



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



SÉANCE THÉMATIQUE : EN TRANSPLANTATION TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS

Place du suivi biologique des traitements immunosuppresseurs : exemple de la mesure de l'activité calcineurine en transplantation hépatique

Therapeutic monitoring of immunosuppressive drugs: Interest of calcineurin activity assessment in liver transplantation

B. Blanchet

Laboratoire de pharmacologie et toxicologie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Disponible sur Internet le 27 mai 2008

MOTS CLÉS

Transplantation hépatique ;
Ciclosporine ;
Tacrolimus ;
Activité calcineurine ;
Relation pharmacocinétique–pharmacodynamique

Résumé Le suivi thérapeutique des inhibiteurs de la calcineurine (CNA), le tacrolimus et la ciclosporine, repose actuellement sur un suivi pharmacocinétique. Une approche pharmacodynamique basée sur la mesure de l'activité CNA pourrait être intéressante en transplantation hépatique en raison de la large variabilité intra- et interindividuelle de la pharmacocinétique du tacrolimus et de la ciclosporine. Une étude sur la relation pharmacodynamique–pharmacocinétique du tacrolimus a montré que le suivi de l'activité CNA au sein des cellules mononucléées sanguines (PBMC) serait particulièrement pertinent lors des trois premiers mois postgreffe et qu'au-delà, le suivi de la concentration résiduelle de tacrolimus resterait suffisant. Parallèlement, deux études cliniques menées en période post-transplantation tardive et immédiate ont rapporté des résultats prometteurs en montrant une corrélation positive entre l'activité CNA résiduelle et le rejet du greffon hépatique, quel que soit le type de donneur et d'inhibiteur CNA utilisé. Dans chacune des deux études, les patients ayant eu un rejet de leur greffon hépatique présentaient au sein des PBMC une activité CNA résiduelle significativement plus élevée que celle des patients sans rejet. Cependant, le nombre limité de patients inclus dans ces deux études nécessite la réalisation de nouvelles études prospectives pour confirmer l'intérêt du suivi de l'activité CNA comme marqueur de l'immunité cellulaire et de sa complémentarité avec le suivi pharmacocinétique.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Adresse e-mail : benoit.blanchet@hmn.aphp.fr.

KEYWORDS

Liver transplantation;
Ciclosporin;
Tacrolimus;
Calcineurin activity;
Pharmacokinetic–
pharmacodynamic
relationship

Summary Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors (ciclosporin and tacrolimus) consists in pharmacokinetic monitoring. Pharmacodynamics based on calcineurin activity may be particularly interesting in liver transplantation due to the large intra- and interindividual variability of pharmacokinetics of ciclosporin and tacrolimus. A recent investigation on the pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship of tacrolimus showed that monitoring of calcineurin activity in PBMC may be particularly relevant within the first three post-transplantation months. Thereafter, the monitoring of trough blood concentrations of tacrolimus remains adequate. Moreover, two clinical investigations carried out within the early and late post-transplantation periods reported a promising result which is a positive correlation between calcineurin activity and incidence of graft rejection, whatever graft type and calcineurin inhibitors. In each study, transplanted recipients with a graft rejection exhibited a greater trough calcineurin activity compared to patients without graft rejection. However, prospective investigations are required because of the small cohorts of patients enrolled in both studies. The aim of these investigations will be to confirm the interest of calcineurin activity monitoring as a marker of cellular immunity and its positive link with pharmacokinetic monitoring.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

Depuis leur commercialisation, les inhibiteurs de la calcineurine, le tacrolimus et la ciclosporine, se sont imposés comme des médicaments pivots dans l'immunosuppression du patient transplanté hépatique en montrant une grande efficacité clinique à l'égard de la prévention du rejet du greffon. La calcineurine est une phosphatase Ca^{2+} /calmoduline dépendante impliquée dans la voie de signalisation du *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) menant à la transcription de cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron- γ (IFN γ) [1,2]. Le tacrolimus et la ciclosporine inhibent la calcineurine en se fixant préalablement à leurs immunophilines respectives la *FKbinding protein 12* (FKBP12) et la cyclophiline A (CyPA) [3,4]. Au final, ils sont responsables de l'inhibition de l'activation T lymphocytaire qui conduit à la suppression de la réaction à médiation cellulaire, ainsi que de la réaction à médiation humorale T dépendante.

En raison de leur faible index thérapeutique et de la forte variabilité intra- et interindividuelle qui caractérise leur pharmacocinétique, les inhibiteurs de la calcineurine nécessitent un suivi thérapeutique régulier dont l'objectif est de prévenir le rejet du greffon et leur toxicité. Le principe du suivi thérapeutique actuel est d'estimer l'exposition du patient au médicament à partir d'une concentration sanguine qui soit la plus représentative de l'aire sous la courbe (ASC) totale des concentrations sanguines, puis d'adapter la posologie de l'immunosuppresseur à l'aide de fourchettes thérapeutiques. Le suivi actuel est centré sur la mesure de la concentration résiduelle (C_{\min}) pour le tacrolimus et au pic (C_2) pour la ciclosporine soit deux heures après la prise [5,6]. En parallèle, d'autres indicateurs pharmacocinétiques plus fins tels que l'ASC simplifiée, la modélisation bayésienne sont utilisables pour optimiser ce suivi pharmacocinétique [7–12]. En dépit de ces différents outils, certains patients présentent un épisode de rejet du greffon ou de toxicité bien que leurs indicateurs pharmacocinétiques soient satisfaisants [13–15]. Dans ce contexte précis, il semblerait que le suivi pharmacocinétique ne reflète pas correctement la pharmacodynamie du médicament et plus particulièrement l'inhibition lymphocytaire de la calcineurine.

Pour pallier ce problème, une approche pharmacodynamique fut suggérée, puisqu'elle permet d'évaluer l'effet biologique direct du médicament sur la cible cellulaire. L'avantage d'un suivi pharmacodynamique est la prise en compte de la variabilité inter- et intraindividuelle en terme de susceptibilité au médicament. Initialement, trois indicateurs furent présentés pour ce suivi pharmacodynamique :

- les concentrations sériques d'IL-2 ;
- d'IFN γ ;
- l'activité calcineurine.

Le suivi de l'activité calcineurine a rapidement été perçu comme étant le plus intéressant pour différentes raisons. D'une part, Fruman et al. ont montré in vitro une excellente corrélation entre la concentration d'IL-2 ou IFN γ et l'activité calcineurine [16]. D'autre part, Pazderka et al. ont rapporté que l'inhibition de la calcineurine affectait l'activation des lymphocytes par le biais de deux voies : la première en inhibant la synthèse des cytokines, la seconde en augmentant le seuil de réactivité du lymphocyte à la stimulation antigénique [17]. Enfin, au niveau clinique, le suivi de l'activité calcineurine est devenu un axe de travail privilégié depuis que chez le patient transplanté rénal traité par tacrolimus ou ciclosporine, Millan et al. ont observé en période postgreffe tardive une meilleure corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de l'immunosuppresseur et l'activité calcineurine dans les cellules sanguines mononucléées (PBMC) qu'avec les concentrations sériques d'IL-2 ou d'IFN γ [18].

En transplantation hépatique, la période de postgreffe immédiate est très délicate pour le suivi thérapeutique des inhibiteurs de la calcineurine en raison de la large variabilité intra- et interindividuelle de la pharmacocinétique qui est susceptible de modifier la pharmacodynamie de ces médicaments. La pharmacocinétique est influencée par différents facteurs tels que le délai de reprise du greffon hépatique, le polymorphisme génétique du CYP3A5 et de la P-gp, le taux d'hématocrite, la concentration d'albumine et les multiples interactions médicamenteuses [19]. Dans ce contexte, un suivi pharmacodynamique articulé autour de la mesure de l'activité calcineurine pourrait être particulièrement intéressant. Cet article a pour objectif de présenter, d'une part, les différentes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478405>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478405>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)