



PHARMACOLOGIE : DU MEDICAMENT AU PATIENT

Zoom sur les traitements
immunosuppresseurs



Introduction

La pharmacologie — terme dérivé du grec « pharmakon » qui veut dire à la fois remède et poison — est l'étude scientifique de l'action, des effets et des interactions d'un médicament sur l'organisme. ^(1,2)

Cette science se divise en deux disciplines : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

L'administration d'un médicament s'accompagne d'un **effet pharmacologique** dont l'intensité et/ou la durée dépendent généralement des **concentrations du principe actif au niveau du site d'action**. L'étude de la relation « dose-concentration » est l'objet de la pharmacocinétique. ⁽³⁾ Paracelsus, alchimiste du Moyen-âge, a d'ailleurs théorisé son principe avant l'heure, avec son expression : « Seule la dose fait le poison » ! ⁽¹⁾

La pharmacocinétique a pour but d'**étudier les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des principes actifs** et de les **quantifier** par l'intermédiaire des paramètres pharmacocinétiques. L'intérêt de la pharmacocinétique pour le praticien est double ⁽³⁾ :

- d'une part, elle débouche sur l'établissement des modalités d'administration des médicaments permettant d'obtenir des concentrations thérapeutiques chez la majorité des sujets ; ⁽³⁾
- d'autre part, connaissant les étapes du devenir du principe actif, elle permet d'identifier les sources de variabilité interindividuelle et, ainsi, de proposer notamment des mesures d'adaptation de posologie. ⁽³⁾

Cette brochure a pour objectif de fournir aux cliniciens une approche en miroir théorie/pratique sous la forme d'un rappel des fondamentaux en pharmacologie illustrés par une approche clinique : de la pharmacologie du médicament au patient.

Un focus pratique sur les traitements immunosuppresseurs à base d'anticalcineurines est proposé en fin de document.

Sommaire

Étapes du devenir des médicaments dans l'organisme : ADME

4

Paramètres pharmacocinétiques

12

Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD)

14

Suivi thérapeutique pharmacologique

16

Focus sur les immunosuppresseurs

18

Conclusion

22

Références bibliographiques

23

Du processus pharmacocinétique

À partir de son site d'administration, un médicament va être tour à tour absorbé, distribué, métabolisé et éliminé. L'étude de ces étapes — communément regroupées sous l'acronyme ADME — et donc de la façon dont le corps affecte le médicament, est la pharmacocinétique. ^(1,3)

ABSORPTION

Passage du principe actif de son site d'administration
vers la circulation sanguine générale. ^(1,3)

L'absorption peut être **sublinguale, digestive (orale), cutanée, rectale, vaginale, intranasale, oculaire, pulmonaire**, etc. ^(1,3)

Les **voies intraveineuses et intraartérielles** conduisent le médicament directement dans la circulation générale, sans phase d'absorption identifiable et avec une biodisponibilité de 100 %. ⁽¹⁾

La **voie orale est la voie d'administration la plus courante car facile et pratique**, mais elle peut être soumise à divers facteurs de variabilité.

La vitesse de résorption est appréciée par la concentration maximale (C_{\max}) et par le temps correspondant à l'obtention de cette concentration (T_{\max}) ⁽³⁾ (cf page 12 du présent document).

Biodisponibilité

Fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine générale à partir
de son site d'administration, et vitesse de ce processus. ⁽³⁾

L'absorption a un **impact direct sur la fraction de principe actif qui atteint la circulation générale** (biodisponibilité). ^(1,3)

La **biodisponibilité d'un principe actif** est ainsi **propre à une voie d'administration et à une forme galénique** données, mais aussi **propre à chaque individu**. ⁽³⁾

Elle est estimée par le rapport des surfaces sous la courbe (aire sous la courbe, ASC) (cf page 12 du présent document). ⁽³⁾

au patient

Chacune de ces étapes peut être modifiée sous l'influence de facteurs liés à l'individu ou à son environnement, et la pharmacocinétique d'un même médicament varie selon les sujets. ⁽³⁾



Un grand nombre de **facteurs personnels, physiologiques, pathologiques ou liés au comportement** du patient peuvent avoir un **impact sur l'absorption et la biodisponibilité**, comme par exemple :

- **Facteurs personnels :**

- L'âge ^(1,3-5), notamment dans les populations pédiatriques et chez les sujets très âgés ; ^(4,5)
- Le sexe ; ⁽⁴⁾
- Des facteurs ethniques et génétiques. ⁽⁴⁾

- **Facteurs physiopathologiques :**

- La santé gastrointestinale liée à la voie orale, notamment : la diarrhée, la constipation, les vomissements ; ⁽¹⁻⁴⁾
- La morphologie et la physiologie du tractus gastro-intestinal ; ⁽⁴⁾
- Les variations du pH gastrique ; ⁽⁷⁾
- L'état de la circulation sanguine ; ⁽²⁾
- L'obésité ; ^(4,6)
- Certaines pathologies telles que l'insuffisance rénale ou hépatique ⁽⁶⁾, l'insuffisance cardiaque, ⁽³⁾ les maladies systémiques et du tractus gastro-intestinal ; ⁽⁴⁾
- La grossesse. ⁽⁴⁾

- **Facteurs comportementaux :**

- La prise ou non d'un repas avec le traitement ; ^(3,4)
- L'alimentation, notamment le jus de pamplemousse ; ^(3,4,7)
- Les interactions médicamenteuses, avec par exemple les pansements gastriques ; ⁽³⁾
- La polymédication. ⁽⁴⁾

Du processus pharmacocinétique

DISTRIBUTION

Mouvement du médicament vers les tissus,
à partir de la circulation sanguine. ⁽¹⁾

Le médicament doit être **distribué au niveau du site d'action, en concentration suffisante** pour générer une action thérapeutique. ⁽¹⁾

Il se distribue plus ou moins intensément dans les tissus cibles, en fonction de sa fixation aux protéines plasmatiques, de la vascularisation et de la composition des tissus. ⁽³⁾

La distribution d'un médicament a, de fait, un impact sur son efficacité et sa durée d'action. ⁽⁸⁾ Enfin, seule la fraction plasmatique libre des médicaments peut diffuser dans les tissus et les organes. ⁽⁸⁾

Volume de distribution

Quantité de principe actif administrée, divisée par la concentration plasmatique théorique extrapolée au temps d'administration. ⁽¹⁾
Volume fictif dans lequel devrait se diluer le médicament pour être à la même concentration que dans le plasma. ⁽³⁾

Le volume de distribution permet d'apprécier la **distribution tissulaire d'un médicament**. Ainsi, un **volume de distribution élevé** signifie que le médicament est **fortement concentré dans les tissus**, donc que sa diffusion est importante. ⁽³⁾

La liaison protéine-médicament a un impact sur le volume de distribution. ⁽⁸⁾

A noter qu'en pratique clinique, il est **important de connaître les modifications du volume de distribution** car ce dernier influe sur les concentrations du médicament. ⁽³⁾



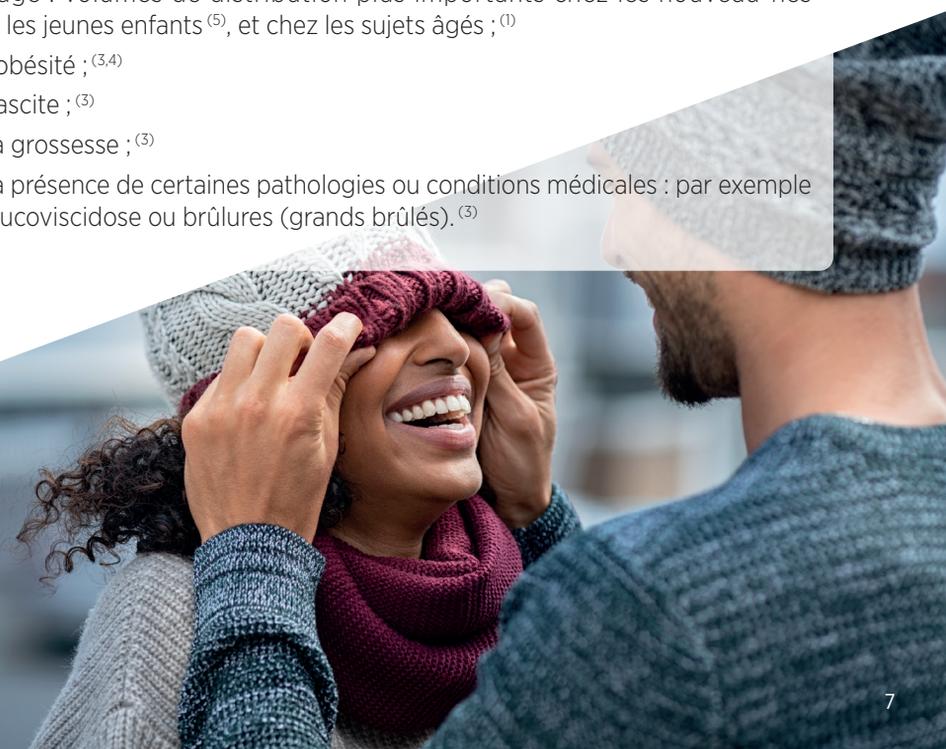
De nombreux facteurs physiopathologiques liés au patient peuvent impacter la distribution d'un médicament et la mesure du volume de distribution :

Facteurs impactant la distribution :

- L'âge ⁽⁵⁾, le vieillissement ; ⁽¹⁾
- L'hypoalbuminémie ; ⁽³⁾
- L'obésité ; ⁽³⁾
- La composition tissulaire : présence de protéines inflammatoires, d'œdèmes (dont l'ascite) ; ⁽³⁾
- Les médicaments : compétition entre deux médicaments pour les mêmes sites de fixation aux protéines plasmatiques. ⁽³⁾

Facteurs impactant le volume de distribution :

- L'âge : volumes de distribution plus importants chez les nouveau-nés et les jeunes enfants ⁽⁵⁾, et chez les sujets âgés ; ⁽¹⁾
- L'obésité ; ^(3,4)
- L'ascite ; ⁽³⁾
- La grossesse ; ⁽³⁾
- La présence de certaines pathologies ou conditions médicales : par exemple mucoviscidose ou brûlures (grands brûlés). ⁽³⁾



Du processus pharmacocinétique

MÉTABOLISME

Transformations métaboliques subies par le médicament dans l'organisme permettant de le rendre plus hydrosoluble, donc plus facilement éliminable. ⁽³⁾

Le **foie est le lieu habituel de ces biotransformations** mais elles peuvent également intervenir dans le tractus gastrointestinal, les reins, les poumons et la peau. ^(1,3)

Les biotransformations sont **catalysées par des enzymes cellulaires** pouvant intervenir de manière séquentielle. Les principaux mécanismes sont des **réactions d'oxydation**, catalysées notamment par les cytochromes P450 (CYP : CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2...) et des **réactions de conjugaison**, catalysées notamment par les UDP-glucuronyltransférases ou les sulfotransférases. ^(3,8)

Une **attention particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses**. En effet, le métabolisme est le processus pharmacocinétique le plus fréquemment concerné par celles-ci. Il peut s'agir **d'inhibition ou d'induction enzymatique avec risque de sur- ou de sous-exposition au principe actif**. ⁽³⁾

On note, parmi les plus connues, les interactions médicamenteuses médiées par le CYP3A4 responsables d'effets indésirables par surdosage (inhibition du métabolisme) ou d'inefficacité par sous-dosage (induction du métabolisme de certains médicaments). ⁽³⁾

au patient



Quelques exemples des principaux facteurs de variabilité intra- et inter-individuelle du métabolisme d'origine physiologique, pathologique ou environnementale :

- L'immaturation enzymatique du nouveau-né, pouvant conduire à un risque de surdosage. ^(2,3)
- Les altérations de la fonction hépatique provoquées par :
 - un défaut d'élimination ; ⁽³⁾
 - des maladies affectant le foie directement (hépatites, stéatose, fibrose, cirrhose) ou indirectement (insuffisance cardiaque) ; ⁽²⁾
 - le vieillissement. ⁽¹⁾
- Les polymorphismes génétiques des enzymes de biotransformation : concentrations différentes et donc effets pharmacologiques différents selon le statut génétique. ⁽³⁾



Du processus pharmacocinétique

EXCRÉTION/ÉLIMINATION

Processus d'arrêt de l'activité du médicament par élimination directe ou métabolisation et excrétion des métabolites par l'organisme. ⁽⁹⁾

L'excrétion d'un médicament peut se faire par plusieurs voies :

- Voie liquide : majoritairement **urinaire** et **biliaire** mais également excrétion via la **sueur**, les **larmes**, la **salive** et le **lait maternel** ; ⁽¹⁾
- Voie solide : via les selles et les phanères. ⁽¹⁾

L'élimination rénale est souvent secondaire à la métabolisation mais aussi parfois directe sous forme inchangée, si le médicament est suffisamment hydrosoluble. ⁽³⁾

Le principal facteur de variation de l'élimination rénale des médicaments est la modification de la filtration glomérulaire. ⁽³⁾

Temps de demi-vie

Temps nécessaire pour qu'une concentration C d'un médicament dans un liquide biologique ou un tissu diminue de moitié ; exprimé en unité de temps (min, h ou j). ⁽³⁾

Le temps de demi-vie est très important pour définir la périodicité d'administration des médicaments.

À l'échelle **individuelle**, la demi-vie d'un médicament **peut varier considérablement** sous l'influence des facteurs modifiant le métabolisme ou l'élimination. ⁽³⁾



Les facteurs physiopathologiques qui peuvent influencer sur l'élimination sont par exemple :

- **L'âge :**

- Fonction rénale moins efficace chez les prématurés et les nouveau-nés, ainsi que chez les sujets âgés chez qui le débit de filtration glomérulaire est plus faible. ^(1-3, 5)

- **Le dysfonctionnement de certains organes :**

- L'insuffisance rénale aiguë ou chronique, qui conduit à une accumulation du médicament et à une surexposition. ⁽³⁾
- Des pathologies impactant le débit sanguin rénal ou le débit urinaire, comme par exemple l'insuffisance cardiaque congestive, les pathologies du foie et les pathologies de l'hormone anti-diurétique. ⁽¹⁰⁾
- Les pathologies du foie telles que la cirrhose, qui entraînent une augmentation de la demi-vie des médicaments à fort métabolisme ou élimination hépatique, ce qui contribue à leur toxicité. ⁽¹⁰⁾
- Des pathologies diminuant le flux artériel hépatique telles l'hypovolémie ou l'hypotension. ⁽¹⁰⁾

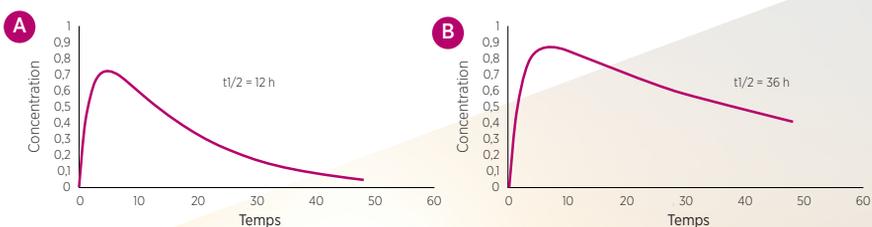


Fig. 1 : Impact de l'état de la fonction rénale sur le temps de demi-vie d'un médicament : évolution moyenne des concentrations suite à l'administration d'une même dose de médicament par voie orale à un groupe de sujets normaux (A) et à un groupe de sujets insuffisants rénaux (B) chez lesquels la demi-vie est trois fois plus longue.

D'après (3)

C_{MAX} ET C_{MIN}

À l'état d'équilibre, c'est-à-dire après administration répétée du médicament pendant au moins 5 demi-vies, les concentrations sanguines du médicament fluctuent entre une concentration maximale (C_{max}) et une concentration minimale (C_{min}).⁽³⁾

Ces paramètres sont **importants à déterminer en pratique clinique** lorsqu'une relation a été établie entre l'un d'eux et la réponse thérapeutique.⁽³⁾

Lorsque **l'efficacité thérapeutique dépend d'un pic de concentration suffisant**, comme pour l'effet bactéricide des antibiotiques aminoglycosides par exemple, l'adaptation individuelle de posologie s'attachera à **maximiser la C_{max}** en adaptant la dose administrée de façon à compenser les éventuelles modifications du volume de distribution, dans la limite de la posologie recommandée pour éviter le risque de surdosage.⁽³⁾

La C_{min} **est le paramètre utilisé** pour le **suivi thérapeutique de la plupart des médicaments à marge thérapeutique étroite** comme la théophylline, les digitaliques, les antiépileptiques ou les immunosuppresseurs. Elle peut varier sous l'influence des facteurs modifiant la demi-vie d'élimination du médicament et l'adaptation de posologie reposera sur un ajustement de la dose et de l'espacement des prises.⁽³⁾

AIRE SOUS LA COURBE (ASC)

Reflet de l'exposition cumulée de l'organisme au médicament dans l'intervalle de temps considéré.⁽³⁾

L'ASC est **calculée à partir des données expérimentales de concentrations d'un médicament au cours du temps**. Elle est exprimée en unité de concentration × unité de temps (ex : mg.L⁻¹.h).⁽³⁾

L'effet des médicaments n'est pas toujours bien corrélé à la dose mais dépend fortement de l'exposition de l'organisme au médicament, c'est-à-dire de l'ASC. Des relations entre l'ASC et l'efficacité ou la toxicité sont bien établies pour divers médicaments, comme les immunosuppresseurs, les anticancéreux, les antibiotiques.⁽³⁾

L'ASC est à la base du calcul d'autres paramètres pharmacocinétiques, comme le facteur de biodisponibilité (F %), qui est égal au rapport de l'ASC obtenue avec la forme médicamenteuse considérée sur l'ASC obtenue avec la même dose par voie intraveineuse.⁽³⁾

le devenir du médicament dans l'organisme

À l'état d'équilibre, au-delà de C_{\max} et C_{\min} , d'autres paramètres sont habituellement mesurés. Il peut s'agir de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC_{0-t}) ou de la fluctuation et du swing exprimés en %, dont les équations diffèrent par le dénominateur.⁽⁹⁾

Fluctuation (%)

Elle correspond à l'écart relatif entre les concentrations maximales et les concentrations minimales :

$$(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\text{moyenne}}^{(9)}$$

Souvent utilisée pour évaluer les écarts de concentrations sanguines des médicaments à libération prolongée.⁽⁹⁾

Swing (%)

C'est l'écart des concentrations maximales par rapport aux concentrations minimales :

$$100 (C_{\max} - C_{\min}) / C_{\min}^{(9)}$$

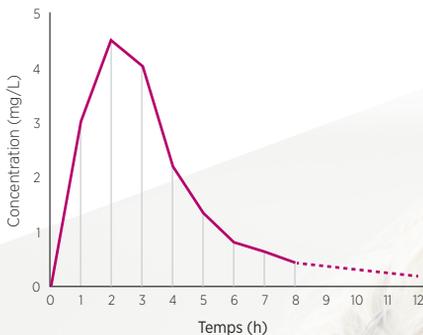


Fig. 2 : Calcul de l'ASC par la méthode des trapèzes.

L'ASC peut être estimée de plusieurs façons⁽³⁾

- soit par la méthode des trapèzes : l'ASC est la somme des trapèzes délimités par les points expérimentaux,
- soit par l'équation exponentielle décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps : l'ASC est obtenue par l'intégrale de cette équation,
- soit par estimation Bayésienne, *via* la clairance orale du produit estimée à partir d'un nombre limité de points qui conduit ensuite à l'ASC par la formule : $ASC = \text{dose} / \text{clairance orale}$.

La modélisation PK-PD

L'objectif des modèles décrivant les relations concentration-effet *in vivo* ou des modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) est de **servir de base à la sélection de la posologie** permettant **d'obtenir le profil pharmacologique souhaité** au cours du temps.⁽¹⁾

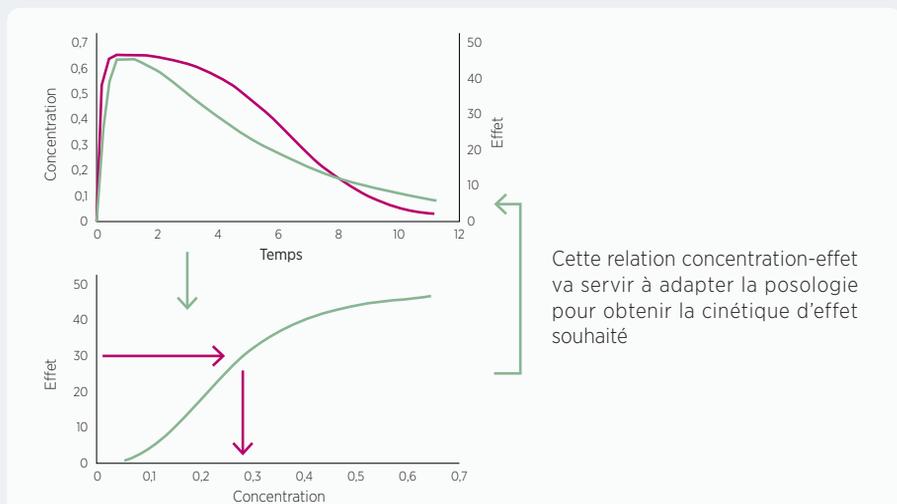


Fig. 3 : Modélisation PK-PD (—) en utilisant la cinétique des concentrations (—) et la cinétique de l'effet (—).
D'après (1)

Les biomarqueurs de réponse pharmacologique permettent une **modélisation PK-PD fondée sur ce qui est connu du mécanisme d'action du médicament**. Les connaissances biologiques sont utilisées pour transformer le schéma classique décrivant la relation pharmacocinétique (dose concentration) et la relation PK-PD (concentration-effet), en une vision mécanistique de la relation dose-effet. Celle-ci peut prendre en compte la concentration au site d'action biologique, l'activation ou l'inactivation de la cible, la transduction du signal, les effets pharmacologiques à l'échelle d'un tissu ou d'un organe et, au final, l'effet thérapeutique.⁽¹⁾

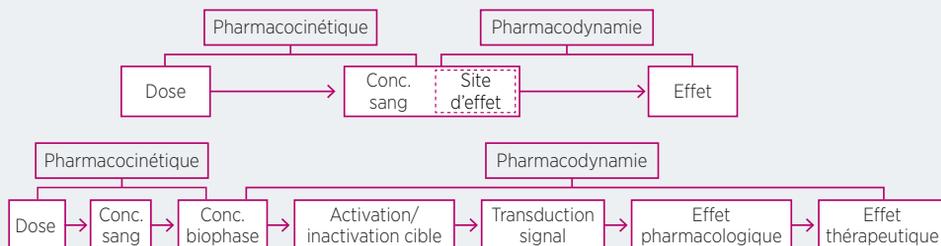


Fig. 4 : Principe de la modélisation PK-PD basée sur le mécanisme d'action

au service du patient

Pour une modélisation PK-PD, les **marqueurs quantitatifs de la réponse aux médicaments peuvent être utilisés selon leur vitesse de variation** au cours du temps. S'il s'agit de marqueurs d'une réponse rapide, ils peuvent être modélisés en fonction de la concentration ; s'ils correspondent à une réponse retardée, ils peuvent être reliés à l'exposition cumulée, c'est-à-dire à l'ASC durant un intervalle de prise ou à l'ASC cumulée. Les éléments prédictifs de la réponse thérapeutique (génomiques et phénotypiques, pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques), qu'ils soient qualitatifs ou quantitatifs, peuvent être utilisés comme co-variables des paramètres du modèle PK-PD.⁽¹¹⁾

Plus concrètement, les **biomarqueurs sont utiles si la relation concentration-effet est complexe**.

Par exemple, dans le cas des **immunosuppresseurs** :

- s'il y a une association médicamenteuse (ce qui est en fait toujours le cas) ;⁽¹¹⁾
- s'il existe une variabilité intra-individuelle, notamment un effet du délai post-transplantation sur la sensibilité au traitement ;⁽¹¹⁾
- s'il y a une importante variabilité inter-individuelle de la relation concentration-effet.^(11,12)

Le Réseau National de Pharmacogénétique souhaite même que les tests avec biomarqueurs pharmacogénétiques comme le cytochrome P450 3A5 puissent être inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale et fassent l'objet d'un remboursement.⁽¹³⁾



Le suivi thérapeutique pharmacologique

Le **suivi thérapeutique pharmacologique** (STP) est une spécialité clinique multidisciplinaire. Son objectif est **d'améliorer les soins aux patients en ajustant de manière individuelle la dose** des médicaments pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré que cette pratique améliorerait leur devenir, soit chez tous les patients, soit dans des populations particulières.⁽¹⁴⁾

Le STP peut être fondé sur des **informations pharmacogénétiques, biométriques ou cliniques *a priori*** et/ou sur la **mesure *a posteriori* des concentrations sanguines des médicaments** (suivi pharmacocinétique) ou de **marqueurs biologiques d'effets, intermédiaires ou cliniques** (suivi pharmacodynamique).⁽¹⁴⁾

Le STP pour quels médicaments ?⁽¹⁵⁾

Le STP intéresse en première intention des médicaments à marge thérapeutique étroite et présentant une grande variabilité interindividuelle des concentrations pour une même dose. **Cependant, ces deux paramètres ne sont pas suffisants pour justifier un STP si des études n'ont pas montré que des concentrations variables sont elles-mêmes associées à des effets variables, incluant l'échec thérapeutique.**

Le groupe STP de la SFPT (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique) a évalué le niveau de preuve de l'intérêt du STP (voir tableau ci-dessous).

Niveau de recommandation	Exemples d'arguments justifiant cette classification
Indispensable	La prise en charge médicale dépend directement du résultat du STP. Le recours au STP figure dans les recommandations de prescription ou dans le résumé des caractéristiques du produit.
Fortement recommandé	Des essais randomisés ont montré un gain en termes de réponse ou de toxicité. Des études pharmaco-économiques ont montré l'utilité du STP.
Recommandé	Des études non randomisées ont montré un gain en termes de réponse ou de maîtrise de la toxicité.
Eventuellement utile	Le médicament présente une importante variabilité pharmacocinétique et un lien a été montré dans certaines situations entre un paramètre d'exposition et la réponse.
Restant à évaluer	La variabilité pharmacocinétique est importante, mais le lien entre concentration et réponse n'est pas établi, souvent dans un contexte de marge thérapeutique assez large.

Tab. 1 : Recommandations pour le STP en pratique clinique^(3,15).

pour optimiser le traitement du patient

Quelques exemples d'optimisation de traitement par le STP
selon la définition de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

- **Traitement anticancéreux (inhibiteur de la tyrosine kinase) :** ⁽¹⁶⁾
 - aide pour suivre l'observance, comprendre l'absence de réponse et gérer les interactions médicamenteuses.
 - niveau de preuve : « recommandé » à « éventuellement utile »
- **Traitement antibiotique :**
 - permet d'améliorer l'atteinte de l'objectif PK PD et diminuer l'incidence de sous et surdosage en bêtalactamines chez les patients en soins critiques ⁽¹⁷⁾
 - permet d'améliorer l'efficacité et de réduire la toxicité avec un rapport coût-efficacité favorable. ⁽¹⁸⁾
 - niveau de preuve : « indispensable » à « fortement recommandé » ⁽¹⁸⁾
- **Traitements anti-épileptiques :** ⁽¹⁹⁾
 - plusieurs études montrent une relation concentration-effet, mais deux essais interventionnels ont conclu à l'absence d'intérêt du STP, bien qu'il soit de pratique courante. Cependant, de nombreuses interactions médicamenteuses sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques.
 - niveau de preuve : « recommandé »
- **Traitement immunosuppresseur :** voir page 18



Pharmacologie des immunosuppresseurs

DES CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES PARTICULIÈRES

Contraignantes

Les **immunosuppresseurs nécessitent un suivi thérapeutique personnalisé** en raison de leur marge thérapeutique étroite, de leur importante variabilité inter-individuelle en termes de concentrations sanguines et du risque d'interactions médicamenteuses. ⁽²⁰⁾

Comme le rappelle la Société Francophone de Transplantation, pour la FDA (Food Drug Administration), les médicaments à marge thérapeutique étroite sont définis comme des **médicaments dont la concentration minimale toxique est inférieure à 2 fois la concentration minimale efficace chez l'homme, ou nécessitant un ajustement de posologie et une surveillance** précautionneuse du patient. ⁽²¹⁾

Susceptibles de nombreuses variations

- Variabilité journalière de l'absorption ; ⁽²²⁾
- Variations inter-individuelles de la relation dose-exposition (variabilité pharmacocinétique) ; ⁽²³⁾
- Variation potentielle de la fenêtre thérapeutique dans le temps, en raison d'une diminution du risque de rejet au fil du temps ; ⁽²²⁾
- Augmentation du risque cumulatif de toxicité avec le temps (néphrotoxicité induite par certains immunosuppresseurs) ; ⁽²²⁾
- Pour un médicament en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs, variation de la fenêtre thérapeutique en fonction du potentiel synergique des immunosuppresseurs et des toxicités communes éventuelles. ⁽²²⁾

Quelques exemples de l'intérêt du STP sous immunosuppresseur :

- permet d'évaluer et d'ajuster le dosage des immunosuppresseurs ⁽²⁰⁾
- pourrait améliorer l'observance ⁽²⁴⁾
- aide à la prise en charge des patients ⁽²⁵⁾
- jugé «nécessaire» et «obligatoire» ^(26,27)

influence des facteurs liés au patient



Les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité et la toxicité d'un traitement immunosuppresseur, de façon directe ou indirecte, sont multiples. ^(3,22,23,25,28)

- **Physiologiques :**

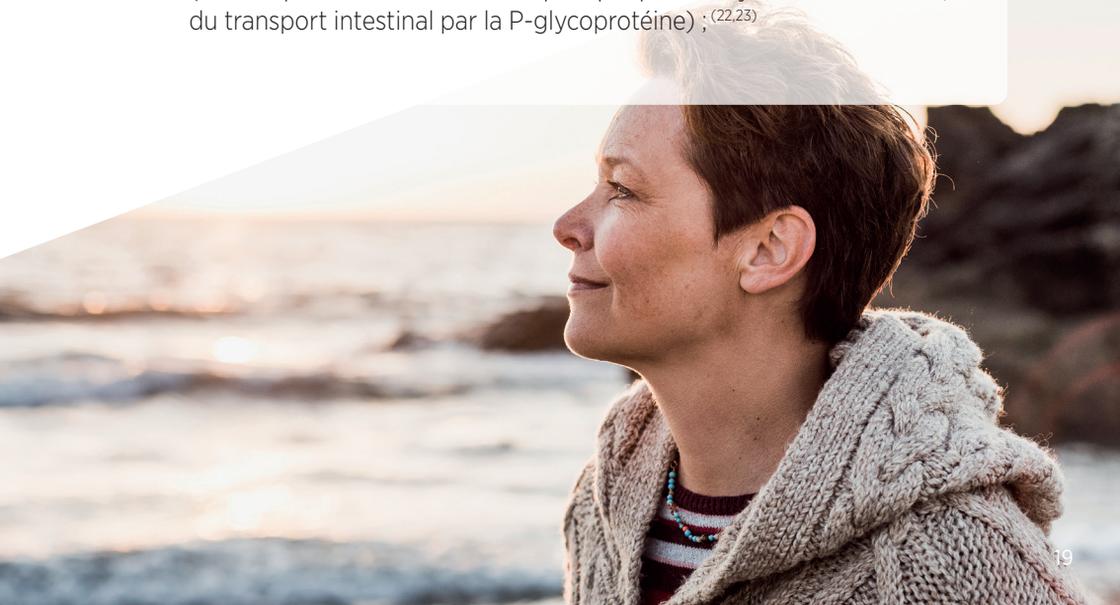
- Sexe et âge du donneur et du receveur ; ⁽²²⁻²⁸⁾
- Poids ; ⁽²³⁾
- Ethnie ; ⁽²²⁾
- Polymorphismes et facteurs génétiques. ⁽²³⁾

- **Pathologiques :**

- Insuffisance rénale et/ou hépatique ; ^(28,29)
- Inflammations et infections ; ⁽³⁰⁾
- Reprise retardée de fonction du greffon ; ⁽²⁸⁾
- Troubles de l'absorption (en particulier diarrhées), vitesse de vidange gastrique (ex : chez le diabétique avec gastroparésie), hémocrite ou encore albuminémie. ⁽²³⁾

- **Environnementaux :**

- Interactions médicamenteuses essentiellement d'ordre pharmacocinétique (ex : étape du métabolisme hépatique par les cytochromes P450, ou du transport intestinal par la P-glycoprotéine) ; ^(22,23)



STP des immunosuppresseurs

SUCCÈS DE LA TRANSPLANTATION

Un traitement optimal par immunosuppresseurs est essentiel au succès d'une transplantation d'organe solide.

Le STP des immunosuppresseurs peut s'orchestrer de plusieurs façons :

- Soit par **l'utilisation d'une concentration unique**, c'est-à-dire une seule concentration mesurée à un délai défini après l'administration (concentration résiduelle ou C_0 ; concentration 2 h après l'administration) mais cette approche est remise en question car la pratique montre que ces points ne sont parfois pas les meilleurs indicateurs. ^(31,32)

ou

- Par l'ASC (**Aire Sous la Courbe**), qui est estimée comme étant de façon générale le meilleur marqueur d'exposition mais qui nécessite un nombre important de prélèvements sanguins. ⁽²³⁾

Pour éviter les prélèvements sanguins multiples, **l'estimation bayésienne a posteriori des paramètres pharmacocinétiques individuels**, reposant sur des caractéristiques du patient et quelques concentrations mesurées, permet d'estimer l'ASC_{0-12h} ou l'ASC_{0-24h} et **semble une solution intéressante**. ^(31,33)

La valeur cible de marqueurs d'exposition est alors définie comme celle pour laquelle le meilleur rapport bénéfice/risque est obtenu dans la population (ou dans un groupe défini de patients). ⁽²¹⁾

Adaptation individuelle

Quelques exemples d'optimisation de traitements immunosuppresseurs à base d'anticalcineurines par le STP

- Identification des facteurs à modifier pour optimiser la prise en charge des patients ayant reçu une transplantation rénale et hépatique. ⁽²⁹⁾
- Minimisation de l'exposition à la ciclosporine chez les transplantés rénaux à faible risque de rejet, avec amélioration de la fonction rénale et de la pression artérielle à deux ans. ⁽³⁴⁾



Conclusion

En pratique clinique, le praticien doit **trouver l'équilibre optimal entre l'efficacité thérapeutique d'un médicament et la survenue d'événements indésirables**, qui peuvent parfois conduire à un arrêt de traitement. ⁽²³⁾

La meilleure façon d'y parvenir est **d'agir au cas par cas et donc d'individualiser le traitement** pour chaque patient. C'est ce que recherchent notamment les équipes de transplantation avec les traitements immunosuppresseurs. ⁽²³⁾

Cela implique de connaître, comprendre et maîtriser les déterminants de la relation dose-concentration et si possible concentration-effets du médicament d'intérêt, et de savoir les utiliser pour **mener au mieux le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)** qui permettra d'arriver à cette approche spécifique pour un patient donné. ^(3,14)

En effet, dans une ère de thérapies combinées où les cliniciens **doivent adapter l'immunosuppression aux caractéristiques de chaque patient**, en modifiant la dose et les médicaments au fur et à mesure de l'évolution des conditions et du temps, le STP prend toute sa place dans cet objectif d'individualisation du traitement. ^(3,23)

La plupart des principes de l'individualisation des traitements immunosuppresseurs sont déjà posés depuis des années. ⁽²³⁾ L'intérêt de l'utilisation de ces principes a été étudiée dans plusieurs études. ⁽³²⁻³⁴⁾

1. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *Journal of nuclear medicine technology*. 2018;46(3):221-30.
2. Barber P, Robertson D. *Essentials of Pharmacology for Nurses*. Edition McGraw Hill 2009.
3. Le Guellec C, *et al*. Pharmacocinétique, choix et adaptation de posologie. *Médecine thérapeutique*. 2005;11(3):219-225.
4. Stillhart C, *et al*. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations--An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci*. 2020;147:105280.
5. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;79(3):395-404.
6. Spruill WJ. *Concepts in clinical pharmacokinetics*. Edition American Society of Health-System Pharmacists. 2014 (6ème édition).
7. Ashbee HR, Gilleece M. Has the era of individualised medicine arrived for antifungals? A review of antifungal pharmacogenomics. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:881-94.
8. Chatelut E, *et al*. *Pharmacocinétique : les fondamentaux*. Éditions Edimark. 2018.
9. Kar A. *Essentials of Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Edition Elsevier. 2010.
10. Garza AZ, *et al*. Drug Elimination. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/?report=printable> - Consulté le 23/02/2022.
11. Paintaud G, *et al*. Biomarqueurs et étude pharmacocinétique-pharmacodynamique des immunosuppresseurs. *Thérapie*. 2004;59(2):179-83.
12. Noceti O, *et al*. Activity of the Calcineurin Pathway in Patients on the Liver Transplantation Waiting List: Factors of Variability and Response to Tacrolimus Inhibition. *Clin Chem*. 2017;63(11):1734-44.
13. Marquet P, *et al*. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *Thérapie*. 2015;70(1):1-10.
14. Marquet P. Vingt ans de suivi thérapeutique pharmacologique ! *La Lettre du Pharmacologue*. 2007;21(1-2):41-44.
15. Legendre C, *et al*. Inhibiteurs de la calcineurine. *La transplantation rénale*. Éditions Médecine Sciences Publications Lavoisier. 2012.
16. Bouchet S, *et al*. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de tyrosinase dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques. *Thérapie*. 2010;65(3):213-18.
17. Guilhaumou R, Garnier M. Optimisation du traitement par bêta-lactamines chez le patient de soins critiques. Recommandations communes à la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) et à la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). *La Lettre du Pharmacologue*. 2020;34(1-2):24-30.
18. Venisse N, Boulamery A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. *Thérapie*. 2011;66 (1):39-44.
19. Bentué-Ferrer D, *et al*. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie*. 2010;65(3):233-40.
20. Posfay-Barbe KM, *et al*. Immunosuppressant therapeutic drug monitoring and trough level stabilisation after paediatric liver or kidney transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20156.
21. Le Meur Y, *et al*. Recommandation de la Société francophone de transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs. *Le Courrier de la transplantation*. 2012;12(2):102-06.
22. Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant*. 2008;13(3):5-10.
23. Legendre C, *et al*. Individualisation des traitements. *La transplantation rénale*. Éditions Médecine Sciences Publications Lavoisier. 2012.
24. Udomkarnjananon S, *et al*. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in hepatology and gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101756>.
25. Brunet M, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit* 2019;41:261-307.
26. Billaud E. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. *EMC Biologie médicale*. 2006;1(1).
27. Marquet P, *et al*. Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine. *EMC Biologie médicale*. 2006;1(1). 2010;87(6):721-6.
28. Vanhove T, *et al*. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *American Journal of Transplantation* 2016;16:2954-63.
29. Cossart AR, *et al*. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Relation to Calcineurin Usage in Elderly Kidney Transplant Recipients. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:635165.
30. Stanke-Labesque F, *et al*. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther*. 2020;215:107627. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107627.
31. Marquet P. Estimateurs bayésiens des immunosuppresseurs et applications cliniques. *La Lettre du Pharmacologue*. 2008;22(1):29-33.
32. Andrews LM, *et al*. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2017;13(12):1225-36.
33. Marquet p, *et al*. Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021;60:611-22.
34. Etienne I, *et al*. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3096-106.
35. Shuker N, *et al*. high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant International*. 2016. doi:10.1111/tri.12798
36. Pallet N, *et al*. Long-Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP3A5 Genotype. *American Journal of Transplantation* 2016;16:2670-75.
37. Thervet E, *et al*. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*.

De par son engagement à respecter la charte et le référentiel, Chiesi SAS applique les règles de déontologie de la profession. Pour toute question à ce sujet, votre délégué médical Chiesi est à votre disposition.

