



Transplantation
hépatique et rénale



Parmi vos patients, qui sont
les **métaboliseurs rapides** ?



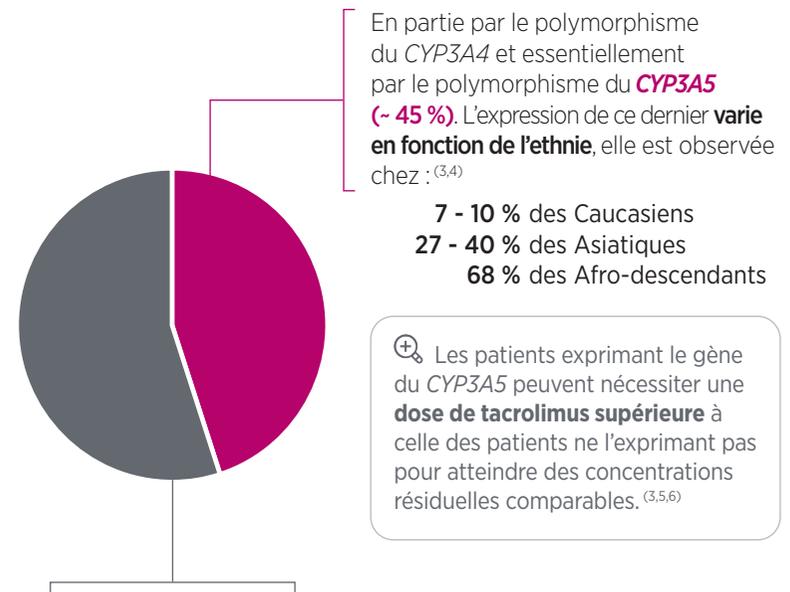
VARIABILITÉS PHARMACOCINÉTIQUES INTERINDIVIDUELLES : quel impact sur le métabolisme du médicament ?

Depuis son administration jusqu'à son site d'action, un médicament subit plusieurs processus : absorption, distribution, métabolisme et élimination.⁽¹⁾ Chacun de ces processus peut être modifié par plusieurs facteurs liés au patient traité (âge, sexe, poids, physiologie, génétique, pathologie voire ethnie) ou à son environnement (alimentation et interactions médicamenteuses).^(1,2)

La pharmacocinétique d'un même médicament peut donc varier selon les individus et les situations.⁽¹⁾

✂ Des variations à l'origine multifactorielle

La **variabilité pharmacocinétique du tacrolimus** peut être expliquée par plusieurs facteurs, notamment :



> 50 % par d'autres facteurs dont :⁽⁶⁾

- Interactions médicamenteuses^(7,8)
- Âge^(6,8)
- Sexe⁽⁸⁾
- IMC⁽⁸⁾
- Hématocrite^(6,8)
- Albuminémie^(7,8)
- Absorption^(7,8)



VARIABILITÉS PHARMACOCINÉTIQUES INTERINDIVIDUELLES : quel impact sur le métabolisme du médicament ?

Exemples d'impact sur la pharmacocinétique des traitements médicamenteux

Plusieurs études rapportent un métabolisme plus rapide de certains macrolides ou benzodiazépines, chez les sujets de sexe féminin.⁽⁹⁾ Chez les patients asiatiques, une médiane d'exposition à certaines statines environ deux fois supérieure à celle des sujets caucasiens a été observée.⁽²⁾

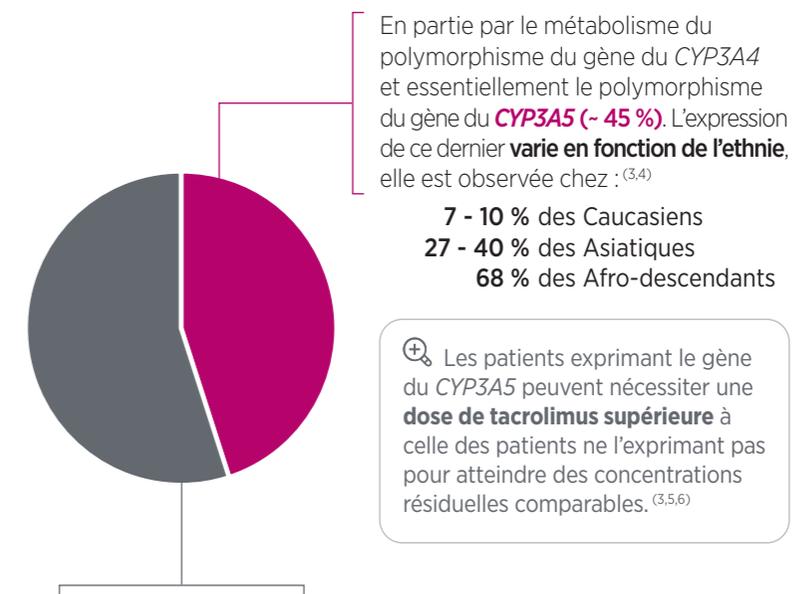
De même, des niveaux plasmatiques d'antirétroviraux fortement élevés, associés à des effets neurotoxiques, ont également été rapportés chez des sujets porteurs d'un variant particulier d'une des enzymes du cytochrome P450 (CYP2B6).⁽⁹⁾ L'administration de ciclosporine A est quant à elle connue pour inhiber les isoenzymes du cytochrome P450, notamment CYP 3A4, 2D6 et 2C19.⁽²⁾ **Le polymorphisme de ces enzymes se traduit d'ailleurs par différents profils de métaboliseurs, du plus lent au plus rapide.**⁽¹⁰⁾

Impact sur la thérapeutique

Certains immunosuppresseurs font partie des molécules à marge thérapeutique étroite et présentent d'importantes variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles, **en particulier chez les patients dits « métaboliseurs rapides »**.^(6,8) Ces patients **peuvent nécessiter des doses supérieures de médicament pour atteindre les mêmes niveaux de concentration sanguine** observés chez les patients « métaboliseurs lents ». Ces variations pourraient entraîner une exposition plus forte aux médicaments ou un plus grand nombre de métabolites...⁽⁶⁾

Des variations à l'origine multifactorielle

La **variabilité pharmacocinétique du tacrolimus** peut être expliquée par plusieurs facteurs, notamment :



> 50 % par d'autres facteurs dont :⁽⁶⁾

- Interactions médicamenteuses^(7,8)
- Âge^(6,8)
- Sexe⁽⁸⁾
- IMC⁽⁸⁾
- Hématocrite^(6,8)
- Albuminémie^(7,8)
- Absorption^(7,8)

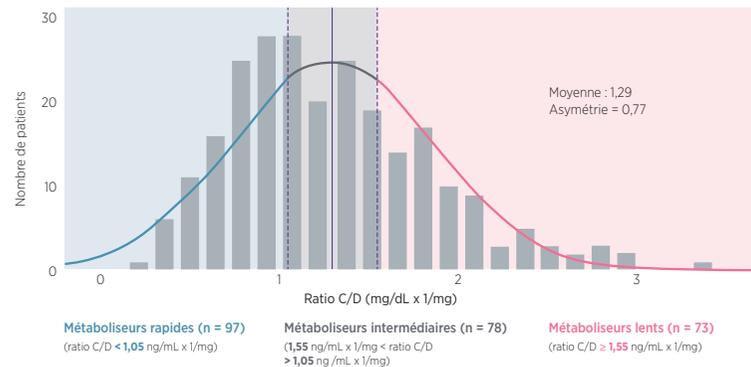
PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX : LES MÉTABOLISEURS RAPIDES SELON LE RATIO C/D



Patients transplantés rénaux : Un métabolisme du tacrolimus variable suivant le ratio C/D ?⁽⁸⁾

Le ratio C/D moyen aux 3 périodes explorées par l'étude (1, 3 et 6 mois post-transplantation) a permis de définir **3 types de métaboliseurs du tacrolimus**.*

Histogramme de la distribution du ratio C/D du tacrolimus chez 248 patients transplantés rénaux et traités par tacrolimus⁽⁸⁾



39% | des patients caucasiens transplantés rénaux et traités par tacrolimus étaient considérés comme métaboliseurs rapides.⁽⁸⁾

* Les métaboliseurs intermédiaires étaient répartis autour du ratio C/D moyen de 1,29 ng/mL x 1 mg (1,05 - 1,54). Afin d'obtenir des résultats statistiquement fiables, les groupes devaient inclure un nombre comparable de patients.

Méthodologie : étude de cohorte rétrospective et prospective réalisée en Allemagne sur les données de 248 patients transplantés rénaux entre Janvier 2007 et Mars 2012, sous traitement immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisolone et un traitement d'induction par basiliximab à J0 et J4). Le tacrolimus a été initié à une dose de 0,1 mg/kg deux fois par jour avec une concentration résiduelle cible de 7-12 ng/mL au cours du premier mois, 6-10 ng/mL à partir du mois 2 au mois 3 et 3-8 ng/mL pour la période restante. Seuls les patients sous tacrolimus standard depuis au moins 6 mois ont été inclus .

Critères d'exclusion : changement du traitement immunosuppresseur ; âge < 16 ans ; un débit de filtration glomérulaire inférieur à 10ml/min/1,73m² ou une perte fonctionnelle complète du greffon ; arrêt du suivi.

Objectif : évaluer l'utilisation du taux de métabolisme du tacrolimus estimé par le ratio C/D comme facteur prédictif des risques d'effets indésirables du tacrolimus.

Reconnaître les patients métaboliseurs rapides transplantés rénaux

En l'absence de consensus, **le ratio C/D refléterait la somme des effets influençant le métabolisme du tacrolimus**. Il permettrait ainsi d'estimer le métabolisme du tacrolimus et d'identifier facilement les métaboliseurs rapides.^(6,8)

$$\text{Ratio} \frac{C}{D} = \frac{\text{Concentration résiduelle en tacrolimus (ng/mL)}}{\text{Dose quotidienne de tacrolimus (mg)}}$$

(ng/mL x 1/mg)



Exemple :

Patient recevant une dose quotidienne de tacrolimus de 10 mg et présentant une concentration résiduelle de tacrolimus de 8,2 ng/mL, le ratio C/D de ce patient est de 0,82.

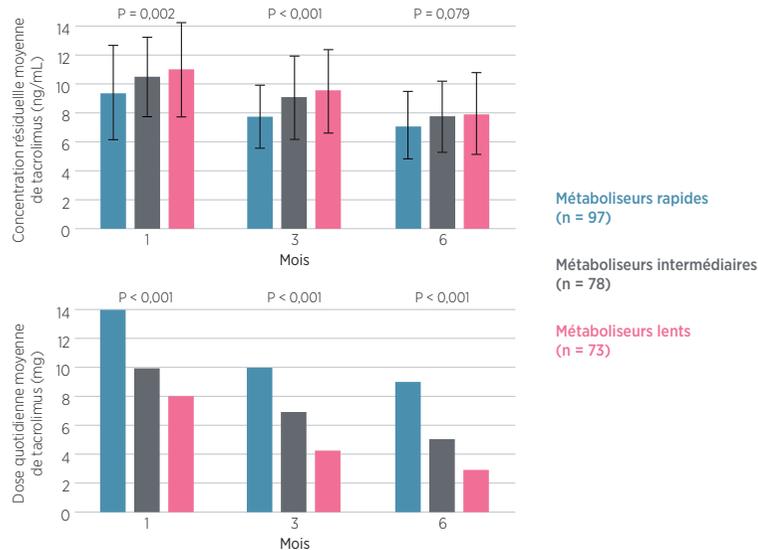
PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX : LES MÉTABOLISEURS RAPIDES SELON LE RATIO C/D



Les métaboliseurs rapides transplantés rénaux pourraient nécessiter des doses de tacrolimus plus élevées* (8)

Des **concentrations résiduelles en tacrolimus plus basses**, malgré le **besoin de doses journalières moyennes plus élevées*** (8)

Concentrations résiduelles moyennes et doses quotidiennes moyennes de tacrolimus (8)



* En comparaison aux métaboliseurs lents et intermédiaires

Méthodologie : étude de cohorte rétrospective et prospective réalisée en Allemagne sur les données de 248 patients transplantés rénaux entre Janvier 2007 et Mars 2012, sous traitement immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate mofétil, prednisolone et un traitement d'induction par basiliximab à J0 et J4). Le tacrolimus a été initié à une dose de 0,1 mg/kg deux fois par jour avec une concentration résiduelle cible de 7-12 ng/mL au cours du premier mois, 6-10 ng/mL à partir du mois 2 au mois 3 et 3-8 ng/mL pour la période restante.

Seuls les patients sous tacrolimus standard depuis au moins 6 mois ont été inclus .

Critères d'exclusion : changement du traitement immunosuppresseur ; âge < 16 ans ; un débit de filtration glomérulaire inférieur à 10ml/min/1,73m² ou une perte fonctionnelle complète du greffon ; arrêt du suivi.

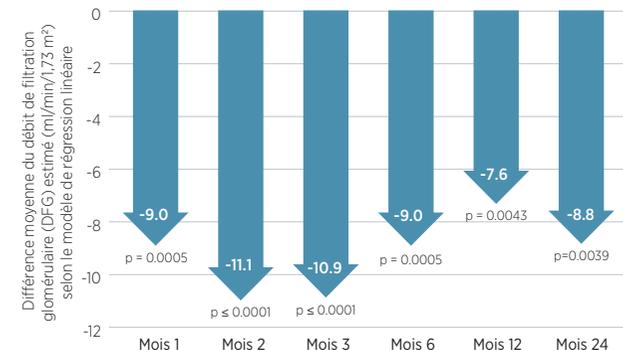
Objectif : évaluer l'utilisation du taux de métabolisme du tacrolimus estimé par le ratio C/D comme facteur prédictif des risques d'effets indésirables du tacrolimus.



Métabolisme rapide du tacrolimus : un facteur prédictif de l'évolution de la fonction rénale ? (8)

- Les métaboliseurs rapides* présentent **une réduction précoce et significative de la fonction rénale, dès le premier mois.** (8)

Différence moyenne du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé entre les métaboliseurs rapides *versus* lents** (8)



- Les métaboliseurs rapides* présentent **un risque plus élevé de rejet aigu prouvé par biopsie** (13)

* En comparaison aux métaboliseurs lents et intermédiaires

** Les métaboliseurs intermédiaires étaient répartis autour du ratio C/D moyen de 1,29 ng/mL x 1/mg (1,05 - 1,54). Un ratio C/D < 1,05 ng/mL x 1/mg définissait un « métaboliseur rapide » et un ratio ≥ 1,55 ng/mL x 1/mg un « métaboliseur lent ». Afin d'obtenir des résultats statistiquement fiables, les groupes devaient inclure un nombre comparable de patients.

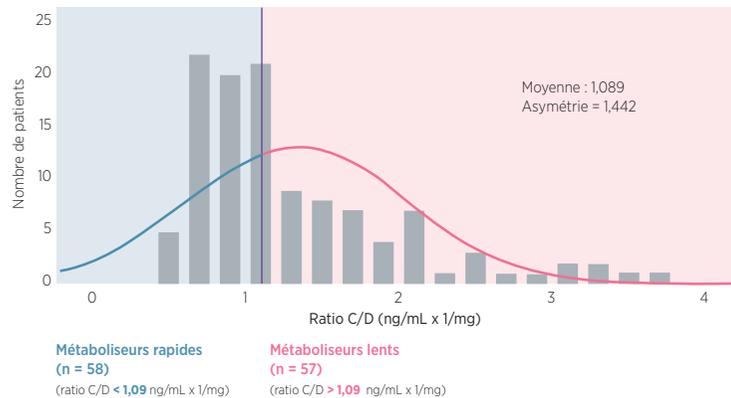
PATIENTS TRANSPLANTÉS HÉPATIQUES : LES MÉTABOLISEURS RAPIDES SELON LE RATIO C/D



Patients transplantés hépatiques : Un métabolisme du tacrolimus variable suivant le ratio C/D ? ⁽¹²⁾

Le ratio C/D moyen aux 3 périodes explorées par l'étude (1, 3 et 6 mois post-transplantation) a permis de définir **2 types de métaboliseurs du tacrolimus**.*

Histogramme de la distribution du ratio C/D du tacrolimus chez 115 patients transplantés hépatiques et traités par tacrolimus ⁽¹²⁾



50 % | des patients transplantés hépatiques et traités par tacrolimus étaient considérés comme métaboliseurs rapides. ⁽¹²⁾

* Un ratio C/D médian de 1,09 ng/mL x 1/mg a été utilisé pour diviser les patients en deux groupes. Un ratio C/D < 1,09 ng/mL x 1/mg définissait un « métaboliseur rapide » et un ratio \geq 1,09 ng/mL x 1/mg un « métaboliseur lent ».

Méthodologie : étude de cohorte rétrospective réalisée en Allemagne chez 115 patients transplantés hépatiques sur donneur cadavérique entre Janvier 2000 et Mars 2012, sous traitement immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate mofétil et prednisolone). Le tacrolimus a été initié à une dose de 0,1 mg/kg deux fois par jour avec une concentration cible de 7-12 ng/mL au cours du premier mois, 6-10 ng/mL à partir du mois 2 au mois 3 et 4-8 ng/mL pour la période restante.

Critères d'exclusion : changement du traitement immunosuppresseur et décès.

Objectif : analyser la relation entre le métabolisme du tacrolimus estimé par le ratio C/D et la fonction rénale chez les patients transplantés hépatiques

Reconnaître les patients métaboliseurs rapides transplantés hépatiques

En l'absence de consensus, **le ratio C/D reflèterait la somme des effets influençant le métabolisme du tacrolimus**. Il permettrait ainsi d'estimer le métabolisme du tacrolimus et d'identifier facilement les métaboliseurs rapides. ^(6,12)

$$\text{Ratio} \frac{C}{D} = \frac{\text{Concentration résiduelle en tacrolimus (ng/mL)}}{\text{Dose quotidienne de tacrolimus (mg)}}$$

(ng/mL x 1/mg)



Exemple :

Patient recevant une dose quotidienne de tacrolimus de 11 mg et présentant une concentration résiduelle de tacrolimus de 8 ng/mL, le ratio C/D de ce patient est de 0,72.

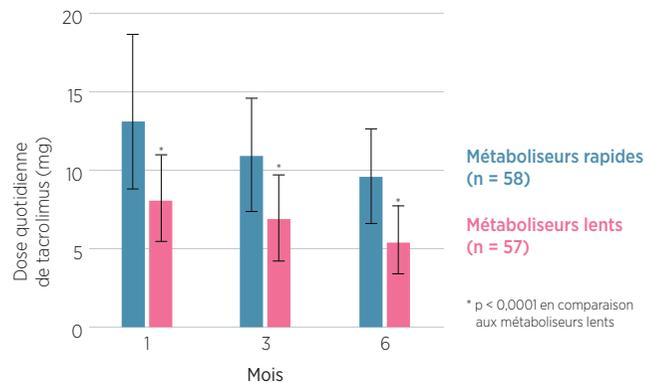
PATIENTS TRANSPLANTÉS HÉPATIQUES : LES MÉTABOLISEURS RAPIDES SELON LE RATIO C/D



Les métaboliseurs rapides transplantés hépatiques pourraient nécessiter des doses de tacrolimus plus élevées* (12)

Des **doses journalières moyennes en tacrolimus plus élevées** et **un risque de néphrotoxicité plus important*** (12)

Doses quotidiennes moyennes de tacrolimus (12)



⊕ Dans cette étude, les métaboliseurs rapides sont plus susceptibles de développer une néphrotoxicité liée aux inhibiteurs de la calcineurine. En cas de changement d'immunosuppresseur, la néphrotoxicité semble être la raison principale de changement de traitement chez les métaboliseurs rapides (32,8 % vs 14 %).

Méthodologie : étude de cohorte rétrospective réalisée en Allemagne chez 115 patients transplantés hépatiques sur donneur cadavérique entre Janvier 2000 et Mars 2012, sous traitement immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate mofétil et prednisolone). Le tacrolimus a été initié à une dose de 0,1 mg/kg deux fois par jour avec une concentration cible de 7-12 ng/mL au cours du premier mois, 6-10 ng/mL à partir du mois 2 au mois 3 et 4-8 ng/mL pour la période restante.

Critères d'exclusion : changement de traitement immunosuppresseur et décès.

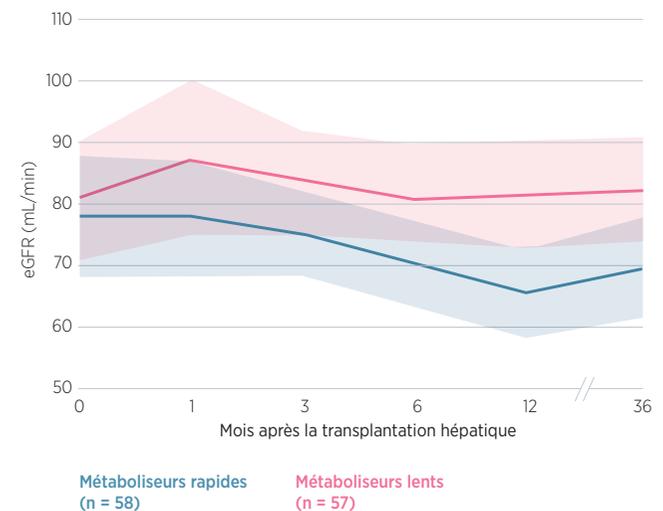
Objectif : analyser la relation entre le métabolisme du tacrolimus estimé par le ratio C/D et la fonction rénale chez les patients transplantés hépatiques



Métabolisme rapide du tacrolimus : un impact sur la fonction rénale ? (12)

Les métaboliseurs rapides* présenteraient **une fonction rénale plus altérée** à partir de 6 mois, en comparaison aux métaboliseurs lents**, (12)

Fonction rénale des patients transplantés hépatiques selon la formule Cockcroft-Gault (12)



MÉTABOLISME RAPIDE DU TACROLIMUS : UN FACTEUR DE RISQUE À NE PAS NÉGLIGER ET UNE SURVEILLANCE À ADAPTER ^(8,13)

Parmi les **patients transplantés rénaux ou hépatiques**, les **métaboliseurs rapides*** peuvent :

- Nécessiter **des doses plus élevées de tacrolimus** pour assurer le maintien de concentrations thérapeutiques cibles. ^(3,8)
- Présenter **une fonction rénale plus dégradée** en post-transplantation. ^(8,12)
- Présenter **un risque de toxicité** en raison des néphropathies liées aux anticalcineurines ou au virus BK chez les patients **transplantés rénaux**. ⁽⁸⁾
- **Présenter un risque plus élevé de rejet aigu**, prouvé par biopsie **après transplantation rénale**. ^(7,11)

* En comparaison aux métaboliseurs lents

La surveillance générale recommandée par la HAS pour les patients transplantés s'applique également aux patients métaboliseurs rapides.

Références bibliographiques

1. Guellec CL, *et al.* Pharmacocinétique, choix et adaptation de posologie. Médecine thérapeutique. 2005;11(3):219-25.
2. Stillhart C, *et al.* Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations--An UNGAP review. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;147:105280.
3. Andrews LM, *et al.* Consideration of the ethnic prevalence of genotypes in the clinical use of tacrolimus. Pharmacogenomics. 2016;17(16):1737-40.
4. Birdwell KA, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(1):19-24.
5. Thervet E, *et al.* Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(6):721-6.
6. Oberbauer R, *et al.* Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: New pharmacokinetic perspectives. Transplantation Reviews. 2020;34(2):100531.
7. Thongprayoon C, *et al.* Impacts of high intra- and inter-individual variability in tacrolimus pharmacokinetics and fast tacrolimus metabolism on outcomes of solid organ transplant recipients. JCM. 2020;9(7):2193.
8. Thölking G, *et al.* The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. Bueno V, ed. PLoS ONE. 2014;9(10):e111128.
9. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology & Therapeutics. 2013;138(1):103-41.
10. Saiz-Rodríguez M, *et al.* Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates. Biomedicine. 2020;8(4):94.
11. Egeland EJ, *et al.* High tacrolimus clearance is a risk factor for acute rejection in the early phase after renal transplantation. Transplantation. 2017;101(8):e273-e279.
12. Thölking G, *et al.* Tacrolimus concentration/dose ratio is associated with renal function after liver transplantation. Ann Transplant. 2016;21:167-79.
13. HAS. Synthèse des recommandations professionnelles, Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf Consulté le 19 Avril 2021.