heures)
Ciclosporine	50–60	3–5	41–58	CYP 3A4	6–20
Tacrolimus	6–43	2,5	Érythrocytes	CYP 3A4	11–46
			Érythrocytes		
Sirolimus	15	1,7	95–97	CYP 3A4	62 ± 16
Évérolimus	ND	1,5	Érythrocytes	CYP 3A4	16–35
			> 75		
Mycophénolate mofétil	95	4	Érythrocytes	Glucuroconjugaison	MPA : 17
			Albumine		
Azathioprine	50	ND	30	GST, HGPRT, IMPDH, XO, TPMT	6-MP : une Métabolites actifs : six
			Protéines plasmatiques		

CYP : cytochrome P450 ; GST : glutathion S-transférase ; HGPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase ; IMPDH : inosine monophosphate déshydrogénase ; XO : xanthine oxydase ; TPMT : thiopurine-S-méthyltransférase.

cyclophiline. Le complexe ainsi formé inhibe la calcineurine, enzyme clé de la cascade de la signalisation intracellulaire après stimulation antigénique. La ciclosporine inhibe les fonctions lymphocytaires T notamment cytotoxiques et supprime la production de cytokines dont l'IL-2, le TNF- α , l'INF- γ et le GM-CSF.

L'absorption digestive de la ciclosporine est rapide avec un pic sanguin à un-six heures [3]. La distribution se fait vers l'espace extravasculaire. Dans le compartiment sanguin, la ciclosporine se répartit pour environ 35 % dans le plasma, 15 % dans les leucocytes et 50 % dans les érythrocytes. C'est pourquoi, les concentrations sanguines de ciclosporine sont

trois fois supérieures à celles du plasma. La ciclosporine plasmatique est liée pour 90 % aux protéines et principalement aux lipoprotéines. Le métabolisme hépatique (CYP 3A4) comporte une monohydroxylation, une dihydroxylation et une N-déméthylation oxydante et produit une trentaine de métabolites inactifs (Fig. 1) [1–3]. L'élimination est biliaire, avec seulement 6 % d'excrétion rénale sous une forme non métabolisée. L'élimination est biphasique avec une phase rapide ($t_{1/2\alpha}$: 1,2 heure) et une phase lente ($t_{1/2\beta}$: 6–20 heures).

Les manifestations toxiques de la ciclosporine sont neurologiques (tremblements, paresthésies des extrémités ou convulsions) et rénales avec élévation dose dépendante de la créatini-

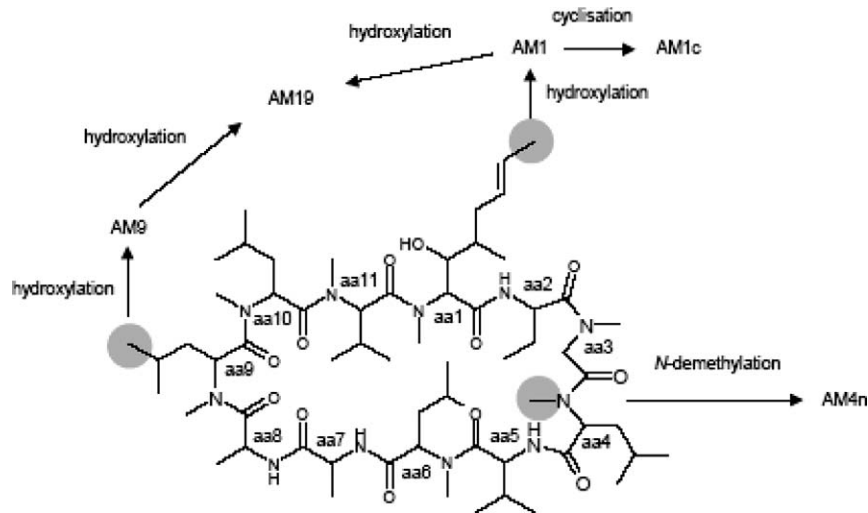


Fig. 1. Métabolisme de la ciclosporine par la cytochrome P450 3A4. Les métabolites principaux rencontrés dans le sang sont l'AM1 (70 %), AM4N (21 %) et AM9 (8 %). La nomenclature désigne la ciclosporine par la lettre A, son métabolite par la lettre M et la position de l'acide aminé modifié par le chiffre qui suit.

némie, généralement réversible après adaptation des doses ou arrêt. L'augmentation des concentrations des métabolites AM1 et AM19 est corrélée à la néphrotoxicité [4]. Le traitement au long cours est responsable d'une néphrotoxicité par fibrose interstitielle. Il est donc utile de connaître la concentration sanguine de ciclosporine pour adapter la posologie et prévenir le surdosage et la néphrotoxicité. En cas d'insuffisance rénale aiguë, la ciclosporine n'est pas dialysable

2.2. Tacrolimus ou FK506 (Prograf® ou Protopic®)

Il s'agit d'un macrolide immunosuppresseur, qui inhibe la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques ainsi que la production de nombreuses cytokines dont l'IL-2, l'IL-2R et l'IFN- γ . Le tacrolimus se lie à la protéine cytosolique FKBP, empêche par compétition, la fixation de calcium sur la calcineurine et bloque la transduction des messages indispensables à la réponse immunitaire cellulaire [3].

La biodisponibilité du tacrolimus est variable (environ 25 %), avec des pics sériques en un-trois heures après l'ingestion. Une absorption retardée (ralentissement de la vitesse et doublement du temps au pic) est décrite en cas d'ingestion concomitante d'un repas riche en graisse. La liaison du tacrolimus est forte (environ 99 %) à l'albumine et l' α 1-glycoprotéine. Le rapport sang total/plasma d'environ 20 pour 1 est en faveur d'une distribution intraérythrocytaire importante. Le métabolisme hépatique (CYP 3A4) conduit à la production d'au moins huit métabolites connus dont un seul actif (Fig. 2) [1]. L'élimination est biliaire et pour moins de 2 % rénale. Moins de 1 % du tacrolimus est retrouvé sous forme inchangée dans les urines ou les fèces. La demi-vie d'élimination est longue (11–46 heures) et sujet à de nombreuses variations interindividuelles. Chez le sujet transplanté, elle est altérée par la variation possible de certains paramètres physiologiques (clairance hépatique ou rénale, protidémie ou hématoците).

La toxicité du tacrolimus est voisine de celle de la ciclosporine, avec des troubles rénaux et neurologiques (tremblements, céphalées et plus rarement, convulsions, encéphalopathie ou

psychose). Des troubles digestifs, hématologiques, métaboliques (acidose, hyperglycémie ou hyperkaliémie), cardiaques (cardiomyopathies) ainsi qu'une hépatite cytolitique sont possibles.

2.3. Les interactions médicamenteuses

Elles sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique [5]. La ciclosporine et le tacrolimus sont métabolisés au niveau hépatique et intestinal par le CYP 3A4. Les inhibiteurs de ces enzymes en augmentent donc les concentrations sanguines, alors que les inducteurs les diminuent. De même, au niveau des entérocytes, la ciclosporine et le tacrolimus sont des substrats de la P-gp, produit du gène *mdr-1* (*multidrug resistance-1*) et responsable de l'efflux de nombreux xénobiotiques. Leur biodisponibilité peut donc être modifiée par toutes les substances interagissant avec la P-gp.

2.3.1. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique

- Par inhibition du métabolisme hépatique et donc augmentation des concentrations sériques.

L'inhibition enzymatique est un processus rapide (24 heures) qui débute dès que l'inhibiteur a atteint une concentration critique. Les conséquences de l'interaction apparaissent dans les trois à cinq jours suivant l'introduction de l'inhibiteur. À l'inverse, la disparition de l'inhibition survient dès l'élimination de l'inhibiteur et dépend de sa demi-vie. Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont :

- les macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine, midécamycine ou roxithromycine) [6] ;
- les antiprotéases (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir) ;
- les antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole ou kétoconazole) ;
- les antagonistes calciques (nicardipine, diltiazem ou vérapamil) ;

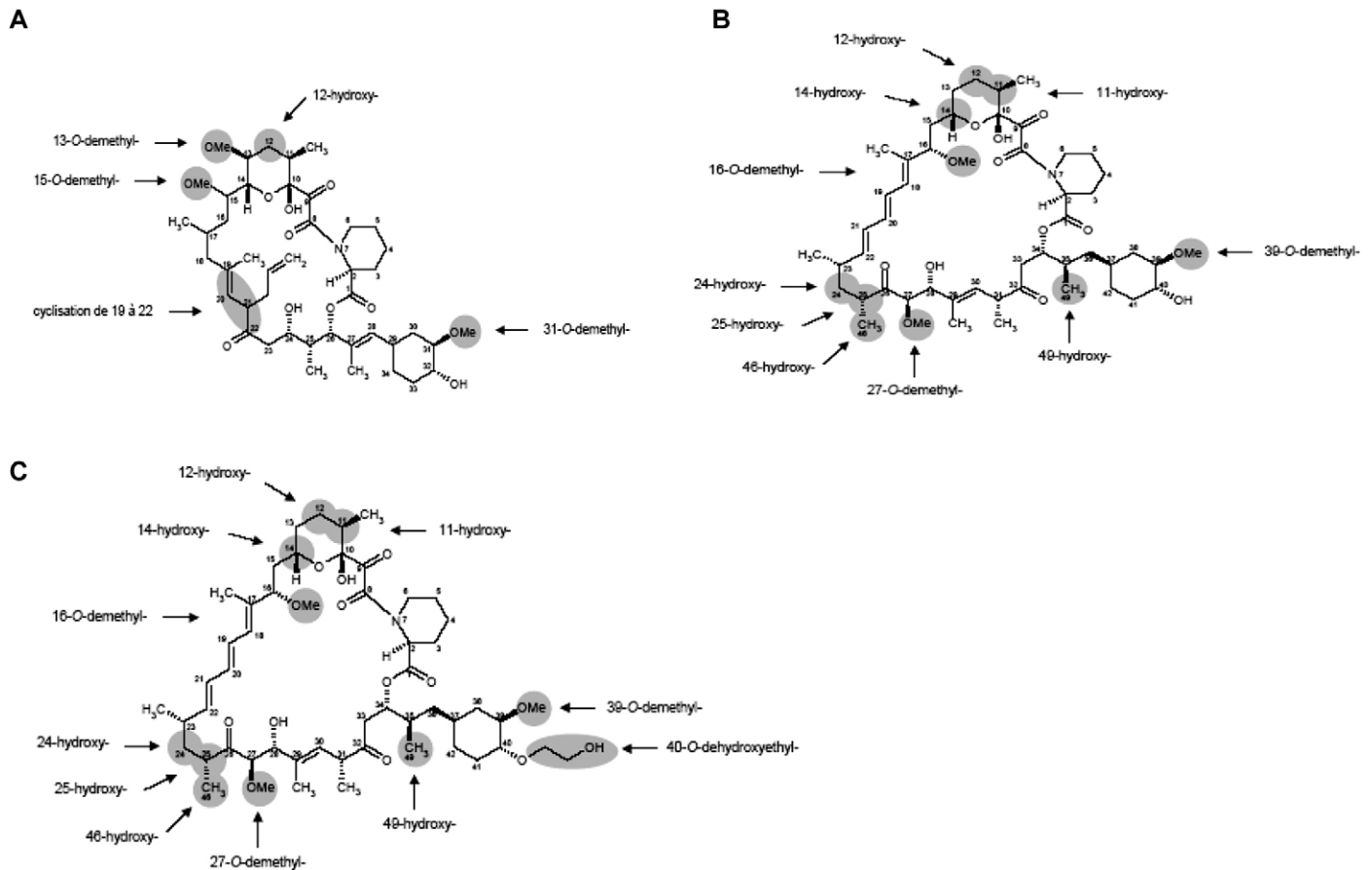


Fig. 2. Sites de métabolisation hépatique (cytochrome P450 3A4) du tacrolimus (2A), du sirolimus (2B) et de l'évérolimus (2C).

- l'amiodarone ;
- la méthylprednisolone ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole), le danazol, la quinupristine–dalfopristine, la pristinaquine et le stiripentol (Diacomit®) ;
- le jus de pamplemousse, qui pour une administration parentérale influence peu les concentrations sanguines, suggérant une interaction sur les enzymes intestinales.

Dans la mesure du possible, la posologie de ciclosporine ou de tacrolimus doit être adaptée avant l'introduction de l'inhibiteur enzymatique. En pratique, il est conseillé de diminuer d'emblée la dose de moitié, de contrôler la concentration sanguine à deux jours, puis de réadapter, selon la règle de trois atténuée, c'est-à-dire un peu moins que proportionnellement au rapport entre la concentration cible et celle observée. De même, à l'arrêt de l'inhibiteur, il est conseillé de doubler la dose, de contrôler la concentration à deux jours, puis de réadapter ;

- par induction du métabolisme hépatique et donc baisse des concentrations sériques.

L'induction enzymatique est un processus progressif. Il faut attendre quelques jours à quelques semaines pour que les concentrations plasmatiques de l'inducteur se situent dans une zone d'efficacité inductive, que la synthèse des enzymes hépatiques soit stimulée et que les concentrations san-

guines du médicament cible soient diminuées. Selon l'inducteur, le premier effet détectable débute à trois–sept jours et l'effet maximal est atteint en 2–3 semaines. L'induction enzymatique disparaît aussi progressivement en 2–4 semaines, selon la vitesse d'élimination de l'inducteur, la durée de vie des enzymes induites et la normalisation des concentrations sanguines du médicament cible. Les principaux inducteurs enzymatiques sont :

- les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne, primidone, topiramate ou felbamate) ;
- la rifampicine, la rifabutine, l'éfavirenz ou la névirapine ;
- les extraits de millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisés comme antidépresseur ou anxiolytique.

La rifampicine est l'inducteur le plus rapide alors que le phénobarbital est le plus lent. Dans la mesure du possible, la posologie de ciclosporine ou de tacrolimus doit être adaptée avant introduction de l'inducteur. En pratique, il est conseillé de doubler progressivement la dose sur une semaine, de contrôler la concentration sanguine à deux jours et à sept–dix jours, puis de réadapter selon la règle de trois atténuée. De même, à l'arrêt de l'inducteur, il est conseillé de diminuer progressivement la dose de moitié sur une semaine, de contrôler la concentration à deux jours et à sept–dix jours, puis de réadapter. Dans le cas

d'une induction lente, les délais peuvent être plus longs. Il est évident que l'éviction de l'inducteur, si son administration n'est pas vitale, est la solution la plus simple ;

- par réduction de la biodisponibilité (baisse de l'absorption intestinale) : orlistat (Xénical[®]), octréotide, lanréotide ou certaines herbes médicinales comme le Saint-John's-Wort.

La clindamycine et le triméthoprime intraveineux diminuent également la concentration sanguine de ciclosporine alors que la lercanidipine (Lercan[®]) l'augmente modérément. Par ailleurs, il faut se méfier de la réduction par la ciclosporine, du métabolisme hépatique des hypocholestérolémiants, comme l'atorvastatine, la cétivastatine ou la simvastatine [7,8].

2.3.2. Les médicaments à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacodynamique

Il s'agit principalement d'une synergie des effets néphrotoxiques, à l'origine d'une augmentation secondaire des concentrations de ciclosporine, comme avec les aminosides, l'amphotéricine B, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (surtout chez le sujet âgé), le méthotrexate ou les diurétiques thiazidiques.

Il peut s'agir également d'une potentialisation des effets immunosuppresseurs, comme avec l'azathioprine, les substances cytotoxiques ou les globulines antilymphocytaires [9].

C'est le cas enfin de l'exacerbation de certains effets secondaires, comme la gingivopathie hypertrophique avec la nifédipine ou de l'hyperkaliémie avec les diurétiques épargnants de potassium. La ciclosporine augmente les effets indésirables neuromusculaires de la colchicine et les effets secondaires (réduction de la tolérance aux glucides et manifestations cutanées au long cours) des corticoïdes dont la prednisolone.

3. Le sirolimus (Rapamune[®]) et l'évérolimus (Certican[®])

Il s'agit d'inhibiteurs de la mTOR (*mammalian target of rapamycine*). Après liaison à la FKBP, comme pour le tacrolimus, ces deux molécules bloquent la réponse des lymphocytes T à l'IL-2, entraînant une inhibition de la prolifération des lymphocytes en réponse à la stimulation antigénique ou cytokinique [10].

La biodisponibilité orale apparente du sirolimus et de l'évérolimus est variable. Elle est estimée à 15 % en raison d'une métabolisation intestinale et hépatique importante, chez des patients recevant simultanément de la ciclosporine et du sirolimus. Une diminution d'environ 30 % a été observée lorsque ces deux médicaments étaient pris séparément, en raison de la saturation par la ciclosporine des CYP 3A4 et du contre transport réalisé par la P-gp [4]. Dans le sang, 95 % du sirolimus est distribué dans les érythrocytes, 3 % dans le plasma, 1 % dans les lymphocytes et 1 % dans les granulocytes. Dans la fraction plasmatique, environ 40 % est lié aux lipoprotéines. Le sirolimus et l'évérolimus sont métabolisés par la CYP 3A4 hépatique, à l'origine d'une douzaine de métabolites différents (Fig. 2). La longue demi-vie du sirolimus (environ 62 heures) permet une seule dose quotidienne mais nécessite une dose de charge pour atteindre rapidement les concentrations à l'état

d'équilibre. La demi-vie d'élimination de l'évérolimus est plus courte et nécessite deux prises.

La toxicité du sirolimus et de l'évérolimus comporte anémie, leucopénie, hyperlipidémie, hypophosphorémie et fibrose pulmonaire. Ces médicaments sont dépourvus d'effets neurotoxiques. En revanche, il semblerait que l'association ciclosporine-sirolimus puisse provoquer plus d'hyperlipidémie et de troubles hématologiques que les deux médicaments seuls, à cause d'un effet pharmacodynamique additif. Le sirolimus seul ne semble pas a priori présenter de toxicité rénale, mais il pourrait exacerber la néphrotoxicité de la ciclosporine par le biais d'une interaction cinétique augmentant les concentrations sanguines et surtout intrarénale de ciclosporine.

Le sirolimus est métabolisé par le CYP 3A4. Il est donc soumis, comme pour la ciclosporine et le tacrolimus, aux interactions par les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques. Il est également un substrat de la P-gp. Une interaction entre sirolimus et ciprofloxacine a été rapportée et attribuée à l'inhibition du métabolisme par la CYP 3A4 par la ciprofloxacine.

Lorsqu'ils sont associés, la ciclosporine et le sirolimus ont une biodisponibilité accrue, par compétition au niveau du CYP 3A4 et de la P-gp. Cette augmentation de biodisponibilité est maximale si les deux médicaments sont pris en même temps. Elle peut être minimisée en maintenant quatre heures entre la prise de chacun. De plus, le sirolimus et la ciclosporine peuvent cumuler leurs effets immunosuppresseurs et leur toxicité par interaction pharmacodynamique. Ainsi, l'hyperlipidémie et les troubles hématologiques rapportés sous sirolimus sont plus fréquents et plus marqués en association avec la ciclosporine. De même, la néphrotoxicité et l'hypertension associées à la ciclosporine sont exacerbées par l'administration de sirolimus. C'est pourquoi, l'association des deux médicaments n'est recommandée que pendant trois mois, la ciclosporine devant être progressivement arrêtée.

À l'arrêt de la ciclosporine, les concentrations de sirolimus diminuent, à moins d'augmenter la posologie du sirolimus. La posologie de sirolimus recommandée doit être quatre fois plus élevée pour tenir compte de la disparition de l'interaction pharmacocinétique avec la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur suite au retrait de la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2). L'évérolimus est métabolisé par le CYP 3A4 et ses interactions sont comparables à celles du sirolimus.

4. Le mycophénolate mofétil (Cellcept[®])

Il s'agit d'un promédicament de l'acide mycophénolique, composé actif isolé à partir du *Penicillium glaucum* [11]. Ce médicament agit par inhibition non compétitive et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et de la guanylate synthétase, résultant en un blocage de la synthèse de novo de la guanine et donc de la prolifération lymphocytaire.

L'absorption est rapide, avec une biodisponibilité variable, de l'ordre de 94 %, fonction de la prise concomitante d'aliments. La liaison à l'albumine est de l'ordre de 98 %. Le métabolisme est hépatique (UDP-glucuronyltransférase) (Fig. 3) et

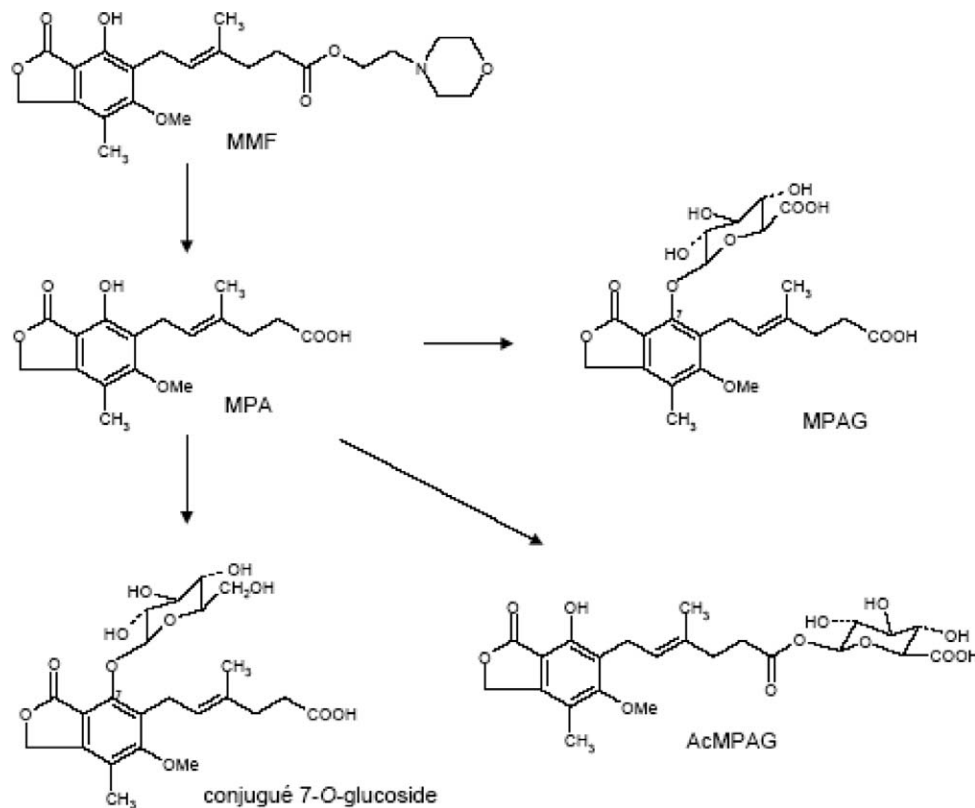


Fig. 3. Métabolisme hépatique du mycophénolate mofétil.

l'élimination du métabolite glucuronidé rénale. La fraction éliminée dans les selles est déglucuronidée au niveau intestinal et réabsorbée, formant un cycle entérohépatique.

Le mycophénolate mofétil n'est pas sujet aux interactions au niveau des cytochromes. En revanche, l'absorption peut être diminuée par la prise d'antiacides ou de résines échangeuses. La toxicité du mycophénolate mofétil s'exprime par des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, gastrites, ulcérations duodénales, coliques, voire hémorragies digestives hautes). Ces troubles nécessitent une réduction des doses ou l'arrêt du traitement.

5. L'azathioprine

Son activité immunosuppressive passe par un mécanisme antimétabolite. Environ 50 % de la dose est absorbée après administration orale, avec une concentration plasmatique maximale atteinte après une à deux heures. L'azathioprine et le métabolite actif 6-mercaptopurine sont modérément liés (environ 30 %) aux protéines plasmatiques. Le métabolisme de l'azathioprine est complexe et fait appel à différentes enzymes : glutathion S-transférase (GST), hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), xanthine oxydase (XO) et thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT). Les métabolites sont éliminés par voie rénale.

Le premier effet indésirable de l'azathioprine est la toxicité médullaire dose dépendante. Des réactions d'hypersensibilité, associant fièvre, rigidité musculaire, arthralgies, myalgies,

réactions cutanées, hypotension, atteinte hépatique, pancréatite, néphrite interstitielle ou pneumonie, ont été décrites.

L'association d'azathioprine et d'allopurinol a été associée à une toxicité médullaire accrue. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme responsable de la dégradation des bases puriques et pyrimidiques en acide urique, et impliquée dans l'inactivation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine. Une inhibition de cette enzyme a donc pour conséquence une augmentation des 6-thioguanine nucléotides, des métabolites actifs et responsables de la toxicité médullaire.

6. Les anticorps

L'utilisation des anticorps polyclonaux et monoclonaux dirigés contre les lymphocytes ou certains de leurs récepteurs (Tableau 1) n'a pas été associée à l'apparition d'interactions médicamenteuses.

7. Quelle place pour le dosage sanguin ?

Alors que le dosage habituel des médicaments se fait dans le plasma, celui des agents immunosuppresseurs, en dehors du mycophénolate mofétil, est réalisé sur le sang total [12]. Ces molécules sont largement distribuées dans les érythrocytes, permettant un dosage aisé sur sang total. De plus, le dosage sanguin permet d'éviter la variabilité des concentrations plasmatiques due aux variations de concentration en lipoprotéines et de l'hématocrite.

Il est recommandé de suivre les concentrations sanguines de ciclosporine, de tacrolimus, de sirolimus et d'évérolimus, notamment en cas de modification des traitements associés [5]. En effet, la marge thérapeutique est faible. Les conséquences d'un sous-dosage (rejet de greffe) comme d'un surdosage (toxicité médicamenteuse) peuvent être désastreuses. La pharmacocinétique de tous ces agents immunosuppresseurs présente une grande variabilité intra- et interindividuelle, en raison notamment d'une biodisponibilité soumise à une large fluctuation et d'une métabolisation par le CYP 3A4 cible des nombreuses interactions médicamenteuses. La meilleure mesure pour le monitoring thérapeutique, est celle de la concentration sanguine obtenue juste avant la prise (C0), en raison d'une excellente corrélation avec l'aire sous la courbe, l'efficacité immunosuppressive et l'apparition d'effets secondaires.

8. Conclusion

Tout médicament supplémentaire doit être prescrit avec prudence chez un patient traité par un agent immunosuppresseur. Il faut adapter les doses et/ou les modalités d'administration, en tenant compte du mode d'interaction potentiel entre ces produits. Il est recommandé de contrôler de façon rapprochée les concentrations sanguines de l'agent immunosuppresseur et de dépister précocement les effets secondaires et les répercussions sur l'allogreffe ou la maladie de fond de la nouvelle prescription. Lorsque le nouveau médicament n'est pas indispensable ou possède un analogue dépourvu d'interaction avec l'immunosuppresseur, il convient de l'éviter ou de le remplacer. Ce texte ne présente évidemment pas la liste exhaustive des interactions médicamenteuses possibles. C'est pourquoi, il convient de rester en alerte et de documenter et déclarer tout cas suspect

d'interaction aux instances responsables de la pharmacovigilance.

Références

- [1] Kelly P, Kahan BD. Review: metabolism of immunosuppressant drugs. *Curr Drug Metab* 2002;3:275–87.
- [2] Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)1 in organ transplantation. *Drugs* 2001;61:1957–2016.
- [3] Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant Proc* 2004;36:25S–32S.
- [4] Wong SHY. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta* 2001;313:241–53.
- [5] Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24:330–50.
- [6] Serkova N, Christians U. Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:1287–96.
- [7] Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367–78.
- [8] Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–64.
- [9] Izawa A, Sayegh MH, Chandraker A. The antagonism of calcineurin inhibitors and costimulatory blockers: fact or fiction? *Transplant Proc* 2004;36:570S–573S.
- [10] Kahan BD. Sirolimus-based immunosuppression: present state of the art. *J Nephrol* 2004;17:S32–9.
- [11] Filler G, Lepage N. To what extent does the understanding of pharmacokinetics of mycophenolate mofetil influence its prescription. *Pediatr Nephrol* 2004;19:962–5.
- [12] Streit F, Armstrong VW, Oellerich M. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, cyclosporine A in whole blood. *Clin Chem* 2002;48:955–8.