

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE : 1992

THESE N°36

ETUDE DES CONSÉQUENCES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CHEZ UN

TRANSPLANTÉ RÉNAL TRAITÉ PAR SANDIMMUN.

( APPLICATION AUX INDUCTIONS ENZYMATIQUES ).

**THESE**

POUR LE

DIPLOME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*présentée et soutenue publiquement le 21 / 09 / 92*

par

**éric villette**

né le 03/10/68 à LIMOGES (Haute-Vienne)

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD.

Juges : Monsieur le Professeur MERLE,  
Monsieur LAGORCE, Maître de Conférences,  
Monsieur le Docteur CHARMES.

# U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

## F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS :       Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)  
                          Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

**\* REMERCIEMENTS:**

-----

Je dédie cette thèse aux transplantés, aux équipes de transplantations et plus particulièrement au professeur B.DESCOTTES et à son service.

Je remercie les Laboratoires SANDOZ et plus spécialement Mme D.GIRON et le Dr F.DE-LA-TOUR-DU-PIN pour les nombreux et importants documents sur la ciclosporine A qu'ils ont pu mettre à ma disposition.

Je remercie enfin les membres du jury pour leur aide et pour le temps qu'ils ont pu me consacrer.

## PLAN

	Pages
INTRODUCTION.....	1
<b>PARTIE A: PRESENTATION DE LA CICLOSPORINE A</b>	
<b>1. PRESENTATION CHIMIQUE DE LA CICLOSPORINE A</b>	
1.1. STRUCTURE.....	3
1.2. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE.....	4
1.3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	4
1.4. SYNTHESE.....	6
<b>2. PRESENTATION GALENIQUE DE LA CICLOSPORINE A</b>	
2.1. SOLUTE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE.....	7
2.2. SOLUTIONS BUVABLES.....	8
2.3. CAPSULES.....	8

<b>3.</b>	<b>PARAMETRES DE PHARMACOLOGIE</b>	
<b>3.1.</b>	<b>PHARMACOCINETIQUE DE LA CICLOPORINE A</b>	
3.1.1.	Absorption.....	10
3.1.2.	Distribution.....	11
3.1.3.	Metabolisme.....	14
3.1.4.	Elimination.....	15
<b>3.2.</b>	<b>PHARMACODYNAMIE DE LA CICLOSPORINE A</b>	
3.2.1.	Rappels sur la réponse immune.....	16
3.2.2.	Mode d'action de la Ciclosporine A.....	18
<b>4.</b>	<b>PRESENTATION THERAPEUTIQUE DE LA CICLOSPORINE A</b>	
<b>4.1.</b>	<b>INDICATIONS ET POSOLOGIES</b>	
4.1.1.	Indications.....	18
4.1.2.	Posologies.....	21
<b>4.2.</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3.</b>	<b>EFFETS INDESIRABLES.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4.</b>	<b>INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5.</b>	<b>SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE ET DOSAGE.....</b>	<b>29</b>

**PARTIE B: LES PHENOMENES D'INDUCTIONS ENZYMATIQUES ET  
LA CICLOSPORINE A**

<b>1.</b>	<b>DEFINITIONS</b>	
1.1.	L'INDUCTION ENZYMATIQUE.....	32
1.2.	LES REACTIONS DE PHASE I DU METABOLISME.....	34
1.2.1.	Définitions.....	34
1.2.2.	La phase I.....	35
1.3.	LE CYTOCHROME P 450.....	35
1.3.1.	Définition.....	35
1.3.2.	Structure.....	36
1.3.3.	Mode d'action.....	37
1.3.4.	Propriétés du cytochrome P 450.....	38
<b>2.</b>	<b>MECANISMES D'INDUCTION DES ENZYMES DU CYTOCHROME P 450.....</b>	<b>39</b>
<b>3.</b>	<b>LES INDUCTEURS DU CYTOCHROME P 450.....</b>	<b>40</b>
<b>4.</b>	<b>CONSEQUENCES DES INDUCTIONS ENZYMATIQUES.....</b>	<b>43</b>

## **PARTIE C: ETUDE CLINIQUE**

<b>1.</b>	<b>PRESENTATION GENERALE</b>	
1.1.	CONDITIONS DE L'ETUDE.....	45
1.2.	LES OBJECTIFS.....	46
<b>2.</b>	<b>ETUDE DU DOSSIER 1</b>	
2.1.	NOTION DE TERRAIN.....	46
2.2.	ETUDE DU TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A...	46
2.3.	ETUDE DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	48
2.4.	CONCLUSION PARTIELLE SUR LE DOSSIER 1.....	55
<b>3.</b>	<b>ETUDE DU DOSSIER 2</b>	
3.1.	NOTION DE TERRAIN.....	56
3.2.	ETUDE DU TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A...	56
3.3.	ETUDE DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	58
3.4.	CONCLUSION PARTIELLE SUR LE DOSSIER 2.....	64
<b>4.</b>	<b>SYNTHESE ET CONCLUSION DE L'ETUDE</b>	
4.1.	BILAN DES TRANSPLANTATIONS.....	65

4.2.	BILAN DU TRAITEMENT PAR LA CICLOSPORINE A...	66
4.3.	BILAN DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	67
	CONCLUSION.....	72

## INTRODUCTION:

Vingt ans après la découverte de la ciclosporine A par Jean Borel, on ne peut que constater l'immense succès qu'a connu cette molécule dans le domaine des transplantations. Cette réussite est en fait basée sur trois principaux fondements:

- En premier lieu, il faut rendre hommage à celui qui a permis une telle découverte. En effet, sans la ténacité et la rigueur de J.Borel, la molécule produite par un champignon (*Tolyocladium inflatum* gams) n'aurait jamais pu répondre à autant d'espérances. Ainsi, à une découverte exceptionnelle on peut associer un homme exceptionnel...

- Il faut à ce premier point ajouter une dimension temporelle. En 1970, année de la découverte de la ciclosporine, le monde des transplantations était en attente. En effet, si la technique chirurgicale était parfaitement au point, il manquait un élément capital: la prévention et le traitement du rejet de greffe. Les molécules utilisées à l'époque constituaient une première base, mais celle-ci était insuffisante en raison d'une part, des nombreux effets indésirables observés à long terme, et d'autre part, de la non-spécificité d'action de ces agents immunosuppresseurs. Tout ceci constituait un facteur limitant de l'utilisation de telles techniques opératoires. Dans le même temps, d'autres découvertes sont venues compléter ce succès. Ce sont, entre autres, celles des techniques de dosage qui, en augmentant leur qualité et leur rapidité, ont permis une meilleure surveillance thérapeutique.

- Enfin, le dernier point repose sur la qualité de ce médicament qui répond exactement aux exigences imposées par de telles opérations, à savoir: avoir une action spécifique sur le système immunitaire responsable des réactions de rejets et posséder peu d'effets indésirables.

Pour toutes ces raisons la ciclosporine A est devenue le facteur de redémarrage de certaines transplantations (coeur, foie, rein, pancréas...) ainsi que le facteur de déclenchement de certaines autres. Elle a donné à celles-ci une qualité jamais égalée jusqu'alors et surtout une reproductibilité sur une grande échelle.

Elle a donc soulevé d'immenses espoirs pour des malades quasi condamnés par l'absence d'une possibilité de transplantation ou pour lesquels le succès d'une transplantation à long terme était compromis par l'absence d'un traitement bien toléré.

Aujourd'hui, le pourcentage de succès à 5 ans des trois grands types de transplantations est estimé au delà de 75 %. (Cf. Tableau 1).

Depuis, la ciclosporine a élargi ses indications aux domaines des maladies auto-immunes et particulièrement aux maladies cortico-résistantes (syndrome néphrotique cortico-résistant, psoriasis, etc...).

Le traitement d'un transplanté rénal comporte le plus souvent un grand nombre de médicaments associés à la ciclosporine A (CSA). Il en résulte de nombreuses possibilités d'interférences. Ainsi, les interactions les plus rencontrées se situent au niveau du métabolisme de la CSA. C'est pour cette raison que nous avons choisi d'étudier plus particulièrement les phénomènes d'inductions enzymatiques...

**Table 1** 1-year graft survival under ciclosporin (CS) versus azathioprine (AZA) in primary cadaveric renal transplantation (= summary of some larger clinical trials) data

Group, year of trial	Number of CS-treated patients	Addition of steroids	% graft survival				Study	Remarks	Refer- ences No.
			CS	AZA	CS	AZA			
European multicenter trial 1983	117	no	72	52	94	92.2	randomized	13 AZA-treated patients received a 2nd graft	[35]
Canadian multicenter trial 1984	142	yes	77.5	69.4	no data in this report	85	randomized	conventional i.s. including AZA, steroids + ALG in 41 patients	[36, 37]
Pittsburgh 1983	191	yes	81	50	91	85	non-randomized		[31]
Hannover 1985	169	yes	80	63	96	92	non-randomized		[34]
Munich 1984 (2nd series)	205	yes	80	50	97	93	non-randomized	graft survival probability is calculated	[33]
Houston 1984	103	yes	81	50	96	83	non-randomized	the data represent actual survival rate	[32]
Minneapolis 1985	32	yes	83	84	97	96	randomized	data from a larger control trial including living related, donors, diabetics etc.	[38]
Cambridge 1984	79	no	77	62	88	76	non-randomized		[40]

## PARTIE A: PRESENTATION DE LA CICLOSPORINE

### 1. PRESENTATION CHIMIQUE DE LA CICLOSPORINE A

#### 1.1. STRUCTURE

La ciclosporine A (CSA) possède une structure chimique très particulière: il s'agit, en effet, d'un oligopeptide neutre et lipophile constitué par l'assemblage de 11 acides aminés disposés dans une configuration cyclique (Cf. figures 1 et 2).

Son poids moléculaire est de 1202,2g et sa formule brute est: C<sub>62</sub> H<sub>111</sub> N<sub>11</sub> O<sub>12</sub>.

Un clivage chimique en milieu acide permet de mettre en évidence les différents acides aminés qui interviennent dans sa constitution. Il s'agit de:

- la N-méthyl, L-leucine (nombre = 4)
- la N-méthyl, L-valine (nombre = 1)
- la L-valine (nombre = 1)
- l'acide L-amino-butanoïque (nombre = 1)
- la L-alanine (nombre = 1)
- la D-alanine (nombre = 1)
- l'acide hydroxy-3, diméthyl-N,4 L-amino-2 octène-6 oïque (nombre = 1)
- la sarcosine (nombre = 1).

Cette technique a, en outre, permis d'isoler un nouvel acide aminé inconnu jusqu'alors: la N-méthyl sérine, localisée en position 1.

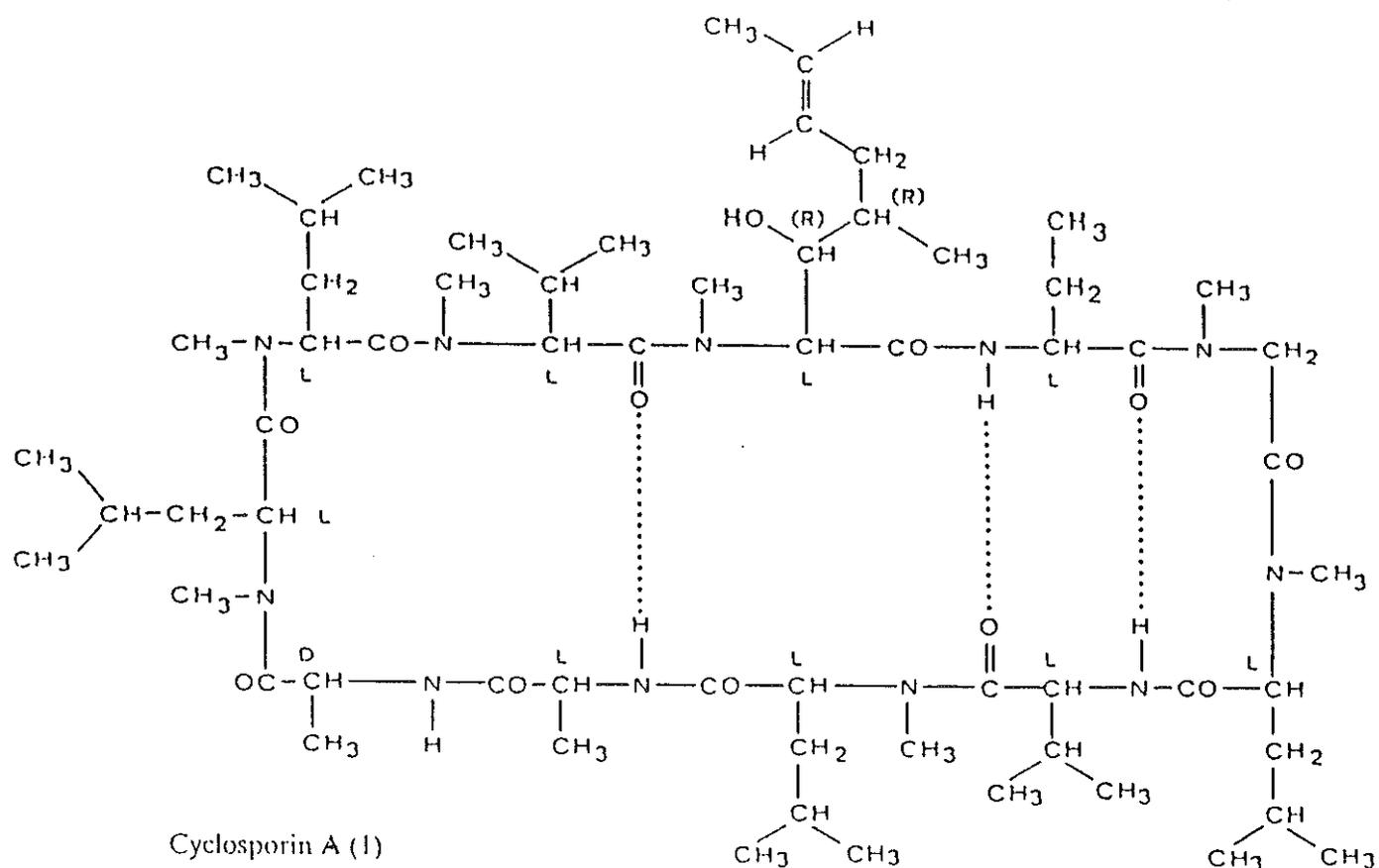


Figure 1: Structure chimique de la Cyclosporine A

Wenger

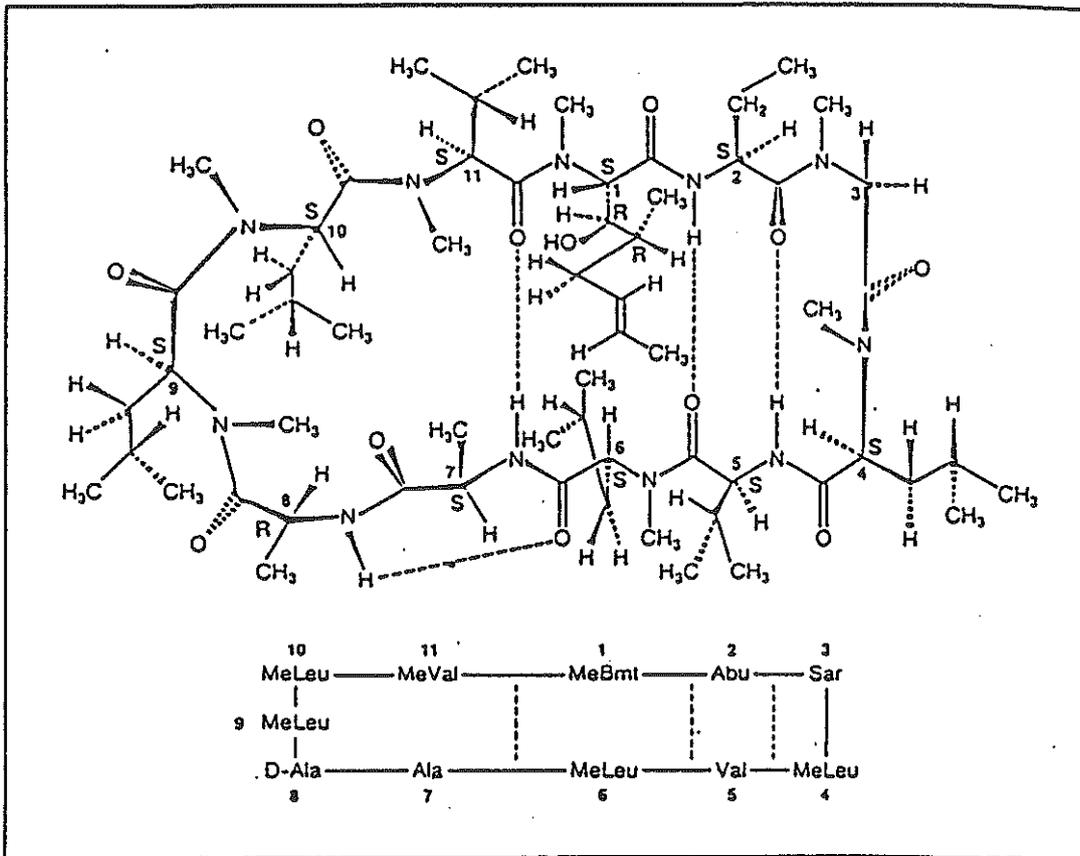


Figure 2: Configuration chimique de la cyclosporine A à l'état solide.

## 1.2. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE

La synthèse totale réalisée en 1980 par WENGER (Cf. figure 3) n'a pas autorisé une production industrielle de ciclosporine A. Toutefois, elle a permis l'étude de la relation structure-activité par comparaison entre les différents dérivés de la ciclosporine.

Ainsi, il apparaît qu'une faible variation dans la structure chimique (remplacement d'un acide aminé par un autre, déméthylation de certains acides aminés par exemple) modifie de façon importante l'activité de la molécule. Ces différents dérivés (indiqués dans le tableau 2) sont soit d'origine naturelle ou soit obtenus par synthèse. Dans tous les cas, la CSA sert de molécule de référence, en ce qui concerne l'activité. De cette étude il ressort que:

- la chaîne carbonnée en position 1 est indispensable à l'activité de la molécule. De même, la structure tridimensionnelle joue un rôle primordial dans l'activité immunosuppressive.
- Le groupement hydroxyle ainsi que la double liaison et la partie non polaire de la chaîne latérale doivent également être présents pour cette fonction thérapeutique.
- Les acides aminés qui interviennent au niveau de l'activité sont situés en C2, C3, C9 et C11.
- Le groupement en C12 aurait une action non négligeable dans les processus auto-immuns.
- Enfin, l'acide aminé en C2 serait responsable de la néphrotoxicité.

## 1.3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- La CSA se présente sous la forme d'une poudre blanche ou quasi-blanche, finement cristalline et légèrement hygroscopique avec une légère odeur caractéristique.



TABEAU N° 2 :

DERIVE	ACTIVITE IMMUNOSUPPRESSIVE	ORIGINE
CYCLOSPORINE	Forte	Naturelle
1 METHYLTHREONINE CYCLOSPORINE	Faible	Synthétique
2 THREONINE CYCLOSPORINE	Forte	Naturelle
2 SERINE CYCLOSPORINE	Moyenne	Synthétique
2 ALANINE CYCLOSPORINE	Moyenne	Naturelle
2 VALINE CYCLOSPORINE	Moyenne	Naturelle
2 nVALINE CYCLOSPORINE	Forte	Naturelle
3 D PROLINE CYCLOSPORINE	Faible	Synthétique
11 D METHYLVALINE CYCLOSPORINE	Faible	Naturelle
D ACETYL CYCLOSPORINE	Faible	-----
DIHYDRO- CYCLOSPORINE	Moyenne	-----

- L'analyse élémentaire montre:

61,9 % de Carbone,

9,3 % d'Hydrogène,

12,8 % d'Azote,

et 16,0 % d'Oxygène.

- Point de fusion: La CSA fond en se décomposant à 140°C (température de départ = 135°C, vitesse d'échauffement = 2°C/min).

- La présence d'acides aminés présentant, par définition, des carbones asymétriques, confère à la molécule un pouvoir rotatoire spécifique.

- Les solubilités de cette molécule calculées à 25°C sont importantes à connaître puisqu'elles conditionnent les paramètres galéniques et pharmacologiques:

SOLVANTS	SOLUBILITES EN MG/G
EAU	0,04
n-HEXANE	1,6
CYCLOHEXANE	9,1
ETHER DI-ISO-PROPYLIQUE	> à 20
ACETONE	> à 90
CHLOROFORME	> à 500
ACETONITRILE	> à 500
METHANOL	> à 500
ACETATE D'ETHYLE	> à 500
ETHANOL	> à 500
ISOPROPANOL	> à 500

De plus, il est important de savoir que la ciclosporine est liposoluble (et donc à fortiori soluble dans l'huile d'olive).

Enfin, à 37°C + ou - 2°C, la solubilité dans le suc gastrique artificiel est de 0,0009 % (p/V) et de 0,005 % (p/V) dans le suc intestinal artificiel.

Toutes ces propriétés vont servir à l'interprétation des études cliniques relatives plus loin.

- Stabilité: Elle est de trois ans sous les climats tempérés, chauds et tropicaux. La CSA, de part sa structure, peut être soumise à des dégradations par:

oxydation de la double liaison C=C,

Hydrolyse en milieu acide,

Racémisation éventuelle en milieu alcalin,

ou isomérisation en iso-ciclosporine A (migration N-O acyl dans l'acide aminé C9).

De ce fait, le principe actif doit être protégé d'une action prolongée de la lumière et d'une atmosphère à haute humidité relative.

- Spectre UV: La CSA n'a aucun spectre UV caractéristique. Toutefois, son absorption est utilisée pour la détection en HPLC (210 nm).

- Autres spectres: La CSA possède des spectres IR, RMN et de masse caractéristiques et utilisés en analyse qualitative.

#### 1.4. SYNTHÈSE

La production de la CSA se fait dans l'usine SANDOZ de Kundl en Autriche. Son obtention utilise un procédé de fermentation qui nécessite la mise en oeuvre de quantités importantes de milieux de culture dont la composition est des plus classiques (glucose, sels minéraux, caséine, oxygène,...) ainsi que des fermenteurs de très grande taille puisque le rendement est très faible. Il faut, en effet des tonnes d'hydrolysats pour isoler quelques grammes de CSA...

Le procédé exact de fabrication conserve encore des secrets. Toutefois, il apparaît que la ciclosporine A est un métabolite de *Cylindrocarpon lucidum* et de *Trichoderma polysporium*.

L'étape suivante consiste en une extraction par l'acétate de butyle des différentes ciclosporines qu'il convient ensuite de séparer par chromatographie sur gel de silice.

L'étape finale réside enfin en une purification par passages successifs sur des membranes type SEPHADEX, alumine et sur du charbon actif.

## 2. PRESENTATION GALENIQUE DE LA CSA

La mise au point galénique de la CSA a été des plus difficiles en raison du fort caractère hydrophobe de la molécule et de la nécessité d'une forme orale pour un traitement à long terme.

La CSA est le principe actif d'une spécialité inscrite à la Pharmacopée française (liste I) commercialisée en France depuis 1983 sous le nom de SANDIMMUN \* et qui est réservée à l'usage hospitalier, en milieu spécialisé.

Elle se présente actuellement sous trois formes galéniques:

### 2.1. SOLUTE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Il se présente sous la forme d'ampoules de 1 et 5 ml différenciées par des anneaux de couleur (> vert, < rouge pour les ampoules de 5 ml et > jaune, < bleu pour celles de 1 ml). Pour 1 ml, la formule galénique est:

- Ciclosporine A: 50 mg
- Alcool éthylique à 96 % (V/V)     )
- Huile de ricin polyoxyéthylénée    ) QSP = 1 ml
- Azote

Les solutions sont limpides, huileuses et de couleur jaune-brun. Leur pH est compris entre 6 et 7 et leur densité entre 0,973 et 0,983.

Remarque: On peut administrer le concentré pour perfusion SANDIMMUN \* par des seringues en plastique. Le soluté est stable 12 heures en solution dans le glucose, le dextrose ou le sérum physiologique, dans des proportions de 1/20 et de 1/100.

Ce soluté pour perfusion intraveineuse est la forme en théorie la plus utilisée en première intention à la suite d'une transplantation. En pratique, il sera souvent préféré un sérum anti-lymphocytaire malheureusement peu compatible avec la CSA qui sert alors de réserve thérapeutique.

## 2.2. SOLUTIONS BUVABLES

Elles existent à plusieurs dosages (25, 50 et 100 mg) et sont conditionnées dans des flacons de verre de 10 et 50 ml. Elles sont accompagnées d'un doseur.

La formule galénique pour 100 mg est:

- Ciclosporine A: 100 mg
  
- Huile d'olive: 420,5 mg,
- Glycérides polyoxyéthylénés glycosylés: 300 mg
- Azote: QSP 1 ml

Il s'agit là encore de solutions huileuses, limpides et de couleur jaune-brun. Leurs densités sont comprises entre 0,920 et 0,930.

Cependant, du fait de sa composition huileuse, la solution doit nécessairement être utilisée après dilution dans du lait, du lait aromatisé (chocolaté) ou un jus de fruit afin d'éviter au maximum une perte de produit sur les parois du verre par rétention huileuse. L'eau est donc à proscrire.

Remarque: Cette forme orale est utilisée en relais du traitement de base, réalisé ou non avec la forme injectable. Elle présente toutefois quelques inconvénients qui ont poussé les laboratoires SANDOZ à mettre au point une seconde forme orale.

## 2.3. CAPSULES

Les capsules sont les dernières formes mises sur le marché. Elles existent sous trois dosages différents qui sont de 25, 50 et 100 mg.

Pour une capsule de 100 mg, la formule galénique est:

- Ciclosporine A: 100 mg
  
  - Ethanol absolu: 100 mg
  - Huile de maïs inter-estérifiée: 300 mg
  - Huile de maïs: 416 mg
- ) Excipients  
de la  
solution
- 
- Gélatine,
  - Dioxyde de titane,
  - Glycérol à 85 %,
  - Sirop spécial de sorbitol,
  - Oxyde de fer rouge.
- ) Excipients de la capsule

Remarque: Les formes dosées à 50 mg ont de l'oxyde de fer jaune au lieu de l'oxyde de fer rouge.

Il est à noter que les deux formes orales sont bio-équivalentes. Soit:

1 ml de solution = 100 mg sous la forme capsule.

La nécessité de créer une nouvelle forme orale est apparue lors d'une étude réalisée sur les avantages et les inconvénients du soluté buvable. Ce dernier présentait en effet des imprécisions au niveau du dosage (de l'ordre de 10 à 15 mg environ par dose) ce qui représente un inconvénient majeur pour ce médicament à indice thérapeutique faible. De plus, le véhicule devait posséder des caractéristiques spécifiques qui limitaient son utilisation. Enfin, une nouvelle forme orale s'imposait pour permettre un meilleur ajustement de la dose.

La forme capsule ne nécessite pas de manipulations et apporte un meilleur confort au malade.

Les deux formes orales doivent cependant être prises de préférence avant les repas.

### 3. PARAMETRES DE PHARMACOLOGIE

#### 3.1 PHARMACOCINETIQUE DE LA CSA

L'étude des différents paramètres pharmacocinétiques de la CSA est rendue compliquée à cause principalement de trois facteurs:

- Le plus important est la sensibilité particulière de chaque organisme vis-à-vis de la CSA.
- D'autre part, la CSA est toujours utilisée dans un contexte clinique spécifique qui impose forcément une variation des différents paramètres pharmacocinétiques.
- Enfin, les méthodes d'étude de ces paramètres font appel à des principes de dosage encore discutés à l'heure actuelle.

Pour toutes ces raisons, nous dirons que les paramètres théoriques ci-dessous exposés ne donnent qu'un aperçu des différentes difficultés rencontrées dans l'étude cinétique de cette molécule pour un cas particulier.

##### 3.1.1. Absorption

L'étude de ce paramètre ne s'envisagera que pour les formes orales, la forme intraveineuse ayant une absorption massive et instantanée de la totalité de la dose utilisée.

L'essentiel des phénomènes de résorption de la CSA s'effectue dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Ceci s'explique d'une part, par la valeur du pH des solutions (6 à 7) qui est peu compatible avec une résorption au niveau de l'estomac (pH = 1 à 3) et qui est favorable à une résorption au niveau intestinal (pH voisin de la neutralité). On sait en effet que pour pouvoir être résorbée, une molécule doit être présente sous une forme non ionisée. D'autre part, la résorption par diffusion passive au niveau des entérocytes est favorisée par le fort caractère lipophile de la molécule.

Les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'absorption sont contenus dans le tableau 3. Toutefois, il est important de noter que ces valeurs peuvent varier d'une façon parfois très importante d'un transplanté à un autre, en fonction du type de transplantation et en fonction des paramètres suivants:

- Les pathologies favorisées par l'état immunodéprimé (exemple: diarrhées fréquentes chez le sujet immunodéprimé, donc fragilisé vis-à-vis des infections par des germes intestinaux opportunistes),
- La nourriture,
- La sécrétion de bile,
- L'état de la fonction physiologique du foie,
- La présence de drainage biliaire externe (cas des transplantations hépatiques où la biodisponibilité est alors de 1 à 2 %).

TABLEAU 3: Paramètres pharmacocinétiques de la CSA dans le cas des transplantations rénales de l'adulte.

PARAMETRES	UNITES	VALEURS	ECARTS
Temps moyen d'obtention du pic maximal d'absorption	(H)	3-4	1-10
Biodisponibilité	(%)	30	4-60
Demi-vie	(H)	10	4-53
% de fixation aux protéines plasmatiques	(%)	90	-
Vss (VAD)	L/Kg	4,5	3,6
Clairence	ml/min/Kg	5,7	0,6-24
Ratio sang total / plasma	-	1,92	-

### 3.1.2. Distribution

La distribution de la CSA dans l'organisme (Cf. figure 4) s'effectue selon un modèle à deux ou trois compartiments en fonction des études envisagées. Elle se fait pour une grande part dans l'espace extra-vasculaire.

### Pharmacokinetics and Metabolism

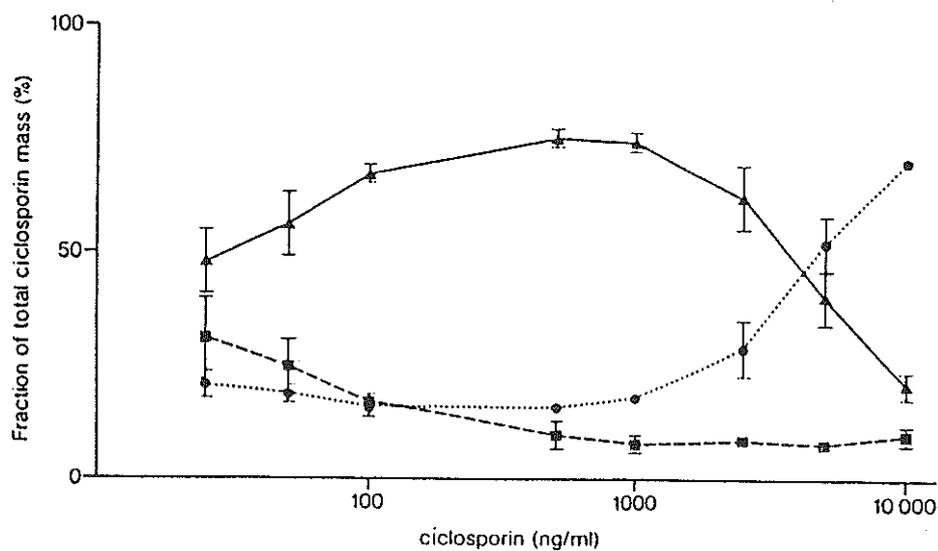


Fig. 4 Distribution of [<sup>3</sup>H]-cyclosporin in human blood: fraction of total mass in plasma (●), erythrocytes (▲) and leukocytes (■). Each point represents the mean ± SD for three different blood samples.

### Pharmacokinetics and Metabolism

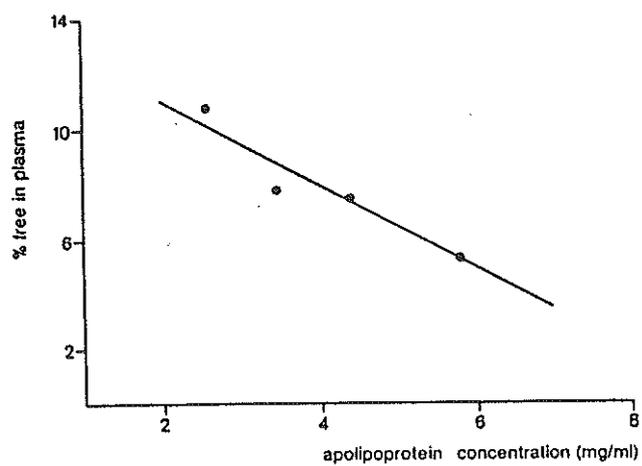


Fig. 5 Influence of apolipoprotein concentration on plasma protein binding of cyclosporin. Plasma was 'spiked' with varying amounts of lipoprotein originating from the same plasma sample.

\* Dans le sang:

- La CSA possède une forte affinité pour les érythrocytes comme le montre le ratio sang total / plasma (cf. Tableau 3). Elle se fixe également sur les leucocytes, mais cette fois-ci d'une façon non linéaire (autrement dit, il n'y a pas de proportionnalité entre la dose administrée et la partie fixée sur les leucocytes).

- Sa distribution est la suivante:

=> Hématies: 41 - 58 %,

=> Leucocytes: 10 - 20 %,

=> Plasma: 33 - 47 % .

- Les paramètres qui influencent la distribution sanguine sont surtout:

=> La température: Une diminution de celle-ci facilite la diffusion de la CSA du plasma dans les hématies.

=> La valeur de l'hématocrite: Son influence est en revanche plus discutée.

\* Dans le plasma: (Cf. figure 5)

- La CSA, à cause de son fort caractère lipophile, est transportée sous la forme d'un complexe obtenu par fixation intense sur les lipoprotéïnes (et particulièrement sur les LDL et les HDL). Une faible proportion (environ 10 %) est fixée à l'albumine plasmatique. C'est sur cette proportion que portera une partie des interactions médicamenteuses par un phénomène de compétition (l'albumine n'étant pas une protéïne porteuse spécifique de la CSA).

- Sa distribution est la suivante:

- => HDL: 57 %,
- => LDL: 25 %,
- => VLDL: 2 %,
- => Chylomicrons: 1 % .

Les facteurs qui influencent la formation de ce complexe sont essentiellement liés aux lipoprotéïnes (et en particulier à leur concentration et à leur profil qui peuvent être modifiés dans certaines situations pathologiques).

\* Dans les tissus et les organes:

- Là encore le caractère lipophile de la molécule intervient pour expliquer la distribution de celle-ci dans les tissus et les organes suivants:

- => Le foie (où la molécule est fortement métabolisée),
- => Le pancréas,
- => Les tissus graisseux (où la molécule est longtemps stockée).

C'est dans ces trois organes que l'on retrouve les plus fortes concentrations tissulaires de ce médicament.

- La CSA est également capable de franchir la barrière placentaire et se retrouve aussi dans le lait maternel.

Enfin, la CSA ne traverse la barrière hémato-encéphalique qu'en de très faibles proportions.

Au total, la distribution de la CSA est rendue complexe par les nombreux facteurs susceptibles de l'influencer. Ainsi, le paramètre pharmacocinétique qui traduit le mieux cette notion de "terrain" est le volume apparent de distribution (ou VAD).

Celui-ci est surtout exprimé à l'état stationnaire (on parle alors de VSS) et peut être défini comme étant le rapport entre la quantité de CSA présente dans l'organisme et sa concentration plasmatique. Si l'on observe le tableau 3, on peut constater que celui-ci varie de près de 1 L/Kg.

### 3.1.3. Metabolisme

#### - Techniques d'étude:

La CSA présente une forte métabolisation au niveau hépatique. L'étude de ce phénomène a été réalisée en utilisant des molécules marquées au tritium. Les résultats obtenus chez l'homme se sont avérés être comparables à ceux obtenus chez l'animal.

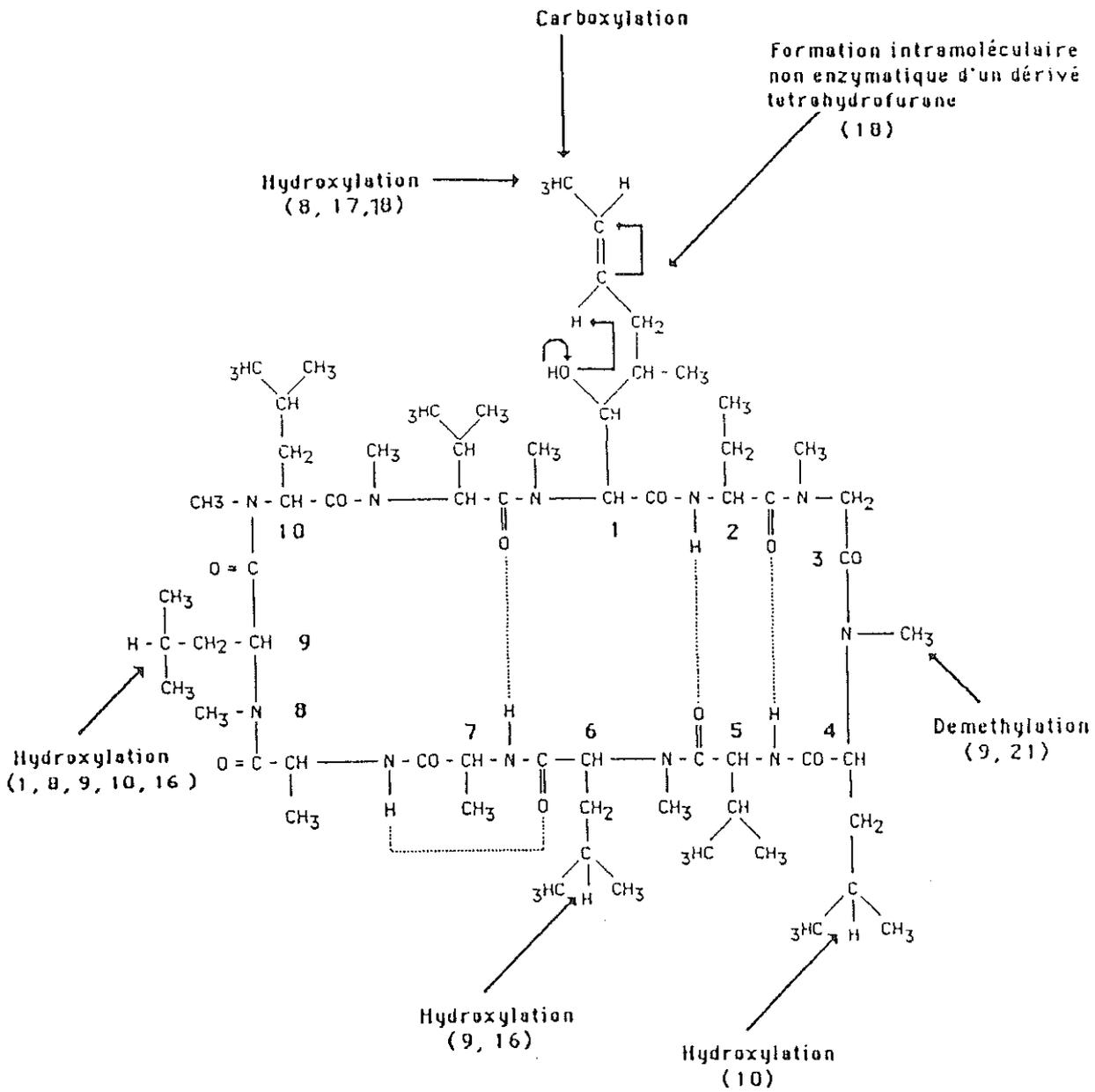
La séparation des différents métabolites à partir des différents milieux biologiques a été réalisée par HPLC semi-préparative. L'élucidation de la structure des métabolites a été fondée sur les mesures de résonance magnétique nucléaire et de spectrométrie de masse.

#### - Résultats:

L'essentiel des biotransformations que subit la CSA sont des réactions simples dont la plus grande part est catalysée par les enzymes du cytochrome P 450. Il s'agit alors de réactions d'hydroxylations et de N-déméthylations. S'il peut apparaître en plus des cyclisations sur quelques sites, la structure cyclique de base n'est pas pour autant modifiée. (Cf. Schéma 1)

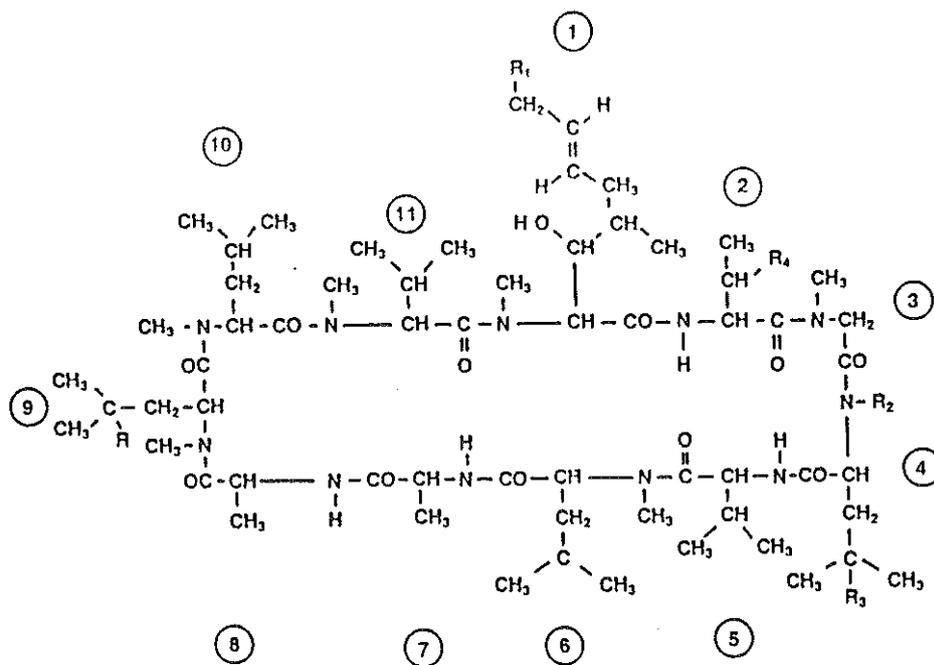
De même, il n'a pas été décrit de réactions de phase II, type glycurono ou sulfo-conjugaisons. (Cf. figure 6)

Sur des prélèvements sanguins réalisés 2 à 8 heures après la prise, le produit inchangé représente environ 30 % de la radioactivité totale retrouvée, la proportion des autres métabolites variant de 2 à 12 %. Toutefois, dans l'urine, la proportion de CSA inchangée ne représente que 0,1 % de la dose initiale.



SCHEMA: A

Structure de la CsA  
 Points d'impact et nature des réactions métaboliques  
 de phase I



Compound or Metabolite No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Modification of ①	Cross-reactivity in RIA (%)
Cyclosporin A	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H		100
Cyclosporin C	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OH		100
Cyclosporin hapten	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub>		100
Cyclosporin tracer	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CHTCHTCH <sub>3</sub>	100
1	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H		13
8	OH	OH	CH <sub>3</sub>	H	H		12
10	OH	H	CH <sub>3</sub>	OH	H		20
17*	H	OH	CH <sub>3</sub>	H	H		32
18*	H	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	CHOCHCH <sub>2</sub>	20
21	H	H	H	H	H		7
13	hydroxylated and N-demethylated derivative of cyclosporin						4

\*available as synthesized reference standard; cross-reactivity of all other metabolites obtained from biological extracts.  
O numbering of the amino acids

Fig. 6 The chemical structure of cyclosporin and its biotransformation products and their cross-reactivity in the RIA. Polar metabolite components of undetermined structure, obtained by HPLC fractionation of patient plasma [64], also showed some cross-reactivity in the RIA.

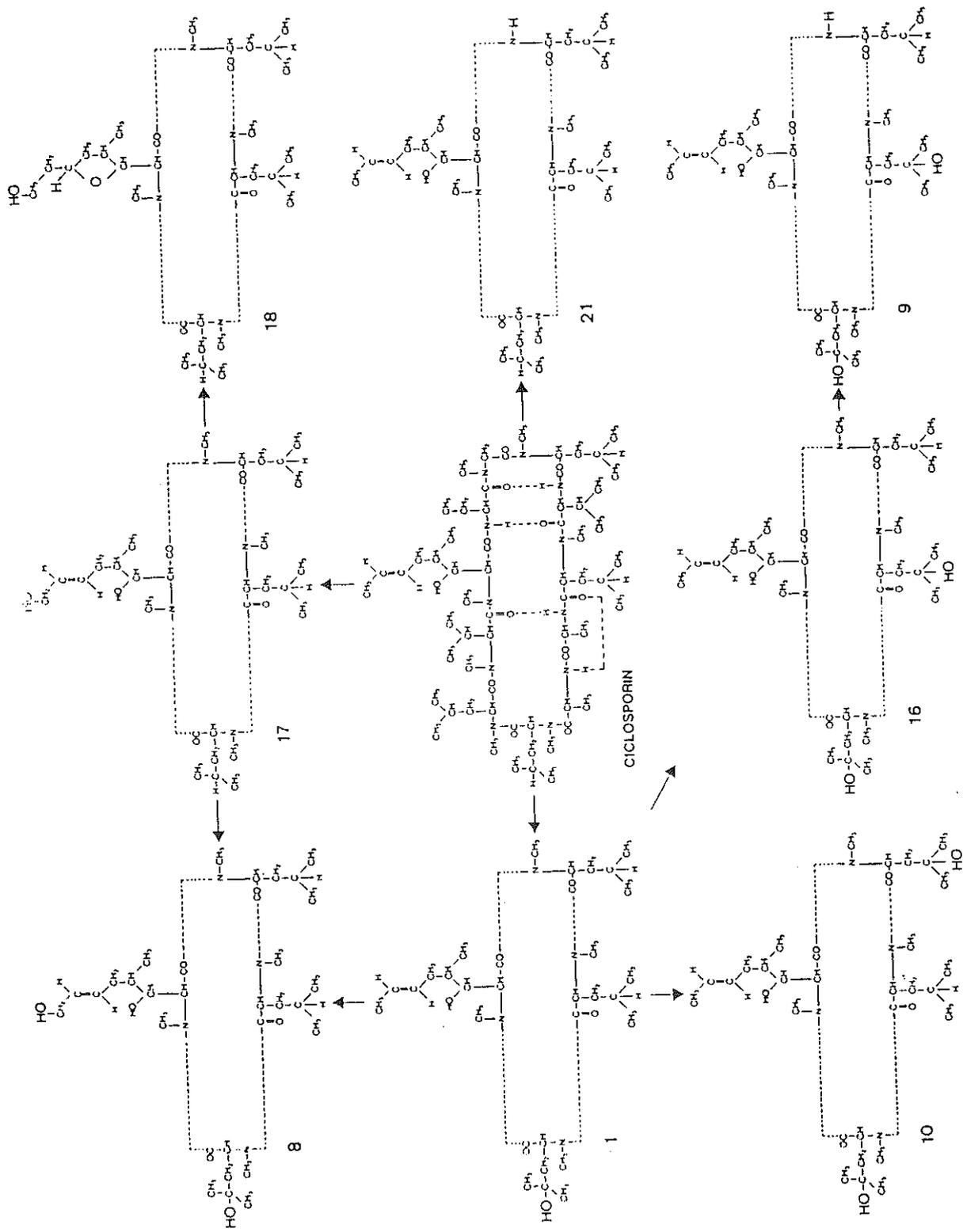


Fig. 1 Proposed pathways for the biotransformation of cyclosporin.

Si de nombreux métabolites ont été décrits, il n'en reste pas moins que le métabolite 17 (dérivé hydroxylé) est retrouvé en quantité prépondérante.

Il représente en effet 18 % de la radioactivité retrouvée dans le milieu. Les différents métabolites sont représentés dans la figure 7. Toutefois, l'étude in vitro des principaux métabolites (1, 8, 17 et 21) ne montre qu'une très faible activité immuno-suppressive, soit environ 10 % de celle de la CSA.

Cependant, tous les métabolites de la CSA ne semblent pas encore être totalement connus à l'heure actuelle. De plus, il existe une variabilité plus ou moins importante du métabolisme en fonction des individus. Enfin, dans certains états pathologiques, et en particulier dans certaines greffes, des variations peuvent également intervenir.

#### 3.1.4. Elimination

La cinétique d'élimination de la CSA est, comme chez l'animal, biphasique, avec un temps de demi-vie alpha de 1 à 2 heures et un temps bêta en moyenne équivalent à 19 heures. Dans les premiers essais réalisés chez l'homme et portant sur de petits effectifs, une demi-vie de 27 heures avait été mise en évidence. Toutefois, de fortes variations individuelles sont là encore observées, les valeurs extrêmes allant de 5 à 40 heures !

##### \* Elimination rénale:

L'élimination rénale de la CSA ou de ses métabolites n'est pas la principale voie d'excrétion. Seulement 6 % de la radioactivité totale a été mesurée dans les urines. Si cette proportion peut être l'objet de variations dans des conditions pathologiques (atteinte rénale), elle ne modifie que très peu l'activité globale de la CSA. Ceci présente de nombreux avantages dans les transplantations.

**\* Elimination biliaire:**

L'élimination biliaire est, chez l'homme, prépondérante. La clairance plasmatique totale est en effet de l'ordre de 500 ml/min avec de fortes variations d'un sujet à l'autre, alors que la clairance rénale n'est que de 3 ml/min. Là encore, la CSA est éliminée en grande partie sous forme de métabolites.

Au total, les facteurs de variation de l'élimination de la CSA sont surtout liés aux modifications de l'activité hépatique. Toutefois, d'autres facteurs tels que l'âge du sujet ou les médicaments associés à la CSA seront également importants à prendre en compte.

### **3.2. PHARMACODYNAMIE DE LA CSA**

Nous n'envisagerons ici que l'aspect pharmacodynamique de la CSA en relation avec sa principale fonction thérapeutique, à savoir, la prévention du rejet de greffe ou de la maladie du greffon contre l'hôte.

Ces deux pathologies, à l'origine de l'échec des transplantations, ont comme point commun le fait qu'elles mettent toutes les deux en jeu le système immunitaire. Ainsi, le rejet peut se définir comme étant la réaction physiologique de protection de l'organisme hôte qui, en présence d'agents agresseurs représentés par les antigènes du donneur, va aboutir à l'élimination de ces corps étrangers. La maladie du greffon contre l'hôte constitue exactement la réaction inverse, le greffon synthétisant des anticorps dirigés contre l'organisme hôte.

#### **3.2.1. Rappels sur la réponse immune**

Chacune des cellules constituant un organisme est porteuse d'éléments spécifiques qui caractérisent celui-ci. De tels éléments, encore appelés antigènes constituent les marqueurs du "soi".

La réponse immune à la présence des antigènes étrangers à l'organisme, et plus spécifiquement aux allo-antigènes du donneur, dépend, au niveau cellulaire, de la coopération entre les différentes populations leucocytaires.

Ainsi, les premières cellules du système immunitaire qui vont réagir seront les macrophages.

Ceux-ci, en ingérant les antigènes, se transformeront en macrophages activés qui auront deux fonctions:

1° présenter les antigènes à d'autres cellules:

=> Aux lymphocytes B, si l'antigène est thymo-indépendant.

=> Aux lymphocytes T auxiliaires, encore appelés lymphocytes T helpers, si l'antigène est thymo-dépendant. L'étape initiale est alors l'initialisation des lymphocytes T helpers.

2° Sécréter un messenger appelé interleukine-1.

Le double signal représenté par la présence des antigènes et de l'interleukine-1 va permettre une différenciation des lymphocytes T et une production par les lymphocytes T4 d'un second messenger nommé interleukine-2.

L'interleukine-2 induit la différenciation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques qui vont détruire les cellules porteuses de l'allo-antigène.

En même temps que l'interleukine-2, d'autres lymphokines sont produites par les lymphocytes T4:

=> Certaines aboutissent à la production de facteurs d'activation des macrophages (MAF), (développant ainsi une réponse immunitaire non spécifique), ainsi que de l'interféron gamma.

=> D'autres facteurs stimulent la réponse humorale en augmentant la différenciation et la production des lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiquement dirigés contre l'allo-antigène.

Au total, les anticorps et les lymphocytes T tueurs reconnaissent et attaquent les cellules porteuses de l'allo-antigène et, par là même, détruisent le greffon.

### 3.2.2. Mode d'action de la CSA

La CSA a une action spécifique sur les lymphocytes, ce qui représente une originalité par rapport aux autres agents immuno-suppresseurs classiques qui sont habituellement myélotoxiques et dont le mode d'action principal est d'interférer avec le métabolisme de l'ADN.

La CSA agit spécifiquement sur les lymphocytes T4 sensibilisés, en bloquant la libération de l'interleukine-2 ainsi que d'autres interleukines. Ainsi, la réponse immune à médiation cellulaire, représentée par la production des lymphocytes T cytotoxiques se trouve être bloquée.

Le mécanisme de cette action (Cf. figure 8) résiderait dans l'inhibition de l'accumulation et de la transcription de l'ARN messager codant pour l'interleukine-2. Cependant, le rôle de la CSA sur l'expression du récepteur à l'interleukine-2 reste controversé.

Il est de plus important de souligner que la CSA n'est active que sur la phase précoce de la réponse immune puisque la prolifération des lymphocytes T déjà formés n'est pas inhibée.

La seconde caractéristique qui fait l'originalité de la CSA est sa réversibilité d'action, ce qui laisse une certaine liberté d'action en cas de complications comme des infections par des germes opportunistes.

Enfin, Le niveau d'action cellulaire de la CSA reste mal élucidé et les données actuelles sont en faveur d'un récepteur cytosolique plus que membranaire.

## 4. PRESENTATION THERAPEUTIQUE DE LA CSA

### 4.1 INDICATIONS ET POSOLOGIES

#### 4.1.1 Indications

\* La principale utilisation de la CSA en thérapeutique réside dans les transplantations d'organes (surtout rein, coeur, foie et pancréas).

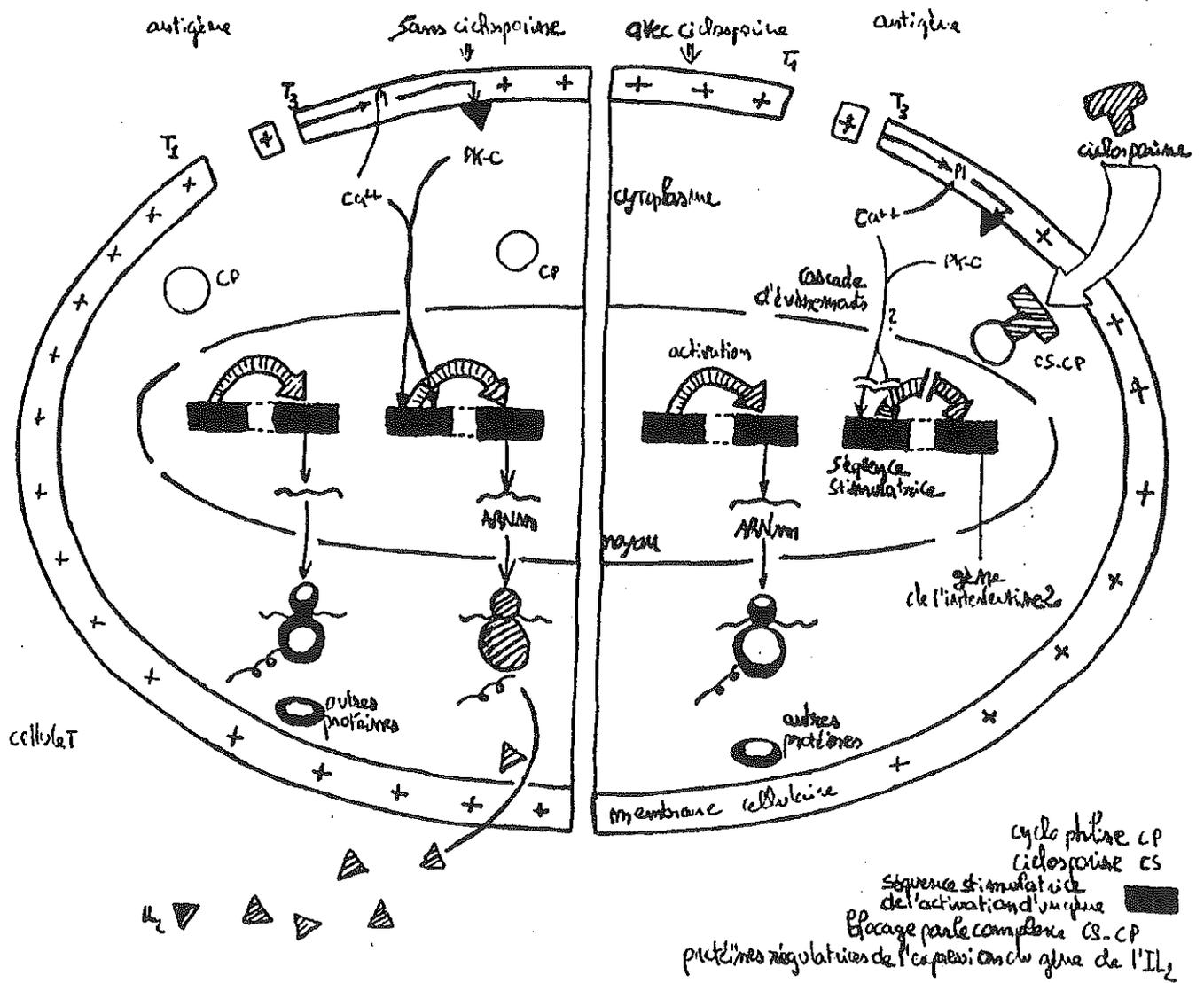


figure 8 : Mode d'action de la cyclosporine A

Dans de tels cas, la CSA peut être:

- Soit utilisée seule, ou associée à de faibles doses d'autres agents immunosuppresseurs et en première intention. C'est le cas lorsqu'on recherche un effet préventif du rejet de greffe. Cependant, à ce stade, certaines associations médicamenteuses sont peu recommandées

- Soit utilisée chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs. On fait alors un traitement du rejet.

C'est dans ces domaines que la CSA a donné les meilleurs résultats. Ainsi, l'espérance de vie à 5 ans des transplantés a considérablement été améliorée par l'introduction de cette molécule en thérapeutique. Ses bons résultats ont permis d'envisager dans un second temps d'autres types de transplantations jusqu'alors inaccessibles. C'est ainsi que l'on envisage maintenant des doubles transplantations type coeur/poumon voir même du type foie/rein. Il reste à vérifier le bien fondé de celles-ci à long terme.

Si l'utilisation de la CSA dans le cadre des transplantations d'organes s'avère indispensable, il convient cependant de rappeler que le succès de telles opérations repose sur le bien fondé de celles-ci. Autrement dit, il faut savoir définir:

1° Dans quels cas pathologiques une transplantation peut avoir de sérieuses chances de réussir à court, moyen et long termes?

2° La notion de "terrain" afin:

- De prévoir les éventuels problèmes postérieurs à la greffe qui pourraient survenir et qui risqueraient de remettre en cause le succès d'une lourde opération.

- D'établir un rapport bénéfices / risques pour chaque transplantation.

- D'éviter de poser trop vite l'indication de transplantation alors que d'autres solutions pourraient avoir de meilleurs aboutissants.

Ainsi, si l'on prend comme exemple le cas d'un malade qui doit recevoir incontestablement un nouveau foie, il apparaît évident que, si celui-ci possède une fonction rénale altérée pour des raisons diverses, la transplantation hépatique risque d'échouer à cause d'un problème rénal. En effet, que se passera-t-il en cas d'infection sévère nécessitant de hautes doses d'antibiotiques? Une double greffe foie/rein n'aurait-elle pas plus de chances de réussir à long terme?

L'idéal serait de poser des limites biologiques permettant d'accepter ou de refuser la transplantation. Cependant, cela déboucherait sur des problèmes d'éthique. En effet, qui peut refuser un acte chirurgical sous prétexte qu'un des facteurs limitants est dépassé à 0,1 % près? Ceci illustre bien les types de problèmes posés par de tels actes opératoires...

La transplantation reste donc une solution individuelle.

\* Cas de greffes de moëlle osseuse:

La CSA donne ici aussi de bons résultats dans la prévention du rejet après greffe, ainsi que dans le traitement préventif et curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.

\* Autres indications possibles:

=> De part son mécanisme d'action sur le système immunitaire, la CSA peut être considérée, en théorie, comme efficace dans le traitement des maladies auto-immunes. Ainsi, de nombreuses études ont montré que la CSA était utile pour traiter:

- Le psoriasis, et en particulier sur les formes sévères, en cas de non-réponse aux autres traitements.
- Le diabète insulino-dépendant (ou de type I): Le rôle de la CSA est ici controversé.
- Les uvéïtes auto-immunes: Celles-ci restent difficiles à traiter.
- L'arthrite rhumatoïde ou la CSA est indiquée pour les formes sévères.
- Certaines formes de syndrômes néphrotiques.

Cependant, dans la plupart des cas, l'amélioration observée ne persiste pas quand le traitement par la CSA est suspendu. En outre, les doses utilisées sont généralement importantes et il apparaît souvent des problèmes liés aux effets indésirables de cette molécule.

Au total, la CSA vient actuellement s'ajouter aux autres possibilités de traitement des maladies auto-immunes. Elle risque, dans l'avenir, de devenir prépondérante pour de telles pathologies, à condition que ses effets indésirables soient atténués.

=> Action antiparasitaire: Cette action est ici limitée. La CSA serait inhibitrice des schistosomes et surtout des plasmodiums (forte action démontrée in vitro, même sur les formes chloroquino-résistantes).

#### 4.1.2. Posologies

Nous avons dit que la CSA était maintenant utilisée comme premier traitement immuno-suppresseur en cas de transplantation. Dans ces conditions, il est alors possible de l'administrer préalablement à la transplantation ou à la greffe de moëlle osseuse (4 à 12 heures avant).

Compte tenu des variations inter-individuelles observées dans la pharmacocinétique de la CSA, il est impossible de définir d'emblée et de façon précise la dose efficace pour un malade donné. En pratique, on part de doses initiales définies en fonction du poids du sujet et que l'on ajuste petit à petit afin d'obtenir un équilibre thérapeutique idéal. L'ajustement se fait en considérant les trois paramètres suivants:

- L'intensité du rejet,
- Les résultats des dosages sanguins de CSA réalisés de manière appropriée,
- L'intensité des effets indésirables observés.

Enfin, il faut signaler que l'association à d'autres immuno-suppresseurs type cortico-stéroïdes ou azathioprine se fait en utilisant de faibles doses de ces derniers.

#### 4.2. CONTRE-INDICATIONS

\* Absolues:

La seule contre-indication absolue officiellement signalée, (outre bien sûr les contre-indications des transplantations qui vont de pair), concerne les individus susceptibles de présenter une hypersensibilité à l'huile de ricin polyoxyéthylénée. Cet excipient, présent uniquement dans les formes injectables, contient en effet un pigment, le Crémophor EL, capable d'entraîner des réactions anaphylactoïdes se traduisant par:

- Des bouffées de chaleur,
- Une détresse respiratoire aiguë avec dyspnée,
- Une hypotension,
- Une tachycardie.

C'est pourquoi, l'administration intraveineuse de la CSA doit être effectuée sous une surveillance médicale stricte et continue pendant au moins les trente premières minutes après l'injection. Dès qu'une réaction apparaît, on est dans l'obligation d'arrêter immédiatement la perfusion et de faire un relais par les corticoïdes.

On peut regretter cette déficience de qualité qui limite la possibilité de transplantation pour certains patients (même si leur nombre est limité) à l'heure où les excipients pour produits injectables ne manquent pas.

\* Relatives:

C'est le cas de tous les médicaments susceptibles d'interférer avec la CSA en provoquant:

- Soit, une diminution du taux sanguin de celle-ci,
- Soit, une augmentation du taux sanguin de celle-ci,
- Soit, une potentialisation de ses effets indésirables.

De tels médicaments seront étudiés dans le chapitre relatif aux interactions médicamenteuses.

#### 4.3. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables observés avec l'utilisation de la CSA sont assez nombreux, ce qui limite souvent l'utilisation de doses élevées de ce médicament.

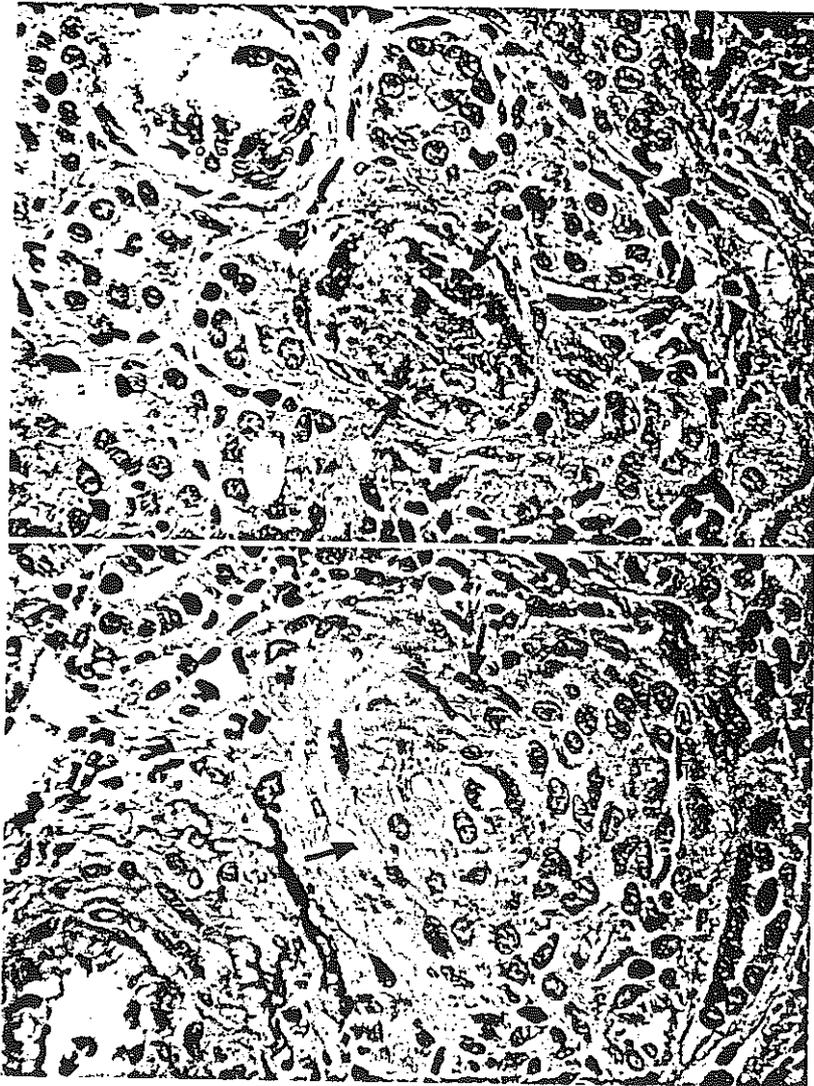
\* Le principal effet indésirable observé est une néphrotoxicité. Celle-ci est bien évidemment très gênante dans le cas des transplantations. En effet, outre le fait qu'elle puisse compliquer le diagnostic de rejet aigu de la greffe de rein, elle limite l'utilisation d'autres thérapeutiques adjuvantes telles que, par exemple, l'emploi des antibiotiques en cas d'infection.

Cette néphrotoxicité présente différents degrés:

- A court terme, il se développe une insuffisance aiguë transitoire. A ce stade, il est alors possible d'ajuster les doses afin de juguler cette pathologie.
- A moyen terme, il apparait une insuffisance rénale aiguë prolongée. Celle-ci est cependant également réversible. Toutefois, il n'y a plus comme auparavant une possibilité de discuter la diminution des doses de CSA.
- A long terme, on passe au stade d'une néphropathie chronique irréversible. Cependant, ce stade est rarement atteint en raison du contrôle de la fonction rénale et des taux sanguins de CSA.

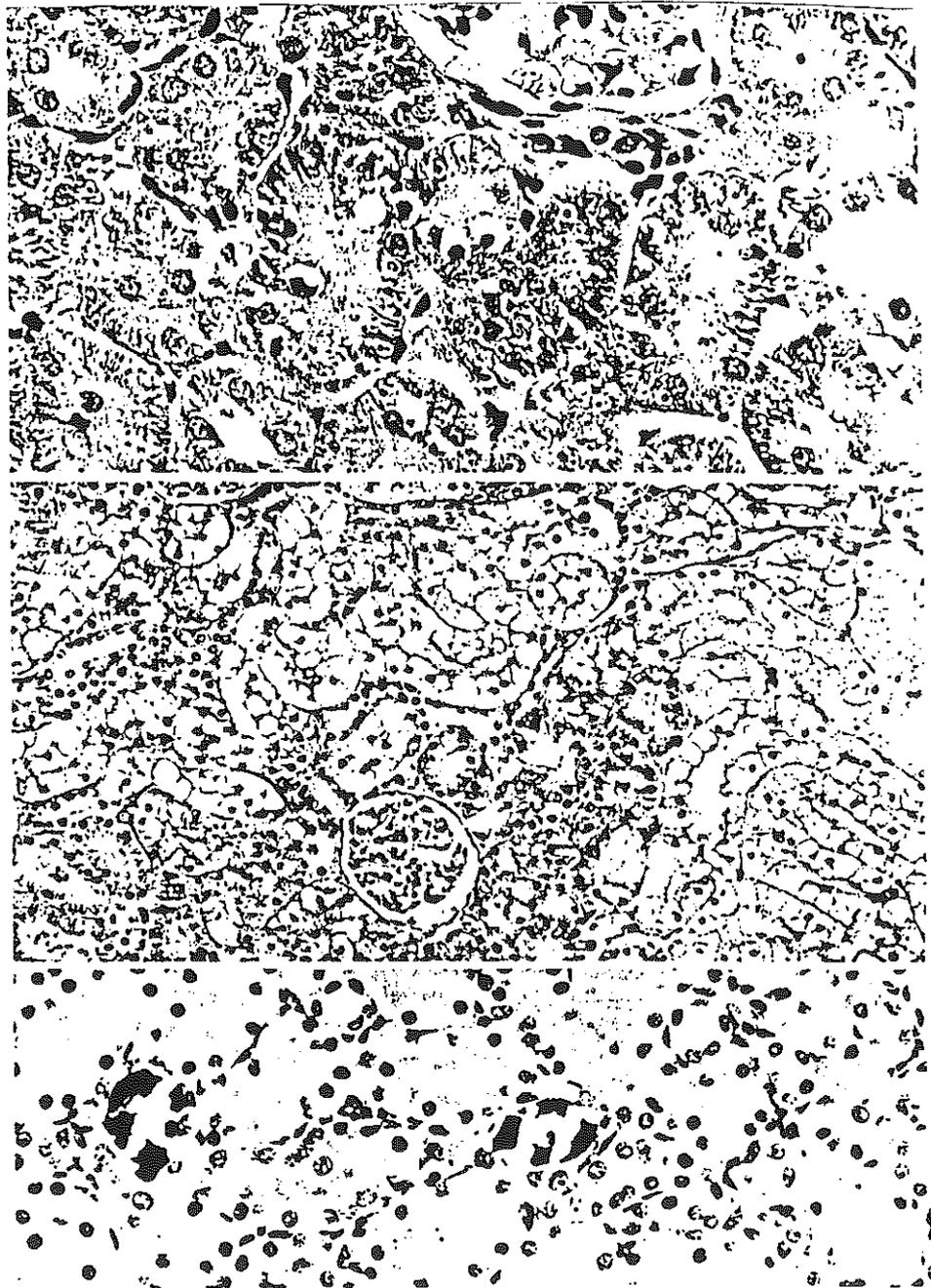
Ces différents degrés de néphrotoxicité donnent des atteintes histologiques qui leurs sont propres. Les lésions morphologiques correspondent le plus souvent à une tubulopathie interstitielle avec vacuolisation des cellules et apparition d'une fibrose du tissu rénal (Cf. figures 9 et 10). Cependant, il est parfois difficile de différencier une atteinte rénale liée à la CSA d'un épisode de rejet de transplantation rénale.

Au total, le clinicien est dans l'obligation de tenir compte de cet effet indésirable, au même titre que l'importance du rejet pour définir la meilleure fenêtre thérapeutique possible.



*Fig. 9* Arteriolar lesions in CS-treated SH rats (20 mg/kg/day for 28 days): exudative type with media necrosis (*a*) and proliferative type (*b*) with obliteration of the vessel lumen.

S. Karger, Basel



*Fig. 10* Renal tubular lesions consisting of CAB-positive inclusion bodies (*a*), vacuolization (*b*) and microcalcification (*c*) in CS-administered rats (100 mg/kg/day for 10 days).

\* Hypertension artérielle: Elle serait observée le plus souvent dans le cas des transplantations cardiaques mais aussi parfois dans les transplantations rénales. Il s'agit là encore d'un effet dose-dépendant.

\* Dysfonctionnement hépatique: Il se traduit le plus souvent par une élévation du taux sanguin de bilirubine et des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) observée au début de la transplantation. Plus rarement, il peut apparaître une toxicité directe sur les hépatocytes, avec cytolyse et ictère. Ces atteintes hépatiques seraient en liaison avec les doses utilisées.

\* Neurotoxicité: Au début du traitement oral, il apparaît souvent des paresthésies avec des sensations de brûlures des extrémités. De même, à fortes doses, il survient parfois des tremblements et exceptionnellement des crises convulsives.

\* Hypertrichose: C'est un phénomène dose-dépendant qui peut parfois être très gênant.

\* Autres effets indésirables:

- Hypertrophie gengivale,
- Oedèmes du visage,
- Hyperuricémie,
- Hyperkaliémie,
- Syndrome uréo-hémolytique d'origine micro-angiopathique (rare).
- Lymphômes (rares et dose-dépendants).

#### 4.4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Nous verrons tout au long de cette étude que les transplantations amènent à utiliser de nombreux médicaments en plus de la CSA. Les risques d'avoir des interactions médicamenteuses sont donc importants ainsi que les conséquences de celles-ci puisque la CSA est un médicament à indice thérapeutique faible.

les interactions médicamenteuses sont généralement classées en trois groupes:

\* Interactions d'origine pharmacocinétique: Les variations du taux de CSA sont alors liées à des modifications de l'absorption intestinale de ce médicament ou encore de sa fixation aux protéines plasmatiques. Le plus souvent, ces interactions se situent au niveau des biotransformations hépatiques et particulièrement au niveau de la mono-oxydase du cytochrome P 450. Il y a alors soit:

- Induction du système d'oxydation microsomal hépatique d'où une diminution des taux sanguins de CSA (nous reverrons en détails ce type d'interactions dans la partie B);

- Répression de ce système et il y a alors augmentation des taux sanguins de CSA.

\* Interactions pharmacodynamiques: Il y a ici une variation soit de l'activité, soit des effets indésirables de la CSA par des phénomènes d'addition, de potentialisation ou plus rarement d'antagonisme.

\* Interactions mixtes: Dans un tel cas, les conséquences fâcheuses de l'association médicamenteuse peuvent avoir plusieurs origines, soit pharmacocinétiques, soit pharmacodynamiques.

Nous avons choisi de classer les interactions médicamenteuses suivant leurs conséquences. Elles sont résumées dans les tableaux 4, 5 et 6. Pour tous les tableaux, "C" signifie "interaction confirmée" et "S" signifie "interaction suspectée".

Tableau 4 : Interactions pouvant entraîner une diminution de la ciclosporinémie.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	- Rifampicine	Anti-tuberculeux
C	- Carbamazépine	Anti-convulsivant
C	- Phénobarbital et dérivés	Anti-convulsivant
C	- Phénytoïne	Anti-convulsivant
S	- Acide valproïque	Anti-convulsivant
S	- Nafcilline	Antibiotique
C	- Cotrimoxazole I.V.	Anti-infectieux
S	- Métoprolol	Bêta-bloquant
S	- Octréotide (Sandostatine *)	Somatostatinergique
S	- Primidone	Anti-convulsivant
S	- Sulfinpyrazone	Uricosurique
S	- Oméprazole	Anti-ulcéreux

Tableau 5: Interactions médicamenteuses pouvant entraîner une augmentation de la ciclosporinémie.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE
C	- Kétoconazole	Antifongique
S	- Itraconazole	Antifongique
S	- Fluconazole	Antifongique
C	- Erythromycine	Antibiotique
C	- Josamycine	Antibiotique
C	- Doxycycline	Antibiotique
S	- Roxithromycine	Antibiotique

C	- Pristinamycine	Antibiotique
S	- Norfloxacin	Antibiotique
S	- Ticarcilline	Antibiotique
S	- Ipinemen + Cilastatine	Antibiotique
C	- Thiazidiques	Diurétique
C	- Furosémide	Diurétique
S	- Acétazolamide	Diurétique
C	- Nicardipine	Inhibiteur calcique
C	- Diltiazem	Inhibiteur calcique
C	- Vérapamil	Inhibiteur calcique
C	- Contraceptifs oraux	) Contraceptifs
S	- Norethistérone	) Oraux
S	- Danazol	) à potentiel
S	- Lévonorgestrel	) Androgénique
C	- Prédnisone et dérivés	Corticostéroïdes
C	- Méthylprédnisolone	Corticostéroïdes
S	- Coumarine	Anti-coagulant
S	- Warfarine	Anti-coagulant
S	- Métoclopramide	Anti-émétique
S	- Ethanol	Alcool éthilique
S	- Pentazocine	Analgésique central
S	- tamoxifène	Anti-oestrogène
C	- Cimétidine	Anti-ulcéreux
S	- Ranitidine	Anti-ulcéreux
S	- Docusate sodique	Laxatif

---

Tableau 6: Interactions entraînant des additions d'effets indésirables ou toxiques de la CSA.

CODE	PRODUITS (DCI)	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS INDESIRABLES
C	- Gentamicine	Antibiotique	Néphrotoxicité
C	- Tobramycine	Antibiotique	Néphrotoxicité
C	- Aminosides	Antibiotique	Néphrotoxicité
S	- Disopyramide	Anti-arythmique	Néphrotoxicité
S	- Digoxine	Toni-cardiaque	Néphrotoxicité
C	- Triméthoprime	Anti-infectieux	Néphrotoxicité
S	- Furosémide	Diurétique	Néphrotoxicité
C	- Amphotéricine B	Antifongique	Néphrotoxicité
S	- Diclofénac	Anti-inflammatoire	Néphrotoxicité
S	- Indométhacine	Anti-inflmmatoire	Néphrotoxicité
S	- Ceftazidime	Antibiotique	Néphrotoxicité
S	- Latamoxef	Antibiotique	Néphrotoxicité
S	- Doxorubicine	Anti-mitotique	Néphrotoxicité
C	- Méphalan	Anti-mitotique	Néphrotoxicité
S	- Acyclovir	Anti-viral	Néphrotoxicité
S	- Gancyclovir	Anti-viral	Néphrotoxicité
S	- Nifédipine	Inhibiteur Calcique	Hypertrophie Gengivale
C	- Vaccins vivants atténués	Vaccins	Infections Graves
S	- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Hypocholestérolé-miants	Myopathies

Remarque: Il faut également éviter les associations avec les globulines anti-lymphocytaires qui entraîneraient une immunodépression excessive avec un risque non négligeable de pseudo-lymphômes.

#### 4.5. SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE ET DOSAGE

Nous avons dit que la dose de CSA utilisée devait être la plus faible possible afin de préserver la fonction rénale, mais devait également être suffisante pour éviter les phénomènes de rejet. La détermination de la dose efficace doit, de plus, tenir compte de la notion de terrain. Une fois l'équilibre atteint, une surveillance rigoureuse devra être mise en place. Le dosage de la CSA intervient dans ce contexte...

Le fait que la marge thérapeutique soit étroite impose une rigueur toute particulière. Or, plusieurs protocoles peuvent être envisagés. Les critères de sélectivité, de reproductibilité et de spécificité font que la surveillance préconisée actuellement est basée sur un dosage de la concentration résiduelle de CSA sur sang total par une méthode spécifique du produit inchangé. Le bien fondé d'une telle méthode repose sur les bases suivantes:

\* Le premier problème posé est celui de la datation du dosage. Lorsque l'on étudie la courbe pharmacocinétique du devenir de la CSA dans l'organisme, on s'aperçoit que de grandes variations sont présentes. Ainsi, la concentration maximale ne survient pas en un temps bien défini chez un individu. Elle intervient entre 2 et 8 heures après l'absorption. Cette concentration ne peut donc pas servir de valeur représentative de la ciclosporinémie.

Il reste donc deux possibilités qui sont soit un dosage des métabolites de la CSA (or ceux-ci sont nombreux et mal définis), soit un dosage du taux résiduel de CSA qui représente la seule alternative possible si l'on tient compte du caractère de sélectivité du dosage. Des études ont montré que dans ce dernier cas, les causes de variations sont les moins importantes. Toutefois, une surveillance par la mesure des concentrations maximales à T3 et T6 ne sont pas à exclure dans le cadre d'un complément d'informations, surtout au niveau des périodes considérées comme critiques (période post-greffe, ...).

\* Le second problème consiste à déterminer sur quel liquide biologique doit porter le dosage. Il est évident que la ciclosporinémie à une valeur capitale en comparaison de la ciclosporinurie. Trois types de dosages sont alors envisageables:

- Un dosage sur le plasma,
- Un dosage sur le sérum,
- Un dosage sur le sang total.

La sélection entre ces trois possibilités repose sur le fait que la CSA se fixe de façon importante sur les globules rouges. Autrement dit, dans le cas d'une hémolyse importante, le taux plasmatique de CSA sera augmenté fortement. Or différents facteurs interviennent dans le cadre de cette hémolyse: le plus important est la température qui conditionne la survie des globules rouges. Ce paramètre doit donc être fixé pour le dosage plasmatique de la CSA, et celui-ci n'est donc pas des plus sûrs. La solution consiste donc à réaliser un dosage sur sang total. Ce dernier possède de plus, les qualités suivantes:

- Les quantités de CSA étant plus importantes, la reproductibilité et la sensibilité sont donc améliorées.
- Le dosage est, de plus, mieux représentatif de l'activité de la molécule.

Des deux aspects considérés, il ressort que le dosage doit être effectué sur sang total et doit mesurer la concentration résiduelle de CSA inchangée. Il reste donc à envisager le problème de spécificité. Là encore, la CSA a bénéficié des progrès de la chimie analytique.

Ainsi, deux méthodes sont principalement utilisées:

- Un dosage par HPLC: L'avantage est une bonne fiabilité et une bonne précision. Toutefois, cette méthode demeure longue et difficilement applicable à des dosages en série.
- Un dosage radio-immunologique (RIA): Il s'envisageait auparavant par un sérum polyclonal anti-ciclosporine (autrement dit RIA non spécifique). Cette méthode est applicable à des dosages en série et peut reconnaître en partie les métabolites.

Depuis, on a mis au point un dosage radio-immunologique spécifique utilisant un anticorps monoclonal spécifique de la molécule inchangée. Cette dernière méthode a les avantages des deux méthodes précédentes.

Au total, le dosage est celui du taux résiduel de CSA sur sang total par une méthode spécifique. Il se fait au temps zéro soit le matin avant chaque administration de CSA. Il a permis de déterminer la marge thérapeutique moyenne pour une greffe d'organe: Celle-ci est comprise entre 100 et 300 ng/ml de résidus. Cependant, il faut signaler que le rapport CSA / métabolites est très variable et tient compte de la notion de terrain.

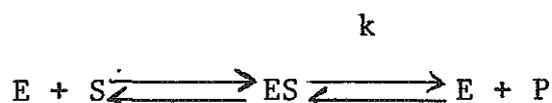
Remarque: Aucune extrapolation n'est sérieusement envisageable à partir de ces résultats. Les déterminations de la concentration minimale efficace et de la concentration maximale utilisable doivent être évaluées en terme de risque de rejet et sont superposables à la notion de terrain.

**PARTIE B: LES PHENOMENES D'INDUCTIONS ENZYMATIQUES ET LA CSA**

**1. DEFINITIONS**

**1.1 L'INDUCTION ENZYMATIQUE**

Si l'on considère une réaction enzymatique classique:

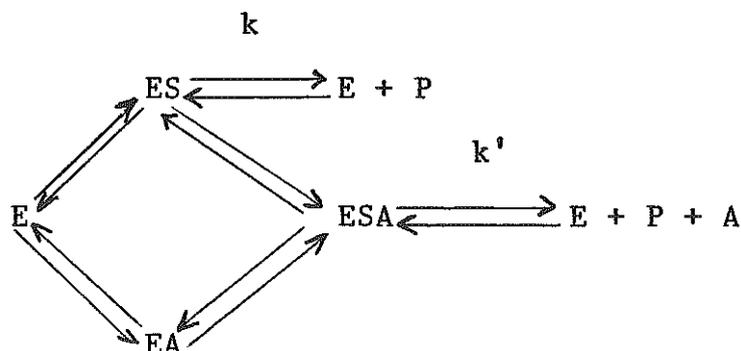


où E est une enzyme quelconque, S est le substrat spécifique de E, et P le produit de la transformation de S en présence de E. La constante k caractérise l'équilibre de la formation de E + P, soit encore de la dissociation de ES. Cette même constante k sert également à traduire l'activité de E.

Un effecteur est une substance capable, par sa présence, de modifier l'activité d'une enzyme. Cette modification peut se faire soit dans le sens d'une activation et il y a alors induction enzymatique, soit dans le sens d'une inhibition et il y a alors répression enzymatique.

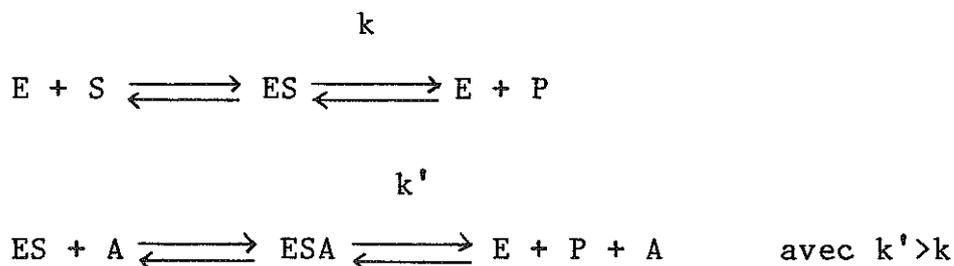
L'induction enzymatique peut se faire selon deux schémas différents:

- Soit, on a une association de l'activateur dans un ordre quelconque et c'est alors le schéma 2:



Il y a induction enzymatique si  $k' > k$ .

- Soit, on ne peut avoir une association de l'activateur que sur le complexe ES, et c'est alors le schéma 3:



Remarque: Si  $k = 0$ , l'activation est totale.  
Si  $k = 0$ , l'activation est partielle.

Nous ne considèrerons pas les différents types de cinétiques enzymatiques pouvant être rencontrés dans le cadre des phénomènes d'activations dans la mesure où le mécanisme exact concernant la CSA n'est pas connu.

Les effecteurs responsables des phénomènes d'inductions enzymatiques peuvent être des médicaments mais aussi des substances chimiques très diverses (tabac, alcool, etc...).

Ainsi, lorsque certains médicaments sont employés de façon prolongée et répétée, on observe parfois une certaine adaptation de l'organisme se traduisant par une perte d'efficacité de ceux-ci. Il s'agit en fait d'une activation de la biosynthèse du cytochrome P 450 qui permet à l'organisme de dégrader et d'éliminer plus rapidement ces composés.

D'un point de vue biologique, de tels phénomènes se traduisent par une augmentation du volume du foie, de la teneur en cytochrome P 450, et par un net accroissement du réticulum endoplasmique lisse.

Ces phénomènes d'inductions sont le plus souvent considérés comme nuisibles dans la mesure où ils aboutissent à une accélération des phénomènes de dégradations des molécules médicamenteuses actives (et ce sera le cas pour la CSA).

Cependant, ils peuvent également se révéler être bénéfiques dans la mesure où ils aboutissent aussi à une élimination plus rapide des substances toxiques (constituant ainsi une adaptation de l'organisme aux modifications défavorables des conditions environnementales). Il se peut également que les métabolites soient plus actifs que la molécule-mère. Toutefois, le but essentiel de ce système reste une augmentation de l'élimination de ces composés.

Pour notre étude, nous n'envisagerons que l'induction des enzymes intervenant dans le métabolisme de la CSA, soit essentiellement l'activation du système d'oxydation microsomial hépatique. En effet, la biotransformation hépatique représente souvent une cible privilégiée lors des principales interactions observées avec la CSA et d'autre part, le métabolisme de celle-ci est surtout dépendant du système de la mono-oxydase du cytochrome P 450 hépatique (l'élimination des métabolites étant essentiellement biliaire à un taux > à 80 %).

En ce qui concerne la CSA, ces phénomènes ont comme caractéristiques d'être observables dans les 48 heures suivant l'administration conjointe de l'activateur et de persister 2 à 3 semaines après arrêt de l'inducteur.

## **1.2. LES REACTIONS DE PHASE I DU METABOLISME**

### **1.2.1. Définitions**

Les réactions de dégradations des xénobiotiques comportent une première étape qui consiste en la transformation de ceux-ci en dérivés plus faciles à éliminer par l'organisme: c'est le métabolisme.

Ces réactions se situant principalement au niveau hépatique se font en fait en deux grandes étapes appelées phases I et II.

La phase I correspond à l'incorporation de groupements polaires dans les structures des molécules lipophiles.

Les produits de la phase I, non suffisamment hydrophiles sont alors conjugués à des groupements hydrophiles (acide glucuronique, acide sulfonique ou glycolle).

C'est la phase II. Cette dernière phase ne sera pas envisagée ici car elle n'interviendrait pas dans le cas de la CSA.

Les métabolites devenus solubles dans l'eau sont alors rapidement excrétés par l'organisme (principalement dans les urines).

### 1.2.2. La phase I

De nombreuses enzymes interviennent dans les réactions de phase I. Elles ont toutes pour but de permettre la réception ou l'extériorisation de groupements hydrophiles du type fonction hydroxyle par des molécules lipophiles.

Les enzymes intervenant dans ces réactions sont:

- Des réductases (nitro ou azo-réductions),
- Des hydrolases,
- Des oxydases: mitochondriales (mono-amine oxydases) ou cytosoliques (type déshydrogénases à NAD),
- Des enzymes d'oxydation du réticulum endoplasmique: C'est là qu'intervient la mono-oxygénase du cytochrome P 450.

### 1.3. LE CYTOCHROME P 450

L'essentiel des phénomènes d'inductions enzymatiques se situera pour la CSA au niveau du cytochrome P 450 puisqu'il n'a pas été décrit de réactions de phase II. Il convient donc de faire une description de ce système.

#### 1.3.1. Définition:

Le cytochrome P 450 est une hémoprotéine catalytique faisant partie d'un système pluri-enzymatique d'oxydation et dont le but est de métaboliser les composés lipophiles exogènes ou endogènes.

Ces composés sont, par hydroxylations, rendus hydrophiles et peuvent donc être plus facilement éliminés par l'organisme.

Il doit son appellation au fait que sous sa forme réduite il est capable de fixer une molécule d'oxyde de carbone CO et de former un complexe stable qui présente une bande d'absorption spécifique à 450 nm dans l'ultra-violet.

Ce système pluri-enzymatique comporte:

- Une mono-oxygénase, ayant pour but d'oxyder les molécules exogènes par transfert d'un atome d'oxygène.
- Une protéine qui catalyse l'oxydation: c'est le cytochrome P 450 proprement dit.
- Un transporteur d'électrons: c'est la cytochrome P 450 réductase.
- Un système producteur d'électrons: le NADPH.

### 1.3.2. Structure:

Il existe en fait différentes sortes de cytochromes P 450 qui, malgré une structure commune, se différencient par les composés avec lesquels ils réagissent. Ceci permettra de classifier les différents agents inducteurs.

La structure commune est double: Elle comporte un groupement prosthétique: l'hème (ce noyau est constitué d'un atome de fer à l'état oxydé lié à quatre cycles porphyriniques et à deux ligands provenant d'acides aminés inclus dans une structure protéique), et une apoprotéine.

Celle-ci possède un cycle hydrophobe servant à la fixation des molécules à hydroxyler. Cette fixation se fait par des liaisons hydrophobes non spécifiques.

L'ensemble est une hémoprotéine (chromoprotéine) de poids moléculaire de 43000 à 60000 Daltons.

### 1.3.3. Mode d'action:

Nous n'envisagerons ici que le mode d'action du cytochrome P450 dans un système d'oxydation à mono-oxygénase.

Le cytochrome P 450 permet, nous l'avons dit, l'oxydation des xénobiotiques par son couplage à une chaîne de transporteurs d'électrons (NADPH, FAD). En fait, son fonctionnement est des plus complexes.

Il y a, en effet, dans un premier temps, couplage de sa forme oxydée ( $Fe^{3+}$ ) au substrat xénobiotique (que nous appellerons RH dans la figure 11). Le complexe ainsi formé est réduit par l'intermédiaire du NADPH et de la NADPH réductase. Sous cette forme, et en présence de la mono-oxygénase, il y a fixation d'une molécule d'oxygène. Le complexe subit ensuite un nouveau changement d'oxydation: l'oxydation du substrat RH s'accompagne d'une réduction du cytochrome P 450 puis de la libération du métabolite d'oxydation R-OH.

La dernière étape consiste en la régénération du cytochrome P 450 avec libération d'une molécule d'eau, ce système étant ainsi à nouveau disponible pour un nouveau cycle.

Au total, on a la réaction suivante:



Si l'on considère que RH est la CSA, on peut dire que la figure 11 résume le fonctionnement de la métabolisation de cette molécule au niveau hépatique (la CSA étant le type même de la molécule hydrophobe).

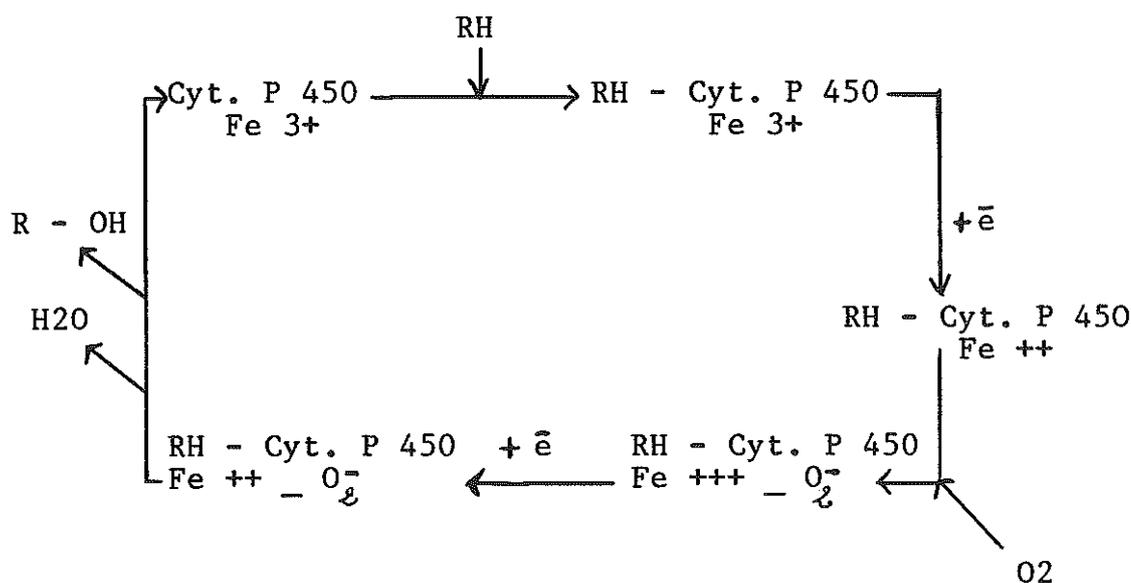


Figure 11 : Fonctionnement du cytochrome P 450

#### 1.3.4. Propriétés du cytochrome P 450:

- Spécificité: Elle est relativement faible dans la mesure où le cytochrome P 450 est capable de recevoir un grand nombre de substrats d'origine endogène ou exogène.

- Adaptabilité: Ce système est capable de s'adapter aux quantités de xénobiotiques à dégrader. Cette adaptabilité est aussi une des caractéristiques du phénomène d'induction enzymatique.

- Originalité: \* Par le fait qu'il s'agisse d'un système intra-cellulaire localisé dans le réticulum endoplasmique lisse et qui est particulièrement riche en membranes phospholipidiques. Ceci explique son activité importante sur les molécules lipophiles.

\* Par le fait qu'il s'agisse d'un système réducteur mono-électronique, n'utilisant lors de deux étapes distinctes qu'un seul électron au cours de la réaction d'oxydation.

\* Par la présence d'une mono-oxygénase (un seul atome d'oxygène étant transféré sur le substrat au cours de la réaction.

## 2. MECANISMES D'INDUCTION DES ENZYMES DU CYTOCHROME P 450

Il faut en premier lieu signaler qu'il existe différentes sortes de cytochromes P 450, ceux-ci n'étant pas uniquement localisés au niveau hépatique. Cela signifie qu'il existe plusieurs mécanismes d'inductions de ces cytochromes et que ceux-ci peuvent avoir lieu en de nombreux points de l'organisme.

En second lieu, il faut rappeler que des variations individuelles existent dans le métabolisme des xénobiotiques. En conséquence, les phénomènes d'inductions auront une intensité variable en fonction des taux d'enzymes du cytochrome P 450 et donc en fonction des individus. Les conséquences seront en liaison directe avec la notion de "terrain".

De plus, de part la faible spécificité de ces cytochromes, il faudra envisager différentes causes possibles d'inductions et entre autre rechercher l'influence des activateurs présents dans l'environnement.

Certaines hypothèses laissent à supposer qu'il existerait une forme active et une inactive du cytochrome P 450. Cette dernière, appelée P 420 serait activée par pression hydrostatique en présence de potassium, de cystéine et de spermine.

Les mécanismes d'inductions, s'ils apparaissent évidents chez l'homme (par la mesure des demi-vies plasmatiques), sont toutefois très difficiles à étudier de façon précise et non traumatisante. Ainsi, des hypothèses seront formulées à partir des expériences réalisées sur des modèles animaux.

D'une façon générale, on peut dire que l'induction des principaux types de cytochromes P 450 est basée sur une synthèse "de novo" d'apoprotéine P 450. Celle-ci augmenterait l'activité catalytique des mono-oxygénases P 450 dépendantes.

Les inducteurs agiraient donc par stimulation d'une synthèse protéique, ce qui suppose une action intra-cellulaire au niveau de la transcription de certaines portions d'acide désoxyribonucléique (ADN) par l'intermédiaire des acides ribonucléiques messagers spécifiques des apoprotéines P 450 (ARNm) et des acides ribonucléiques de transfert (ARNt).

De même, la régulation des mécanismes d'inductions se fera, d'un point de vue biochimique, au niveau de la transcription génétique.

Cependant, les mécanismes de reconnaissance cellulaire de la présence d'un activateur, ainsi que la transmission rapide du stimulus au niveau des sites de transcription sont, à l'heure actuelle, encore mal définis.

Pour certains types de cytochromes P 450, on pense que l'induction se ferait après pénétration intra-cellulaire de l'inducteur par simple diffusion, puis fixation sur une protéine soluble cytosolique spécifique (Il s'agit du récepteur Ah pour les inducteurs de types MC). Il y aurait ensuite fixation sur un récepteur final, intra-nucléaire, qui, après activation (elle-même dépendante de plusieurs facteurs dont semble-t-il la température), aboutirait à l'induction. Ce récepteur servirait à réguler l'action de l'inducteur.

### 3. LES INDUCTEURS DU CYTOCHROME P 450

La classification logique des inducteurs enzymatiques du cytochrome P 450 doit se faire en fonction des familles de cytochromes P 450 inductibles. Celles-ci sont cependant très nombreuses et l'on a même défini des sous-familles en fonction des gènes codant pour les apoprotéines.

Il existe principalement quatre familles de cytochromes P 450 inductibles. Ce sont:

- Cytochrome P 450 I: inductible par les hydrocarbures polycycliques aromatiques (benzopyrène, benzanthracène, hydrocarbures halogénés aromatiques, etc...).
- Cytochrome P 450 II: inductible par le phénobarbital, la plupart des barbituriques et anticonvulsivants et la phénytoïne.
- Cytochrome P 450 III: inductible par les gluco-corticoïdes et la rifampicine.
- Cytochrome P 450 IV: inductible par les fibrates.

Cette classification ne tient cependant pas compte de la puissance des inducteurs. Or, c'est précisément de cette puissance d'action que va dépendre l'importance clinique de l'interaction. Aussi, et pour les besoins de notre étude, nous limiterons nos considérations aux activateurs évoqués dans le formulaire des interactions médicamenteuses du dictionnaire VIDAL (édition 1992).

Il conviendra cependant d'ajouter à ceux-ci d'autres agents inducteurs des cytochromes P 450 connus et plus liés à la notion de "terrain". Il s'agira en premier lieu de l'éthanol dont on connaît les nombreuses incompatibilités médicamenteuses et en second lieu du tabac.

Au total, toutes les spécialités renfermant au moins une des molécules faisant partie du tableau 7 seront susceptibles d'accélérer le métabolisme de la CSA et de créer des situations comme celles indiquées dans l'étude clinique.

TABLEAU 7 : Liste des médicaments susceptibles de modifier la ciclosporinémie par induction enzymatique.

FAMILLE DCI	SPECIALITES	CLASSE THERAPEUTIQUE	
II Carbamazépine	TEGRETOL *	Anti-Epileptique	
II Phénobarbital	GARDENAL *	Anti-Convulsivant	
II Phénobarbital	ALEPSAL *	Anti-Convulsivant	
II Phénobarbital	ORTENAL *	Anti-Convulsivant	
II Phénobarbital	EPANAL *	Anti-Convulsivant	
II Phénobarbital	APAROXAL *	Anti-Convulsivant	
II Phénobarbital	ATRIUM *	Anti-Tremblements	
II Phénobarbital	COLCHIMAX *	Anti-Goutteux	
II Phénobarbital	GARASPIRINE *	Antipyrétique Analgésique	
II Phénobarbital	FEBRECTOL suppo E *	Antipyrétique	
II Phénobarbital	FEBRECTOL suppo N *	Antipyrétique	
II Phénobarbital	DILATRANE suppo *	Anti-Asthmatique	
II Phénytoïne	DIHYDAN *	Anti-Epileptique	
II Phénytoïne	DILANTIN *	Anti-Epileptique	
II Phénytoïne	PYOREDOL *	Parodontopathies	
II Primidone	MYSOLINE *	Anti-Convulsivant	
-----			
III Rifampicine	RIFADINE *	Anti-tuberculeux	
III Rifampicine	RIMACTAN *	Anti-tuberculeux	
-----			
-	Griséofulvine	GRISEOFULINE *	Antifongique
-	Griséofulvine	FULCINE FORTE *	Antifongique

Cette liste de spécialités n'est cependant pas fixe. Elle doit en effet évoluer en fonction de l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules inductrices et en fonction du retrait des agents déjà commercialisés.

Il est également important de signaler les interactions qui peuvent se produire lorsque plusieurs inducteurs sont donnés au même malade. Il peut y avoir dans ce cas une synergie ou une potentialisation de l'induction renforçant ainsi les conséquences cliniques liées à ces phénomènes. Mais il peut y avoir aussi une compétition entre les deux inducteurs, l'un agissant sur le métabolisme de l'autre et réciproquement. Dans tous les cas, il conviendra d'adapter les posologies en conséquence.

#### 4. CONSEQUENCES DES INDUCTIONS ENZYMATIQUES

L'induction des enzymes du cytochrome P 450 aboutit dans tous les cas à une accélération de l'élimination des drogues métabolisées par ce système. Il s'en suit une diminution de la durée et de l'intensité de leur activité. Ainsi, les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite seront ceux pour lesquels les conséquences pourront être les plus graves. C'est le cas de la CSA mais aussi de nombreux autres médicaments qui peuvent lui être associés:

La classe thérapeutique la plus concernée est celle des contraceptifs oraux et la prescription d'inducteurs enzymatiques en même temps que ceux-ci constitue une faute professionnelle grave.

Si l'on reste dans le cadre de l'immunosuppression, il faut également dire que les corticoïdes voient aussi leur activité diminuée. Autrement dit, pour les deux dossiers que nous allons exposer, les conséquences de l'induction ne porteront pas uniquement sur la ciclosporinémie !

De nombreuses autres classes de médicaments peuvent également être concernées. C'est le cas des anticoagulants oraux, des quinidines, de la théophylline et de ses dérivés, des sulfamides hypoglycémisants, des digitaliques, de certains bêta-bloquants et de l'isoniazide. Ce dernier médicament est un antituberculeux très largement prescrit avec la rifampicine alors qu'il y a une interaction médicamenteuse évidente entre les deux molécules.

En conclusion, nous dirons que les phénomènes d'inductions enzymatiques du cytochrome P 450 sont importants en fréquence (ceci étant lié au nombre élevé de molécules concernées) et en conséquences. L'étude clinique qui va suivre illustrera bien tous ces propos.

## PARTIE C: ETUDE CLINIQUE

### 1. PRESENTATION GENERALE

#### 1.1. CONDITIONS DE L'ETUDE

L'étude clinique ci-dessous exposée a été réalisée à partir de deux dossiers relevés au service d'hémodialyse du CHRU de Limoges. Dans chacun des cas, il s'agit de patients ayant déjà subi une transplantation rénale et pour lesquels des perturbations de l'équilibre du traitement par la CSA auront été signalées.

La sélection des dossiers utilisés pour cette étude a été basée, en plus de ces critères, sur le fait qu'une interaction médicamenteuse, faisant intervenir des mécanismes d'inductions enzymatiques, était considérée par les cliniciens comme responsable de cette perturbation d'équilibre thérapeutique. Celle-ci se faisant toujours dans le sens d'un effondrement du taux de ciclosporinémie. Enfin, les deux dossiers choisis sont très caractéristiques des phénomènes d'inductions enzymatiques et illustrent bien les problèmes exposés par ceux-ci.

Ainsi, sur ces critères, il aura été exclu un troisième dossier concernant une interaction médicamenteuse possible entre la CSA et des médicaments donnés lors d'une anesthésie, en raison du manque d'informations concernant cette intervention.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective basée sur des observations indirectes. Si une étude par observation directe aurait été préférable, cette dernière se serait avérée difficile à réaliser en raison d'une part de la faible fréquence de telles interactions médicamenteuses, et d'autre part, du caractère imprévisible de celles-ci. De plus, lorsque de tels phénomènes se produisent, les malades sont généralement placés sous une haute surveillance qui passe par la relevée de toutes les données nécessaires à la compréhension de ceux-ci.

C'est pourquoi, une étude statistique directe n'ayant pu être mise en oeuvre, nous limiterons notre étude au domaine de la suspicion d'interaction médicamenteuse.

## 1.2. LES OBJECTIFS

Le but de l'étude de ces deux dossiers est de prouver que des phénomènes d'inductions peuvent être à la base de perturbations importantes des taux de ciclosporinémie. Pour cela, il faudra dans un premier temps, mettre en évidence, par un diagnostic d'élimination, l'existence de ces phénomènes d'inductions enzymatiques.

Une fois ce but atteint, il conviendra d'envisager les conséquences de telles interactions médicamenteuses ainsi que les possibilités de prévention de tels phénomènes.

Cette étude clinique, bien que réalisée sur une faible échelle, permettra également de montrer l'utilisation pratique de la CSA chez un transplanté rénal, et notamment, la démarche permettant l'obtention de l'état d'équilibre. Il sera également étudié le "confort" de cette thérapeutique pour le malade.

Pour le respect de ces objectifs, il apparaît comme souhaitable de présenter les différents dossiers en respectant les étapes suivantes:

- Définition de la notion de "terrain": Elle est indispensable car elle précise le type de malade concerné par ces phénomènes, ainsi que les contextes biologiques et pathologiques dans lesquels ils surviennent. Enfin, elle sera un élément important du diagnostic d'élimination.

- Etude du traitement par la CSA: Elle représente une donnée capitale puisqu'il faut savoir quand le traitement par la CSA a commencé, quels ont été les effets indésirables, comment c'est faite l'équilibration thérapeutique et enfin, de quelle marge de manoeuvre on dispose.

- Etude de l'interaction médicamenteuse: Il conviendra ici de préciser l'origine de cette interaction (temporelle, pathologique ou thérapeutique), les traitements instaurés pendant cette période, ainsi que l'évolution dans le temps de la ciclosporinémie afin de poser, par élimination, le diagnostic d'induction enzymatique.

A la fin de la présentation des dossiers, un rapide bilan sur la transplantation rénale, sur le traitement par la CSA et enfin sur les phénomènes d'inductions enzymatiques sera effectué.

## 2. ETUDE DU DOSSIER 1

### 2.1. NOTION DE TERRAIN:

Le dossier 1 concerne Mme V., 56 ans, mesurant 1 m 66 pour un poids moyen de 45 Kg.

Mme V. a subi une transplantation rénale à l'âge de 51 ans à la suite d'une insuffisance rénale apparue 14 ans auparavant. (cette patiente était en hémodialyse 8 ans avant l'opération). On ne note rien dans ses antécédants qui puisse influencer le devenir à long terme de la greffe rénale.

Mme V. a connu un premier épisode de rejet environ un mois après l'intervention qui a nécessité une augmentation des doses d'immunosuppresseurs et qui, grâce à cela, a été bien maîtrisé.

Au moment de son hospitalisation le 09/08/91, il était apparu depuis quatre mois une petite protéinurie glomérulosélective faisant évoquer un début de rejet chronique.

### 2.2. ETUDE DU TRAITEMENT PAR LA CSA

Le traitement par la CSA a commencé seulement 15 jours après l'intervention, le traitement immunosuppresseur de base étant constitué par l'association SOLUMEDROL \* (60 mg dans 250 ml de soluté glucosé isotonique) / SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE de CHEVAL (5 ampoules dans 250 ml de sérum physiologique / 24 heures et par voie jugulaire).

La CSA, administrée per-os, a été instaurée de façon progressive, en remplacement du traitement par les corticoïdes. La dose initiale a été de 2,8 ml de soluté de CSA par jour, donnée en deux fois.

L'obtention de la dose d'équilibre s'est faite en augmentant progressivement les doses de CSA et en diminuant parallèlement les doses de corticoïdes jusqu'à l'obtention d'une monothérapie. Cette obtention a été ralentie d'une part par le premier épisode de rejet et d'autre part par l'apparition d'effets indésirables liés à des doses élevées de CSA. Ceux-ci ont été:

- Des paresthésies des extrémités,
- Une hypertrophie gengivale,
- Et des infections type infection virale de la sphère O.R.L., probablement imputables à l'état d'immunosuppression.

Ainsi, il apparaît que l'équilibre thérapeutique chez Mme V. s'obtient en utilisant:

- 300 mg de CSA par 24 heures, soit environ 6,4 mg par Kg.

Le taux résiduel moyen de la molécule inchangée mesuré sur sang total en HPLC a été obtenu en faisant la moyenne des valeurs relevées pour les jours où 300 mg de CSA ont été utilisés, soit:

Taux résiduel moyen (TRM) =

$$182 + 121 + 165 + 153 + 117 + 117 + 94 / 7 = 135,57 \text{ ng/ml}$$

L'écart-type étant de 29,16 ng/ml.

Les valeurs extrêmes étant de:

94 pour la valeur minimale et de 182 pour la valeur maximale.

### 2.3. ETUDE DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE

\* L'interaction médicamenteuse suspectée et à l'origine de la sélection de ce dossier serait un problème d'induction enzymatique à la suite de l'administration de GARDENAL \*.

\* Elle s'est produite lors de l'hospitalisation de Mme V. pour des douleurs du membre inférieur droit existant depuis 4 à 5 jours, le diagnostic de lombosciatique droite en L5 ayant été posé. Cette hospitalisation a débuté le 09/08/91, jour qui servira de référence temporelle et que nous appellerons J0. Le diagnostic réalisé après examens indiquera une volumineuse hernie discale en L4, L5.

\* L'évocation d'une possible interaction médicamenteuse repose sur l'observation du taux de résidus de la CSA inchangée, mesuré sur sang total, en fonction du temps. La courbe obtenue (courbe 1) sera associée à celle de l'évolution des doses de CSA administrées en fonction du temps (courbe 2) pour pouvoir déterminer de façon précise la période qui correspondrait à ce phénomène. Dans les deux cas, il aura été pris comme origine temporelle (soit J0) le jour d'entrée de Mme V. et les mesures auront été faites jusqu'à J135, jour de normalisation des doses de SANDIMMUN \*. Entre J0 et J135, Mme V. sera rentrée chez elle plusieurs fois.

- Les données correspondant aux courbes 1 et 2 sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau 8 : tableau des valeurs du taux de résidus de CSA inchangée en fonction du temps et en fonction des doses administrées.

VALEURS / DATES	J0	J12	J25	J31	J40	J61	J73
CSA (mg/24H)	300	300	300	300	300	300	300
CSA (mg/Kg)	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
Taux résiduels	182	-	121	165	153	117	-

VALEURS / DATES	J74	J75	J76	J77	J78	J79	J80
CSA (mg/24H)	300	330	360	360	360	400	440
CSA (mg/Kg)	6,4	7,8	8,0	8,0	8,0	8,8	9,7
Taux résiduels	-	-	041	044	-	052	-

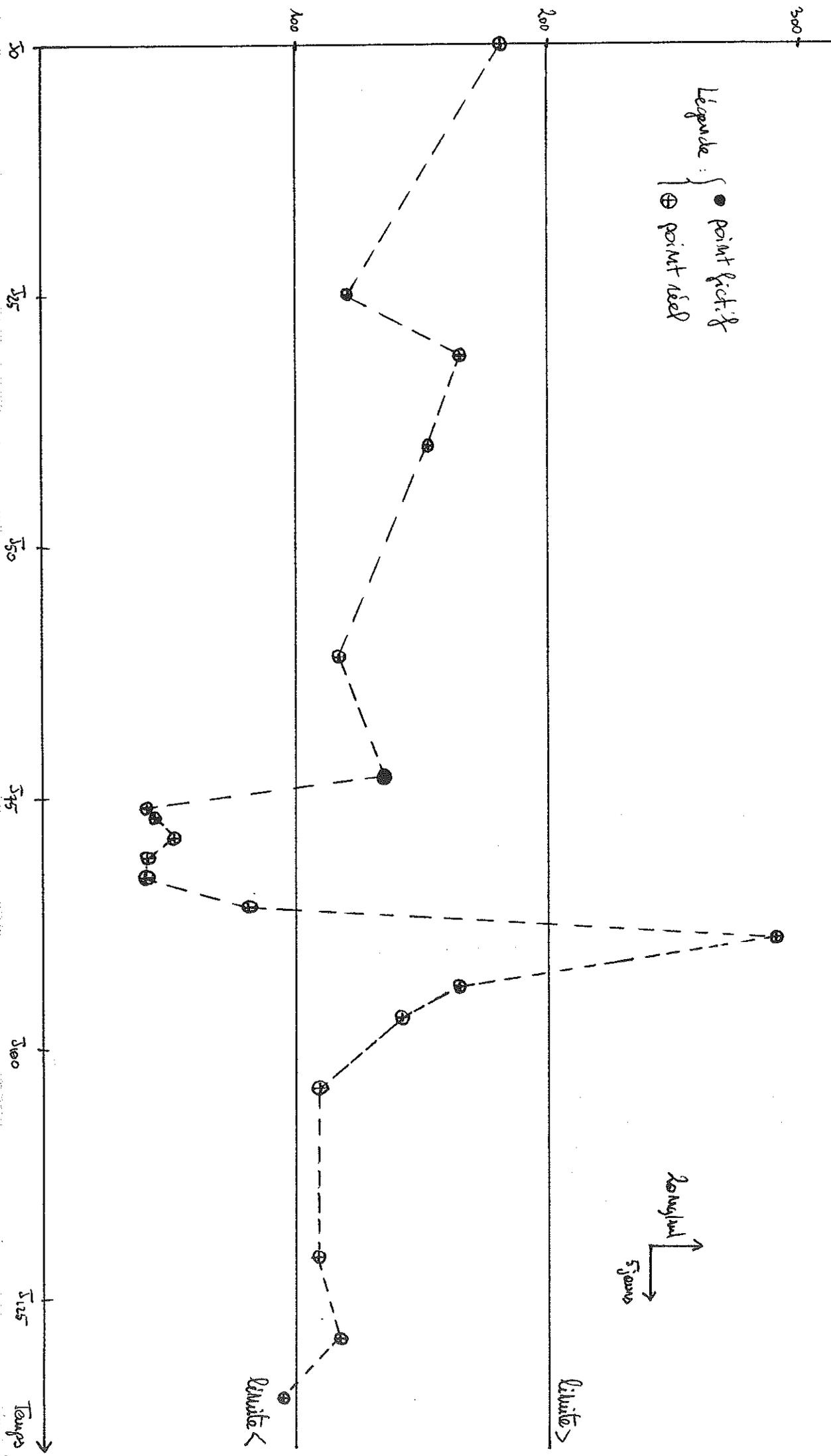
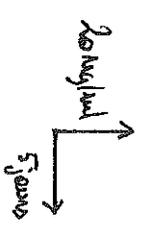
TRUX RÉSIDUELS DE CSA INCHANGÉE (en mg/lund)

COURBE DE VARIATION DU TRUX RÉSIDUEL DE CSA INCHANGÉE EN FONCTION DU TEMPS :

[Donnée I: M<sub>max</sub> V.]

COURBE I

Légende :  
● point fictif  
⊕ point réel



---

VALEURS / DATES	J81	J82	J83	J86	J87	J89	J94
CSA (mg/24H)	470	500	700	700	700	360	360
CSA (mg/Kg)	10,4	11	15	15	15	8,0	8,0
Taux résiduels	041	-	040	081	-	290	165

---

---

VALEURS / DATES	J97	J104	J121	J129	J135
CSA (mg/24H)	340	320	320	300	300
CSA (mg/Kg)	7,5	7,1	7,1	6,4	6,4
Taux résiduels	142	109	108	117	094

---

- Interprétation de la courbe 1:

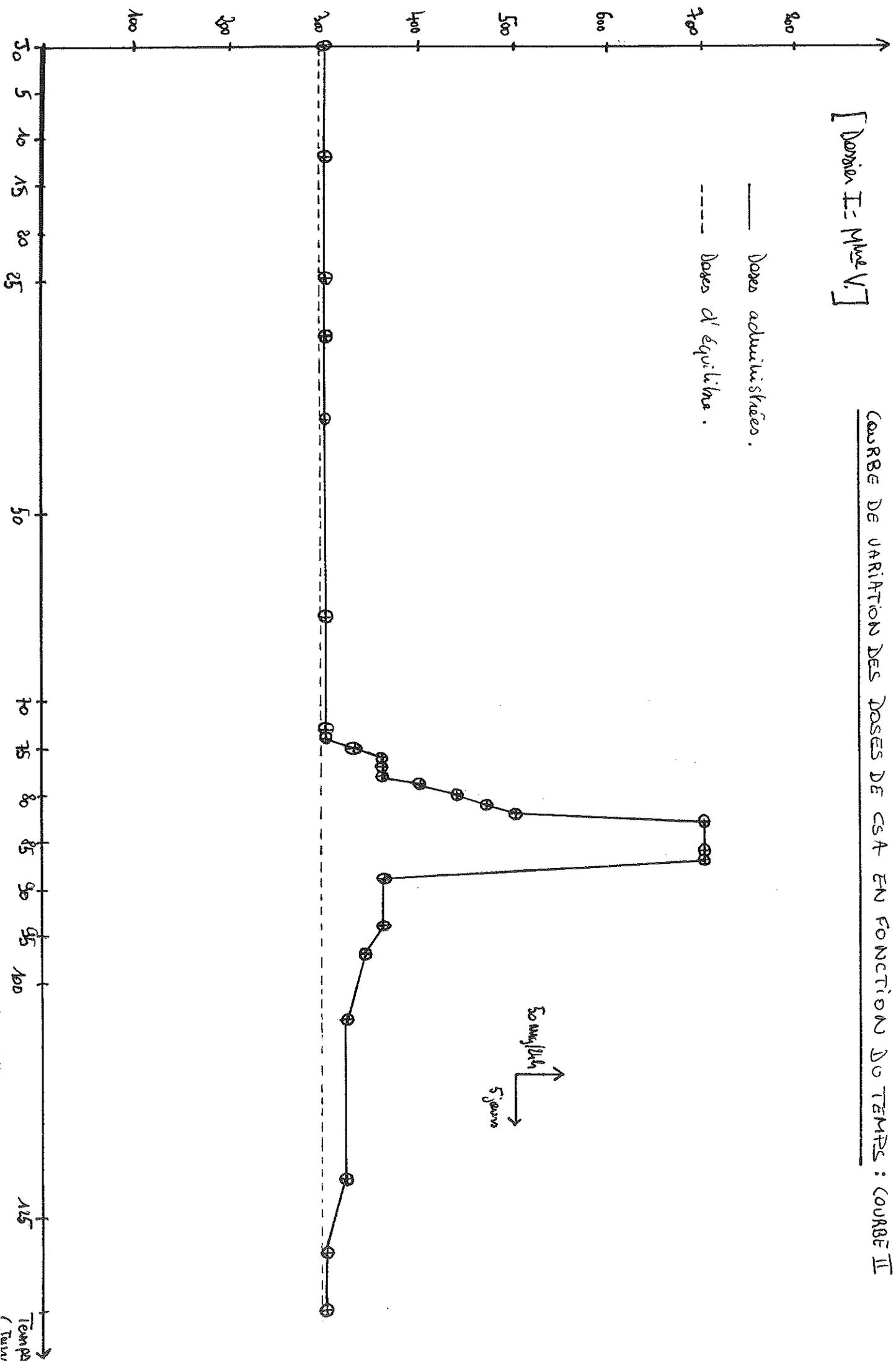
Les limites inférieures et supérieures du taux de résidus de CSA inchangée, correspondant à la marge thérapeutique de ce médicament sont, d'après la littérature, comprises entre 100 et 300 ng/ml. Toutefois, il existe des variations possibles de ces valeurs en fonction des susceptibilités individuelles. C'est pourquoi il semblait plus intéressant de fixer des limites plus représentatives du cas de Mme V., mais celles-ci auraient été difficiles à établir. En effet, on aurait pu partir du taux résiduel moyen de CSA inchangée auquel on aurait ajouté ou soustrait deux fois la valeur de l'écart-type. Cependant, dans un tel cas, on aurait dû se demander si la moyenne et l'écart-type étaient ou non représentatifs, autrement dit si le nombre de valeurs servant à calculer ces deux données était ou non suffisant. Dans le cas de Mme V. cela aurait peut-être été possible, mais cette méthode n'aurait pas pu être appliquée au second dossier. Aussi, nous avons choisi d'utiliser les limites considérées comme acceptables par les cliniciens. Dans un tel cas, l'intervalle de confiance est compris entre 100 et 200 ng/ml.

Doses de CSA en  $\text{mg}/24\text{h}$

[Doseur I =  $\text{M}^{\text{use}} \text{V}$ ]

COURBE DE VARIATION DES DOSES DE CSA EN FONCTION DU TEMPS : COURBE II

— Doses administrées.  
- - - Doses d'équilibre.



$E_0$   $\text{mg}/24\text{h}$   
5 jours

Sur la période d'observation, une seule valeur dépasse largement le seuil maximum fixé et 7 valeurs (dont 5 nettement groupées) sont en dessous du taux minimum.

L'effondrement du taux de ciclosporine est l'effet qui a été interprété comme un phénomène d'induction, alors que l'augmentation de ce taux est ici la conséquence de la forte élévation des doses administrées, augmentation qui était nécessaire pour compenser cette chute. Cette élévation se fait en deux étapes rapides qui expliquent la présence de la valeur au dessus de la limite maximale ainsi que le détachement en intensité d'une des valeurs en dessous de la limite inférieure. La dernière valeur en dessous de la limite inférieure sera attribuée aux variations individuelles. Au total, 5 valeurs seulement sont à envisager pour la suite de l'étude.

L'effet responsable de cette diminution du taux résiduel de CSA dans le sang total se situe, en théorie, entre J61 et J86. Cet écart de 25 jours peut paraître important, mais il est lié au fait qu'entre J61 et J76, aucune mesure du taux de résidus n'a été réalisée. Cependant, Mme V. a subi une intervention chirurgicale à J75 et on peut supposer que deux jours avant celle-ci (date de la ponction lombaire), le taux de résidus était normal. C'est pourquoi un point fictif à J73 a été placé sur la courbe 1. Il permet de mieux cibler l'interaction entre J73 et J85.

La courbe 1 montre également que la diminution est importante sans être exactement constante sur à peu près dix jours, ce qui tend à supposer qu'elle est le résultat soit d'un seul et même effet prolongé, soit de deux effets cumulés.

#### - Interprétation de la courbe 2:

La dose d'équilibre thérapeutique pour Mme V. est de 300 mg/24H. Des doses supplémentaires ont été nécessaires à partir de J75 et jusqu'à J129. A partir de la courbe 2, on peut donc dire que la perturbation de l'équilibre thérapeutique a été rapide, mais aussi qu'il a fallu longtemps pour le rétablir.

En cumulant les résultats des courbes 1 et 2, on peut dire que l'influence maximale sur la ciclosporinémie se situe entre J75 et J85. On peut aussi constater qu'il a été nécessaire d'utiliser des doses supérieures au double des doses normales pour compenser la diminution de CSA.

Enfin, on peut aussi observer que l'augmentation des doses de CSA a été réalisée avant l'observation du phénomène. Ceci est dû au fait que les cliniciens avaient prévu ce phénomène d'induction sans pouvoir l'éviter.

\* Origine de l'effondrement de la ciclosporinémie:

Deux origines possibles sont à rechercher pour l'explication d'un tel phénomène:

- La première serait une origine pathologique éventuelle. Nous avons dit que Mme V. avait été hospitalisée pour une volumineuse hernie discale. Or, cette pathologie ne peut être en aucun cas responsable, par elle-même, de la diminution du taux de ciclosporinémie. De plus, rien dans le bilan biologique ne permet d'interpréter une telle diminution.

- La seconde est une origine médicamenteuse qui peut être double:

En effet, la date exacte de l'intervention se situe à J75, jour de l'observation effective de la diminution du taux résiduel de CSA. On est donc en droit d'évoquer la responsabilité des médicaments donnés en prémédication ou pendant l'intervention. Parmi ceux-ci, on devrait tout particulièrement s'intéresser aux anesthésiologiques qui sont connus pour interférer avec de nombreux médicaments. Ceci est d'autant plus vrai qu'un autre cas d'induction enzymatique par des produits anesthésiques donnés pour une intervention chirurgicale a été suspecté chez une transplantée rénale traitée par SANDIMMUN \*. Toutefois, dans ce dernier cas, ainsi que pour Mme V., il n'a pas été possible de retrouver ces produits, et les informations concernant ces interactions sont limitées (ceci montre les difficultés d'une étude rétrospective). Pour Mme V., nous dirons qu'il s'agit d'une possibilité, même si celle-ci est, dans ce cas, peu probable en raison de la longue durée de l'interaction (soit de 10 jours environ).

La seconde origine médicamenteuse possible apparaît en observant la liste des médicaments donnés entre J73 et J85, soit le tableau suivant:

Tableau 9 : Médicaments pris, en plus de la CSA, par Mme V.  
entre J73 et J85

MEDICAMENT	CLASSE THERAPEUTIQUE	DATES
Bicarbonate	Alcalinisant	J73, J76 à J89
GARDENAL *	Anticonvulsivant	J73, J74
DEDROGYL *	25 (OH) D3	J73, J76 à J86
FRAGMINE 2500 UI *	Anticoagulant	J75 à J87
TEGRETOL L.P *	Anticonvulsivant	J80
SYNACTHENE R *	Anti-oedémateux cérébral	J78, J79, J80
IMUREL *	Immunodépresseur	J81 et plus

Parmi ceux-ci, on peut considérer comme non actifs sur le métabolisme de la CSA les médicaments suivants:

- Le Bicarbonate, puisqu'il est donné de nombreux jours avant et après la période concernée sans qu'il y ait d'interférence avec la CSA.

- Le DEDROGYL \*, pour les mêmes raisons que celles citées pour le bicarbonate.

- L'IMUREL \*, car d'une part, il n'est donné qu'au delà de J81, et d'autre part, parcequ'il est donné après J89 sans poser de problèmes.

- Le SYNACTHENE R \*, car il n'est donné qu'entre J78 et J81 et que le taux de CSA semble augmenter pendant cette période. De plus, ce n'est pas un inducteur connu. Enfin, aucune interaction médicamenteuse connue n'a été relevée auparavant entre ce médicament et la CSA.

- La FRAGMINE 2500 UI, car s'il est vrai qu'elle est donnée pendant toute la période couvrant l'interaction et que par ailleurs, elle pourrait être à l'origine d'un phénomène de compétition avec la CSA au niveau de la fixation sur les protéines plasmatiques, il n'en reste pas moins qu'elle a été donnée de nombreuses fois à des transplantés traités par SANDIMMUN \* sans qu'il y ait effondrement des taux de ce dernier. Autrement dit, l'interaction entre ce médicament et la CSA ne devrait pas varier de façon sensible entre les individus. C'est pourquoi une telle hypothèse semble peu probable ici.

La seule explication valable possible reste donc une interaction entre la CSA et le GARDENAL\*. Ce médicament a en effet été donné la veille et le matin même de l'intervention chirurgicale (en relation avec la ponction lombaire effectuée à J74). D'autre part, nous avons déjà étudié les caractéristiques d'induction de ce barbiturique dans la partie B, en particulier au niveau du cytochrome P 450. Enfin, l'interaction entre ces deux médicaments est connue puisque répertoriée dans la liste officielle des interactions médicamenteuses avec la CSA (Cf. partie A).

Il convient cependant d'émettre quelques réserves si l'on considère la durée de cette interaction. En effet, même si le GARDENAL \* a une demi-vie longue (84 à 160 heures), cela n'explique pas son action au delà de J80, d'autant que les doses utilisées ici sont faibles (20 mg par jour pendant deux jours). De plus, sur les 5 valeurs situées en dessous de la limite inférieure, 4 sont pratiquement identiques (entre 40 et 44 ng/ml) et une seule se démarque des autres. Cette différence de 6 ng/ml est-elle significative ? Si oui, elle traduit une diminution de l'interaction médicamenteuse ou une meilleure réponse à l'augmentation des doses de CSA et dans ce cas, la nouvelle diminution qui apparaît ensuite (Cf. courbe 1) est liée à un autre effet. Sinon, il faut supposer que le GARDENAL \* continue d'agir, ce qui n'exclue pas l'intervention d'un autre facteur pour prolonger cet effet.

L'augmentation du temps d'interaction est probablement liée à la prise de TEGRETOL \*. En effet, ce médicament appartient à la même classe thérapeutique que le GARDENAL \* et possède comme lui la propriété d'être un inducteur enzymatique. On serait donc très vraisemblablement en présence d'une double interaction médicamenteuse par induction enzymatique!

#### 2.4. CONCLUSION PARTIELLE SUR LE DOSIER 1

Le dossier 1 est un bon exemple d'interactions médicamenteuses par induction enzymatique. Il montre que, même si ce type d'interaction est connu et prévisible, il ne peut parfois être empêché. La preuve en est qu'une seconde interaction du même type a été constatée peu après la première. L'explication réside dans le fait que Mme V. est passée dans différents services médicaux spécialisés. Ceci est important à constater dans la mesure où cela constitue un des facteurs responsables de l'apparition de ces phénomènes.

Dans le cas de Mme V., les conséquences auraient pu être graves car cette patiente a subi une opération chirurgicale avec probablement un taux résiduel de CSA effondré. De plus, cela a perturbé d'une façon importante l'équilibre thérapeutique du traitement immunosuppresseur avec un état d'instabilité pouvant remettre en cause le succès de la transplantation. Enfin, cela a nécessité l'utilisation de fortes doses de CSA avec une forte probabilité de voir apparaître des effets indésirables amplifiés dans une période post-opératoire (avec risques importants d'infections).

Ce dossier met l'accent sur le risque d'utiliser des barbituriques chez des transplantés traités par SANDIMMUN \*. Ainsi, cette classe thérapeutique de médicaments, spécialement connue pour les phénomènes d'inductions qu'elle provoque, est particulièrement à déconseiller chez ce type de malades, le rapport bénéfices / risques étant en faveur de l'éviction de ces médicaments. De plus, d'autres anticonvulsivants ne présentant pas de tels inconvénients, peuvent être utilisés avec les mêmes chances de succès.

Il faut également évoquer le danger représenté par les examens cliniques tels que les ponctions lombaires qui nécessitent une prémédication au cours de laquelle des interactions médicamenteuses de même type peuvent intervenir.

Enfin, ce dossier met aussi en évidence les problèmes des interactions médicamenteuses chez un transplanté rénal traité par SANDIMMUN \* lorsqu'il subit, pour une cause diverse, une nouvelle intervention chirurgicale. Toutefois, l'étude de ces phénomènes ne peut être dans ce cas rétrospective et nécessite d'être effectuée à long terme.

Remarque: Nous avons éliminé d'office les possibilités d'inductions enzymatiques liées à l'alcool ou au tabac en considérant que ces deux produits ne figuraient pas dans les habitudes du malade. Si cela avait été le cas, l'interaction aurait été continue et sans grande influence sur la ciclosporinémie. De même, nous avons éliminé les interactions liées à la présence d'un inducteur contenu dans les aliments.

### 3. ETUDE DU DOSSIER 2:

#### 3.1. NOTION DE TERRAIN:

Le dossier 2 concerne Mme G., patiente de 62 ans originaire du Cameroun, mesurant 1 m 60 pour un poids moyen de 57 Kg.

Mme G. a subi une transplantation rénale à l'âge de 61 ans à la suite d'une insuffisance rénale apparue progressivement depuis l'âge de 56 ans. Le diagnostic primitif probable est celui d'une néphropathie glomérulaire primitive idiopathique. Cette patiente, pour des raisons pratiques, n'a pas été dialysée. Dans ses antécédants susceptibles de perturber le devenir à long terme de la transplantation, on ne note qu'une hypertension artérielle.

Mme G. a connu un premier épisode de rejet à peine 15 jours après la transplantation et un second épisode 15 jours après le premier.

Deux mois après l'opération, une légère protéinurie apparaît faisant évoquer un début de rejet chronique.

#### 3.2. ETUDE DU TRAITEMENT PAR LA CSA:

Comme pour Mme V., la CSA n'a pas été donnée en première intention. Le traitement immunosuppresseur initial repose sur l'association suivante:

- SOLUPRED \*: 60 mg/J,

- IMUREL \*: 150 mg/J,

- Sérum antilymphocytaire de lapin: 3 ampoules du 1er au 10ème jour.

La CSA peut associable au SAL n'a donc été donnée que le 9ème jour de la transplantation, la dose initiale étant calculée en fonction du poids de la patiente (soit de 7 mg/Kg).

Petit à petit, les doses de corticoïdes ont été diminuées et les doses de CSA augmentées. Cependant, les deux épisodes de rejet ont obligé le maintien d'une tri-thérapie.

De même, les effets indésirables du traitement par la CSA ont limité l'obtention d'un traitement immunosuppresseur restreint. Ceux-ci ont été:

- Une hypertrophie gengivale,
- Des infections.

Ainsi, pour Mme G., on ne peut évoquer qu'un équilibre thérapeutique provisoire. Celui-ci comprend:

- CSA: 300 mg/24H,
- SOLUPRED \*: 10 mg/24H,
- IMUREL \*: 3 comprimés/24H.

Le taux résiduel moyen de CSA inchangée, mesuré à TO par HPLC et calculé selon la même méthode que celle envisagée pour Mme V., est, pour Mme G., de:

$$109 + 182/2 = 145,5 \text{ ng/ml, avec un écart-type de } 36,5 \text{ ng/ml.}$$

Les valeurs extrêmes sont de 109 ng/ml pour la limite inférieure et de 182 ng/ml pour la limite supérieure.

### 3.3. ETUDE DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE

\* L'interaction médicamenteuse suspectée et à l'origine de la sélection du cas de Mme G. serait un problème d'induction enzymatique à la suite de l'administration de RIFADINE \*.

\* L'interaction médicamenteuse s'est produite lors de l'hospitalisation de Mme G. le 16/05/91 à la suite de l'apparition d'une fièvre à 38 - 39°C bien tolérée, avec asthénie, arthralgies, toux, myalgies diffuses et céphalées. La radio pulmonaire montre une opacité latérotrachéale droite évoquant des ganglions. Le diagnostic, après examens, est celui d'une tuberculose ganglionnaire probablement provoquée par l'état d'immunosuppression. Cette maladie nécessitera la mise en place d'un traitement constitué par l'association classique:

- RIFADINE \* (Rifampicine),
- PIRILENE \* (Pyrazinamide),
- MYAMBUTOL \* (Ethambutol),
- RIMIFON \* (Isoniazide).

\* L'évocation d'une possible interaction médicamenteuse repose sur l'observation du taux de résidus de CSA inchangée en fonction du temps (courbe 3), ainsi que sur l'observation des doses de CSA administrées également en fonction du temps (courbe 4). Les limites temporelles seront:

- J0: jour d'hospitalisation de Mme G., soit le 16/05/91.
- J53: jour de diminution des doses de CSA.
- Les données correspondant aux courbes 3 et 4 sont résumées dans le tableau 10: pour ce tableau, M signifie 1000 mg.

Tableau 10 : tableau des valeurs du taux de résidus de CSA inchangée en fonction du temps et en fonction des doses administrées.

VALEURS / DATES	J0	J1	J8	J9	J11	J12	J13	J14	J15
CSA (mg/24H)	300	300	300	300	300	300	280	280	280
CSA (mg/Kg)	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	-	-	-
Taux résiduels	-	109	189	-	-	-	197	-	195

VALEURS / DATES	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24
CSA (mg/24H)	280	280	400	600	700	700	800	800	800
CSA (mg/Kg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taux résiduels	-	-	075	064	087	-	073	-	-

VALEURS / DATES	J25	J26	J27	J28	J29	J30	J31	J32	J33
CSA (mg/24H)	800	900	900	900	M	M	M	M	M
CSA (mg/Kg)	-	-	-	-	020	020	020	020	020
Taux résiduels	090	077	066	075	077	-	-	070	107

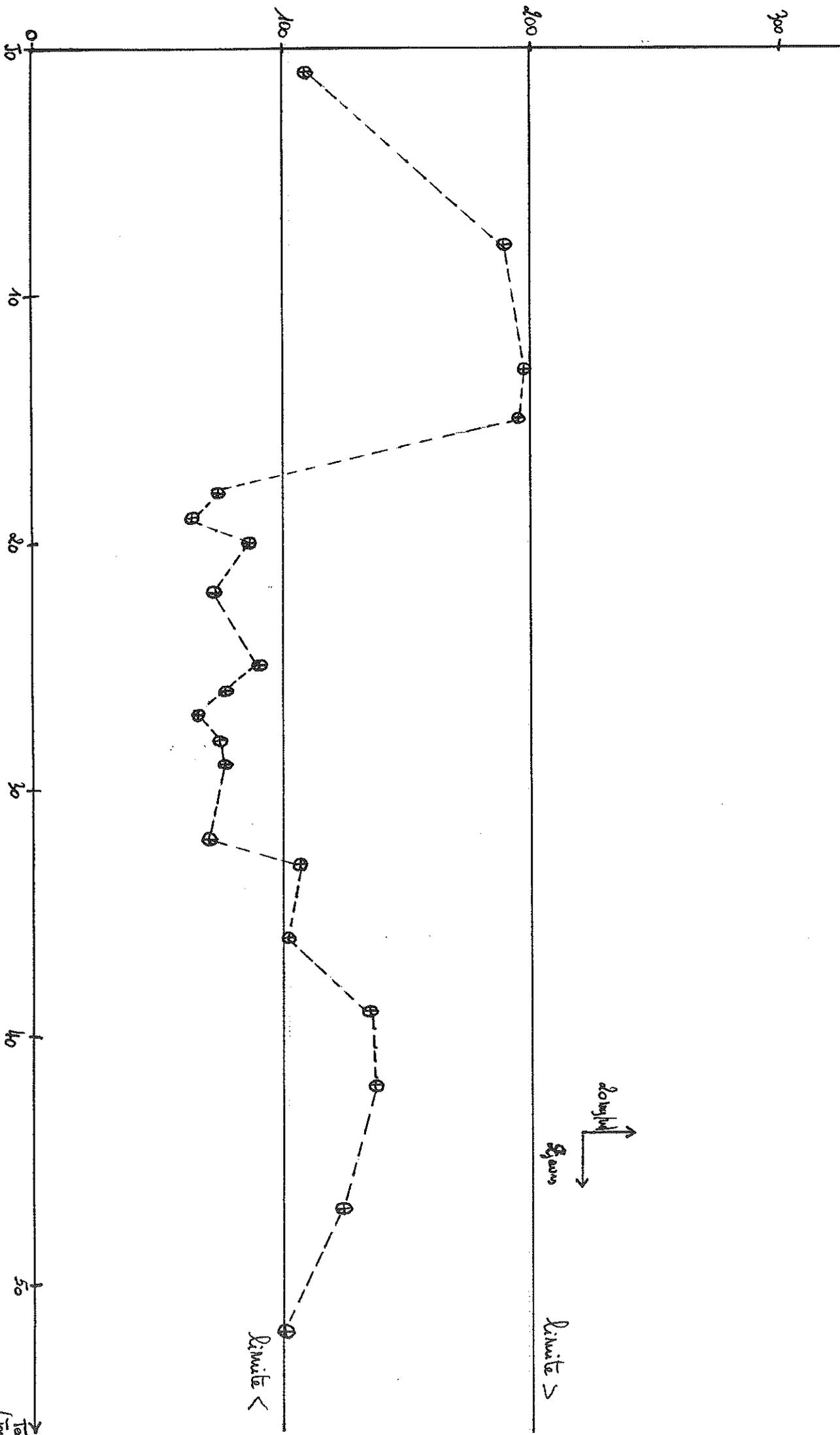
VALEURS / DATES	J34	J35	J36	J37	J38	J39	J40	J41	J42
CSA (mg/24H)	M	M	M	M	M	M	M	M	M
CSA (mg/Kg)	020	020	020	020	020	020	020	020	020
Taux résiduels	-	-	102	-	-	135	-	-	137

Taux Résiduel de CSA inchangée ou nég | ind

[Dossier II Mme G.]

Courbe de variation des taux résiduels de CSA inchangée ou fonction du temps :

COURBE III



---

VALEURS / DATES	J43	J44	J47	J52	J53
CSA (mg/24H)	M	M	M	M	800
CSA (mg/Kg)	020	020	020	020	-
Taux résiduels	-	-	124	100	-

---

- Interprétation de la courbe 3:

Les limites inférieures et supérieures du taux de résidus de CSA inchangée mesuré sur sang total seront, pour les mêmes motifs que ceux évoqués dans le cas de Mme V., fixées entre 100 et 200 ng/ml.

Sur la période d'observation, 10 valeurs sont situées en dessous de la limite inférieure. Celles-ci ne permettent cependant pas de définir un intervalle théorique de perturbation de l'équilibre thérapeutique. En effet, l'effet inducteur aurait ici été compris entre J18 et J32 (soit de 14 jours). Comme pour Mme V., le début de l'interaction est difficile à dater puisqu'aucun dosage des résidus de CSA sur sang total n'a été effectué à J16 et J17. Toutefois, à J15, le taux de résidus était dans les normes. De même, la fin de l'interaction est approximative car les doses de CSA ont été considérablement augmentées pour palier à cet effet.

Contrairement au premier dossier, il semble, d'après la courbe 3, que l'effondrement des taux de CSA se produise ici d'une façon continue et prolongée. Tout porte à croire que l'augmentation des doses ait ici permis de compenser l'effet responsable de la chute de CSA et ainsi, d'obtenir un pseudo-équilibre thérapeutique pour ce médicament.

- Interprétation de la courbe 4:

La courbe 4 montre que l'équilibre thérapeutique pour Mme G. n'était pas encore atteint au moment de l'interaction puisque l'ajustement des doses n'était pas encore définitif. Ceci explique que l'on ait légèrement diminué les doses de CSA entre J13 et J17.

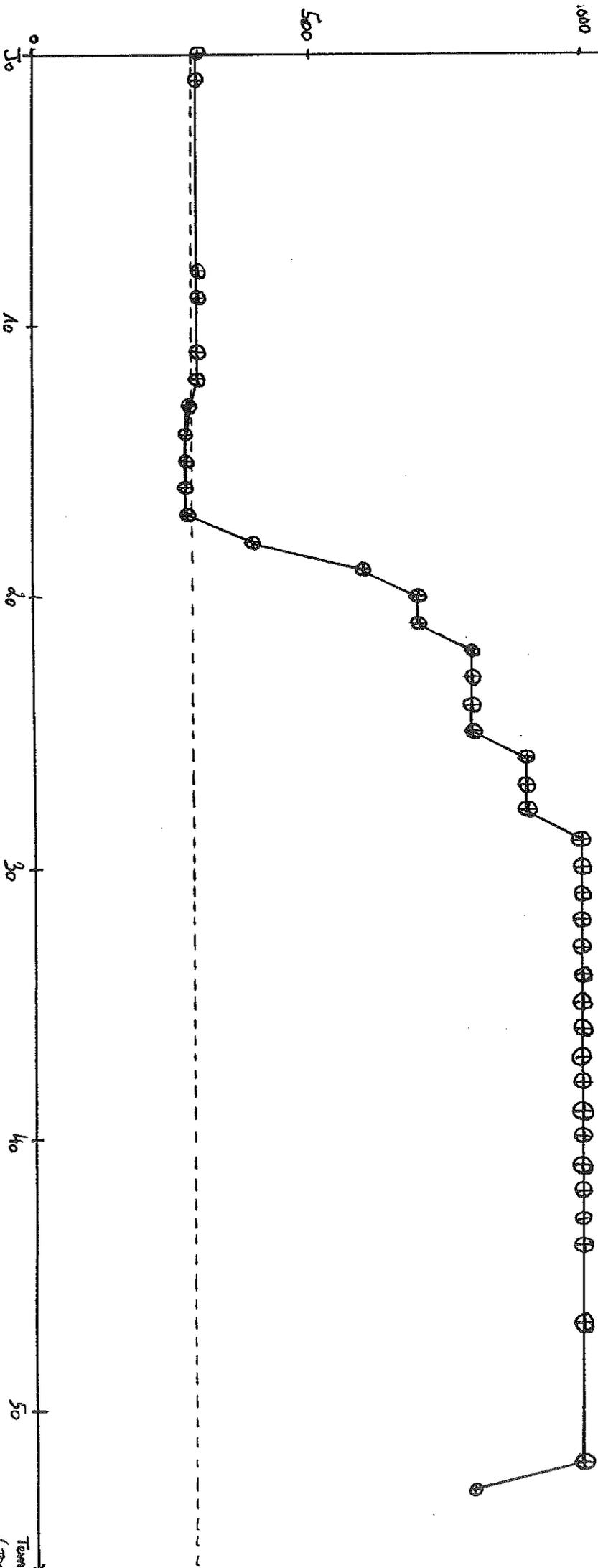
Dose de CSA en mg / 24h

[Dossier II : H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> G.]

Courbe de variation des doses de CSA en fonction du temps : COURSE IV

— Doses administrées.  
- - - Doses d'équilibre.

100 mg / 24h  
8 jours



La dose étant de plus définie en fonction du poids du malade, on peut comprendre qu'une variation de celui-ci ait été à l'origine d'une légère modification des doses de CSA

Cette courbe donne également une idée sur l'origine de l'interaction dans la mesure où les doses de CSA ont été augmentées à partir de J18. Il semble donc que, contrairement au dossier 1, le phénomène d'induction enzymatique n'ait pas été éliminé d'une façon précoce.

En commun avec les deux dossiers, nous pouvons dire que la perturbation s'installe rapidement et se déroule sur une longue période. De même, il faudra retourner lentement aux doses d'équilibre.

Sur les courbes 3 et 4, nous pouvons dire que, contrairement au dossier 1, le rapport bénéfices / risques chez Mme G. est en faveur du maintien de l'agent inducteur supposé être à l'origine de la diminution des taux de CSA et ce, malgré les doses élevées et nécessaires de ce médicament à effets indésirables nombreux et portant à conséquences.

\* Origine de l'effondrement de la ciclosporinémie:

Comme pour le dossier 1, nous envisagerons deux origines possibles:

- La première est une origine biologique ou pathologique. Les deux seules causes biologiques d'une diminution des taux de CSA inchangée dans le sang total sont soit une accélération des mécanismes de dégradation ou d'élimination de ce médicament, soit une augmentation de la diffusion de celui-ci dans le compartiment extra-vasculaire. Cette dernière possibilité peut être écartée dans la mesure où elle s'accompagnerait d'une augmentation de l'effet thérapeutique ainsi que des effets indésirables, ce qui n'est pas le cas ici. La première possibilité est donc la plus probable. De plus, l'élimination de la CSA étant principalement biliaire et sous la forme de métabolites, cette hypothèse n'est donc pas vraisemblable dans la mesure où aucune pathologie ne met en cause cette fonction biliaire. Il reste donc l'éventualité d'une potentialisation de la dégradation du médicament qui, on le sait, est principalement un mécanisme hépatique. Mais là encore, aucune cause pathologique n'est véritablement responsable.

- Il reste donc à évoquer, comme pour le dossier 1, la possibilité d'une interaction médicamenteuse. Pour cela, il faut consulter la liste des médicaments pris par Mme G. entre J16 et J32. cette liste est incluse dans le tableau 11.

Tableau 11: liste des médicaments pris par Mme G. entre J16 et J32, en plus de la CSA.

MEDICAMENTS	CLASSE THERAPEUTIQUE	DATES
SOLUPRED *	Immunosuppresseur	De J0 à J53
IMUREL *	Immunosuppresseur	De J0 à J53
ADALATE L.P *	Inhibiteur calcique	De J0 à J53
TENORMINE *	Béta-bloquant	De J0 à J53
HEMI-DAONIL *	Sulfamide hypoglycémiant	De J0 à J26
BECILAN *	Vitamine B6	De J20 à J53
RIFADINE *	Antituberculeux	De J14 à J53
PIRILENE *	Antituberculeux	De J14 à J53
MYAMBUTOL *	Antituberculeux	De J14 à J53
RIMIFON *	Antituberculeux	De J14 à J53

Nous éliminerons les médicaments qui ont été pris de J0 à J53 ou à partir de J0 puisque l'effet n'apparaît qu'entre J16 et J18. De même, nous mettrons hors de cause le BECILAN \* car il n'est donné qu'à partir de J20 soit bien après le début de l'interaction.

L'HEMI-DAONIL \*, donné de J0 à J26 peut également être considéré comme hors de cause dans la mesure où la diminution de la ciclosporinémie est continue et régulière jusqu'au delà de J53. Il reste donc les quatre antituberculeux.

Le traitement anti-BK nécessite cette polythérapie pour une longue période (environ 6 mois). Cependant ces 4 molécules présentent des effets indésirables majeurs:

- La RIFADINE \* : Outre la coloration en orange des urines, des selles et des larmes; outre les troubles digestifs (nausées, vomissements), les réactions allergiques et les manifestations immunologiques en rapport avec une administration discontinuée, cette molécule est dangereuse pour un transplanté rénal traité par SANDIMMUN \* en raison d'une part, de son hépatotoxicité potentialisée par la prise simultanée du RIMIFON \*, et d'autre part, de son caractère inducteur bien connu. Ainsi, elle fait partie de la liste officielle des médicaments susceptibles d'interférer avec la CSA en provoquant une diminution des taux sanguins de celle-ci (Cf. Partie A). Elle peut donc être responsable de la perturbation de l'équilibre thérapeutique chez Mme G.

- Le PIRILENE \* : En plus des troubles digestifs, des réactions allergiques, de l'anorexie, de la fièvre et des arthralgies liées à des hyperuricémies, cette molécule possède une hépatotoxicité dose-dépendante et est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

- Le MYAMBUTOL \* : Il a surtout été mis en évidence des troubles oculaires à titre de névrites optiques (phénomènes dose-dépendants), en plus d'autres effets indésirables plus exceptionnels (troubles digestifs, réactions allergiques, céphalées, vertiges, leucopénies, hyperuricémies, etc...).

- Le RIMIFON \* : Il est surtout connu pour son hépatotoxicité qui est cumulée à celle de la RIFADINE \* (mais aussi du MYAMBUTOL \*). On peut également évoquer des neuropathies périphériques et d'autres effets indésirables nombreux, graves, mais exceptionnels.

Au total, le traitement antituberculeux classique présente surtout un risque important pour la fonction hépatique. La question qui se pose donc est de savoir si cette perturbation peut être à l'origine de l'effet observé sur la ciclosporinémie et si elle est compatible avec le cas de Mme G..

L'hépatotoxicité va, à plus ou moins long terme, se traduire par un ralentissement des fonctions générales du foie, par diminution du nombre des hépatocytes, par ailleurs cellules hautement spécialisées avec un renouvellement lent. On assisterait donc à diminution de la fonction de métabolisation. Or, ceci ne peut être à l'origine d'un effondrement du taux sanguin de CSA. De plus, une répercussion sur la fonction biliaire n'expliquerait pas non plus un tel phénomène.

On peut donc dire que l'hépatotoxicité n'est pas en cause. Toutefois, elle pourrait poser d'autres problèmes à long terme.

La dernière solution pour expliquer les variations observées sur la courbe 3 réside dans la propriété d'induction enzymatique que possède la RIFADINE \*. Celle-ci est intense et spécifique du cytochrome P 450 (propriété commune avec le GARDENAL \*), ce qui correspond bien à une action sur le métabolisme de la CSA pour laquelle aucune réaction de phase II n'a été décrite (Cf. Partie A).

Cependant, il faudrait expliquer, en admettant l'hypothèse de l'induction enzymatique, l'apparition tardive de ce phénomène. En effet, la RIFADINE \* n'est donnée qu'à partir de J14 alors que l'effondrement du taux de CSA ne s'observe qu'entre J15 et J18. En fait, ce médicament présente un effet de premier passage hépatique intense avec une diffusion rapide et ubiquitaire et une élimination principalement biliaire. Ceci explique qu'il faille donner des doses fortes au départ pour obtenir des taux sériques suffisants. Autrement dit, l'équilibre ne sera atteint qu'après un certain temps de latence et l'effet d'induction enzymatique n'apparaîtra pas tout de suite. En conclusion, l'interaction médicamenteuse par induction enzymatique est temporellement possible.

### 3.4 CONCLUSION PARTIELLE SUR LE DOSSIER 2

Le cas de Mme G. est intéressant car complémentaire du cas exposé dans le premier dossier. Il s'agit là encore d'une induction enzymatique connue, plus spécifiquement d'une induction de la mono-oxygénase d'un cytochrome P 450. Il est important à noter qu'il ne s'agirait pas du même cytochrome P 450 que celui concerné dans le premier dossier. Toutefois, les conséquences finales pour le traitement par la CSA restent les mêmes, à savoir:

- Une diminution rapide et prolongée de la ciclosporinémie.
- Une nécessité d'augmenter les doses de CSA qui seront à multiplier par trois !
- L'observation d'effets indésirables liés à un traitement par de fortes doses de CSA (nouvelles infections, néphrotoxicité, etc...).

- Une remise en cause du devenir de la greffe rénale.

Ce qui est important à souligner pour ce dossier est le fait qu'ici, le rapport bénéfices / risques penche en faveur du maintien de l'inducteur, ce qui nécessite une adaptation du traitement immunosuppresseur. Autrement dit, si l'induction peut avoir de graves conséquences, elle ne peut pas toujours être évitée. L'équilibre de la transplantation repose alors sur trois paramètres au lieu de deux:

- L'intensité du rejet (donc les doses de CSA),
- L'importance des effets indésirables de la CSA (néphrotoxicité),
- L'évolution de la pathologie (maintient ou non de l'inducteur, adaptation de la posologie, etc...).

Au bout de plusieurs mois de traitement anti-tuberculeux, l'état de Mme G. est considéré comme stationnaire, ce qui semble indiquer que le choix des cliniciens était le bon.

L'induction enzymatique, dans le cas de Mme G. a des conséquences sur au moins trois médicaments:

- Sur la CSA, avec les perturbations et les conséquences que l'on sait,
- Les corticoïdes, augmentant ainsi le risque de rejet
- Et le RIMIFON \*, élevant ainsi les risques liés aux effets indésirables de ce produit (hépatotoxicité).

#### 4. SYNTHÈSE ET CONCLUSION DE L'ÉTUDE

##### 4.1. BILAN DES TRANSPLANTATIONS

Nous n'avons présenté que deux dossiers. Cependant, il est intéressant de donner un bilan des deux transplantations.

Dans les deux cas, le bilan au bout de 5 ans est globalement satisfaisant, malgré les épisodes de rejets constatés. Et si une surveillance mensuelle est nécessaire, elle peut être considérée comme négligeable en comparaison des périodes de dialyse.

L'utilisation de la CSA n'est pas étrangère à ces résultats qui illustrent bien le succès de telles opérations chirurgicales (plus de 75 % de réussite à 5 ans).

Pour le second dossier, il convient d'émettre une réserve si l'on considère l'aspect prévisionnel de la tuberculose. En effet, celle-ci est peut-être la conséquence d'un traitement immunosuppresseur intense qui révélerait une pathologie pré-existante. Dans ce cas, on peut se demander si une telle pathologie était ou non prévisible et si un traitement prophylactique préalable à la greffe n'aurait pas été préférable au risque d'une interaction médicamenteuse évidente.

Cependant, rien dans le dossier de Mme G. n'indiquait que cette pathologie puisse apparaître. Ceci résume bien la nécessité et la difficulté d'évaluer le devenir à plus ou moins long terme d'une transplantation en faisant la prévision des problèmes susceptibles d'apparaître.

#### 4.2. BILAN DU TRAITEMENT PAR LA CSA

Comme pour les transplantations, on peut considérer le bilan du traitement immunosuppresseur par la CSA comme globalement positif.

En effet, même si des épisodes de rejet sont apparus assez précocément, la tolérance du greffon par l'organisme est conservée. La CSA a donc rempli sa fonction.

D'autre part, aucun effet indésirable majeur n'est venu empêcher la délivrance de la CSA et ceci pendant une durée importante de traitement.

Cependant il faut également signaler que certains effets indésirables ont parfois été très gênants pour les malades. C'est le cas de l'hypertrophie gengivale que l'on a rencontrée dans les deux cas.

De plus, à chaque fois le problème important de la néphrotoxicité va se poser, même si pour Mme G. le problème de la tuberculose reste le problème central.

En ce qui concerne l'obtention de l'équilibre thérapeutique de l'immunosuppression, on peut dire que pour la CSA elle aura été:

- Difficile (dans la mesure où elle tient compte de l'évolution du malade),

- Lente,

- Et souvent perturbée.

Au total, la CSA apparaît être efficace et bien supportée même si certains effets indésirables restent gênants pour le malade.

#### 4.3. BILAN DE L'INTERACTION MEDICAMENTEUSE

Le bilan de cette interaction médicamenteuse mettant en jeu des inducteurs enzymatiques et la CSA se fait sur les points suivants:

\* D'une part, sur les caractéristiques de celle-ci:

L'essentiel des inductions enzymatiques faisant chuter la ciclosporinémie sont des réactions qui surviennent au niveau du cytochrome P 450 microsomal hépatique. Cependant les mécanismes exacts de celles-ci sont encore mal connus, l'étude non traumatisante de la cinétique des enzymes hépatiques chez l'homme sain étant difficile à réaliser.

Les molécules responsables de ces phénomènes sont donc, dans l'ensemble, parfaitement connues (c'est du moins le cas pour le GARDENAL \*, pour le TEGRETOL \* et pour la RIFADINE \*). Malgré cela, la fréquence de ces interactions est non négligeable, ce qui est compréhensible si l'on tient compte de la nécessité que l'on a parfois de maintenir ces agents inducteurs. De ce fait, ce sont des phénomènes théoriquement contournables.

Il existe donc deux types d'inductions:

1°) Les inductions à rapport bénéfiques / risques positif:

Ce type d'induction est illustré par le second dossier. Ici, le clinicien est dans l'obligation de maintenir l'agent inducteur et ces interactions deviennent en pratique non contournables. Il faut alors adapter les doses d'immunosuppresseurs et non pas uniquement les doses de CSA car les autres molécules telles que les corticoïdes sont également concernées par la présence d'agents fortement inducteurs. Dans de tels cas, les conséquences dépendent de la puissance de l'activateur, elle-même en liaison avec les doses administrées. Plus l'induction du cytochrome P 450 sera importante et plus une augmentation des doses d'immunosuppresseurs sera nécessaire. On a donc un risque majeur de voir apparaître, en plus du risque de rejet, des effets indésirables de la CSA tels qu'une néphrotoxicité ou des infections. L'intensité de ceux-ci pourra influencer les doses de l'inducteur (surtout s'il s'agit d'un antibiotique) et pourra déboucher sur l'arrêt provisoire de la prescription de ce dernier. Il peut donc être observé un effet boumerang sur l'inducteur.

Au total, ce premier type d'induction est le plus lourd de conséquences dans la mesure où il crée une double instabilité à la fois du traitement immunosuppresseur et du traitement par l'inducteur qui nécessite une remise en cause quasi permanente du rapport bénéfiques / risques.

Les inducteurs faisant partie de ce premier type d'induction sont le plus souvent des médicaments jugés inévitables. C'est le cas de la rifampicine qui est un anti-tuberculeux de base, mais c'est aussi le cas des barbituriques et des autres anti-épileptiques ayant un puissant effet inducteur.

En théorie, il existe des thérapeutiques substitutives pour ces médicaments. Toutefois, il faut considérer les susceptibilités individuelles.

2°) Les inductions à rapport bénéfiques / risques négatif:

Ce type d'induction est illustré par le premier dossier. Ici, la présence de l'agent activateur n'est pas absolument nécessaire ou du moins, peut être facilement évitée.

Ces interactions sont généralement de faibles conséquences dans la mesure où elles sont rapidement décelées et contournées. Toutefois, on sait que la perturbation de la ciclosporinémie est prolongée et comme, par ailleurs, ces phénomènes sont souvent liés à des anesthésies, il peut y avoir des impacts importants sur le malade.

Elles surviennent le plus souvent en dehors de la surveillance médicale classique des transplantés rénaux. Une vigilance toute particulière est donc à observer lors de la survenue de situations jugées inhabituelles telles que des interventions chirurgicales, des examens "traumatisants" et nécessitant une anesthésie générale, des pathologies devant être soignées dans des services spécialisés et non habitués aux soins des transplantés rénaux.

Au total, ce qui fera que l'on classe un inducteur parmi le premier ou le second type d'induction est directement lié aux possibilités de substitution. Cela signifie que dans l'avenir on risque de ne voir plus que des interactions du second type, dans la mesure où l'on se base sur les nombreuses découvertes de nouvelles molécules.

\* D'autre part, sur les conséquences à en tirer:

Le rôle du pharmacien est, à ce niveau, de prévenir l'apparition des interactions médicamenteuses correspondant au second type d'induction (soit à rapport bénéfiques / risques négatif). Ceci suppose une parfaite connaissance de ces phénomènes.

Cette prévention est à double volet: Le premier concernera l'avertissement des prescripteurs, et le second s'orientera sur la meilleure connaissance par le malade de ces phénomènes. Ainsi, mieux avertis, ils seront mieux protégés.

1°) Avis aux prescripteurs:

Il faut dans un premier temps se demander quels sont les prescripteurs les plus concernés. En effet, les médecins ayant en charge le suivi thérapeutique du transplanté rénal connaissent fort bien les risques liés à la prescription simultanée d'inducteurs enzymatiques et de CSA.

Ils ont donc la possibilité d'éviter, lorsque cela est envisageable, de tels phénomènes. Cependant, l'étude des dossiers 1 et 2 montre clairement que de telles interactions surviennent surtout pendant des interventions extérieures au service, c'est-à-dire principalement en cas d'examens ou en cas d'interventions spécialisés. Ainsi, plus on multipliera les intervenants extérieurs et plus les risques d'interactions seront importants. Le médecin traitant doit donc être particulièrement vigilant lors de la survenue de tels événements.

Ce médecin traitant est donc au centre des responsabilités. Il a la charge de l'information de son malade ainsi que de celle des intervenants extérieurs dans la mesure où la prescription de la CSA est réservée à des milieux hospitaliers et spécialisés.

En fait, pour que la prévention soit plus efficace, il faut envisager une prise de conscience collective. Ainsi, le laboratoire qui assure la mise sur le marché doit aussi jouer un rôle important. C'est en effet à lui que revient la tâche d'informer les milieux hospitaliers susceptibles d'être en relation avec un malade traité par la CSA. Cette diffusion d'informations peut se faire en même temps que la présentation d'autres produits appartenant au même laboratoire. Elle n'est donc pas coûteuse ou utopique. En plus les laboratoires pharmaceutiques ont la chance d'être un des liens qui relie le prescripteur habituel aux autres services.

Les centres de pharmacovigilances ont aussi un rôle important à jouer, en particulier dans la meilleure connaissance de ces phénomènes. Celle-ci passe par la mise en place d'études statistiques non rétrospectives et qui seraient ciblées, entre autres choses, sur les conditions d'apparition des inductions.

L'étude des dossiers de Mme V. et de Mme G. rentre dans le cadre de cette prévention. Elle donne, en effet, des informations importantes sur les principales origines des inductions:

- Sur les origines médicamenteuses (le Tableau 7 donne la liste des médicaments à risque majeur d'induction. Il peut donc servir à l'information).

- Sur les origines pathologiques (Tuberculose, épilepsie, convulsions, infections fongiques et parodontopathies).

- Sur les origines médicales (anesthésies locales ou générales, multiplicité des intervenants extérieurs, prescriptions trop systématiques).

2°) Avis aux malades:

Les médicaments inclus dans le tableau 7 font tous partie d'une liste officielle. Ils ne peuvent donc être administrés que sous la responsabilité d'une prescription médicale. Autrement dit, les risques d'inductions à la suite d'une auto-médication sont infimes.

Toutefois, il n'en reste pas moins qu'une bonne information du malade traité par la CSA ne pourra être que bénéfique. La prise de conscience par le malade de l'existence de médicaments dangereux devra être accompagnée de nombreuses informations pour qu'il n'y ait pas de répercution sur l'observance. Le malade mieux sensibilisé constituera un élément important de la prévention.

D'autre part, les transplantés rénaux pourraient posséder en permanence sur eux une carte d'informations, identique à celle des groupes sanguins, sur laquelle figurerait, entre autres choses, la liste des médicaments inducteurs à éviter (Cf. Tableau 7).

Cette carte pourrait également englober d'autres médicaments incompatibles avec la CSA ou avec le sujet (en cas d'hypersensibilité connue), ou d'autres renseignements importants (par exemple: le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du médecin traitant). Cette carte personnalisée serait en plus d'un grand secours en cas d'urgence.

Ceci permettrait de fermer la boucle de prévention des phénomènes d'inductions enzymatiques.

## CONCLUSION:

L'utilisation de la CSA chez les transplantés rénaux nécessite, pour avoir un maximum d'efficacité, une surveillance des traitements qui lui sont associés.

Cette étude a montré que les phénomènes d'inductions enzymatiques sont peu nombreux en fréquence, mais parfois lourds de conséquences.

Elle représente, en fait, la première étape dans la connaissance et dans la prévention de ces phénomènes. La seconde étape passerait par une étude statistique effectuée à long terme dont les fondements seraient basés sur les observations effectuées à partir des cas de Mme V. et de Mme G..

Du fait de sa marge thérapeutique étroite, la CSA est également sujette à d'autres types d'interactions. Ainsi, les phénomènes d'inhibitions enzymatiques ou les compétitions au niveau de la fixation des drogues sur les protéines de transport constituent des causes importantes de perturbations de la ciclosporinémie. Les conséquences de ces interactions sont toutes aussi grandes que celles évoquées pour les phénomènes d'inductions.

Au total, une étude en milieu hospitalier devrait être effectuée sur plusieurs années afin de mieux connaître et donc de mieux prévenir l'ensemble de ces phénomènes.

La CSA reste pour l'instant un médicament incontournable car très efficace. Toutefois, son utilisation dans le cadre d'une polythérapie impose une restriction des possibilités thérapeutiques à cause des interactions médicamenteuses nombreuses. Son maniement thérapeutique justifie donc bien des milieux hospitaliers spécialisés.

On peut également regretter que la néphrotoxicité soit une des principales causes d'échec des transplantations rénales à long terme. Ce problème devrait également être résolu assez rapidement dans l'avenir.

La transplantation reste donc, grâce aux médicaments comme la CSA, une opération dont les chances de succès sont quasi certaines à court terme.

Tous les efforts doivent maintenant se reporter sur le maintien de ce succès à long terme. Ceci passe par une meilleure connaissance des mécanismes d'adaptations de l'organisme à l'action des agents immunodépresseurs, des mécanismes de dégradations du greffon et par la découverte de nouvelles molécules immunodépresseuses moins toxiques.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1 - JF.BOREL, (SANDOZ, Basel): "Ciclosporin".

VI + 474 p., 119 fig., 3 cpl., 55 tab, hard cover,  
1986. ISBN 3-8055-4221-6

2 - Barry D. KAHAN, (Huston, Texas): "Cyclosporine:  
Therapeutic use in transplantation".

Grune & Stratton, INC., June Supplement 3, 1988. ISBN  
0-8089-1952-0

3 - Barry D. KAHAN, (Huston, Texas): "CYCLOSPORINE:  
Nature of the agent and its immunologic actions".

Grune & Stratton, Inc., April Supplement 2, 1988. ISBN  
0-8089-1952-0

4 - WADHWA.NK, SCHROEDER.TJ, PESCE.AJ, MYRE.SA,  
CLARDY.CW, FIRST.MR, (Cincinnati, USA): "Cyclosporine  
drug interactions: a review".

Ther. Drug Monit., 9, 399-406, 1987. REF: CYA 4869.

5 - LE BIGOT.JF, LAVENE.D, KIECHEL.JR, (SANDOZ, Rueil  
Malmaison): "Pharmacocinétique et métabolisme de la  
cyclosporine; interactions médicamenteuses".

Néphrologie, 8, (3), 135-141, 1987, (46 réf.). REF: CYA  
5227.

6 - VINE.W, BOWERS.LD, (Minneapolis, USA):  
"Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and  
therapeutic drug monitoring".

Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 25, 275-311, 1987. REF: CYA  
5303.

7 - MADDUX.MS, VEREMIS.SA, BAUMA.WD, POLLAK.R,  
(Chicago, USA): "Significant drug interactions with  
cyclosporine".

Hosp. Therapy, 12, (March), pp 56-58, 63, 67-68, 1987.  
REF: CYA 5314.

8 - SCOTT.JP, HIGENBOTTAM.TW, (Cambridge, England):  
"Adverse reactions and interactions of cyclosporin".

Med. Toxicol., 3, (2), 107-127, March-April 1988, (250  
réf). REF: CYA 5506.

9 - GERSON.B, (Boston, USA): "Cyclosporine  
controversies".

Clin. Lab. Med., 7, 669-686, 1987. REF: CYA 5523.

10 - GREVEL.J, (Houston, USA): "Significance of  
cyclosporine pharmacokinetics. Proceedings, 2nd  
International Congress on Cyclosporine 'Nature of the  
agent and its Immunologic actions', Washington (USA),  
November 4-7, 1987".

Transplant. Proc., 20, (1, Suppl.é), 428-434, 1988.  
REF: CYA 6003.

11 - YEE.GC, ROSANO.T, PTACHCINSKI.R, (Albany,  
Pittsburg, USA): "Pharmacology: profiles, parameters,  
interpretation, and drug interactions. Proceedings, 2nd  
International Congress on cyclosporine 'Nature of the  
agent and its Immunologic Actions', Washington (USA),  
November 4-7, 1987".

Transplant. proc., 20, (1, Suppl.2), 715-721, 1988.  
REF: CYA 6052.

12 - TILNEY.NL, STROM.TB, KUPIEC WEGLINSKI.JW, (Boston,  
USA): "Pharmacologic and Immunologic agonists and  
antagonists of cyclosporine. Proceedings, 2nd  
International congress on Cyclosporine 'therapeutic Use  
in transplantation', Washington (USA), November 4-7,  
1987".

Transplant. Proc., 20, (2, Suppl.3), 13-22, 1988. REF:  
CYA 6056.

13 - BOREL.JF, (SANDOZ, Basel, Switzerland): "Basic Science Summary, 2nd International Congress on Cyclosporine 'Nature of the agent and its Immunologic actions', Washington (USA), November 4-7, 1987".

Transplant. Proc., 20, (1, Suppl. 2), 722-730, 1988.  
REF: CYA 6053.

14 - RODIGHIERO.V, (Padova, Italy): "Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: practical applications and limitations".

Clin. pharmacokinet., 16, 27-37, 1989. REF: CYA 7111.

15 - COCKBURN.ITR, KRUPP.P, (Drug Monitoring centre, Lab. SANDOZ, Basel, Switzerland): "An appraisal of drug interactions with SANDIMMUN \*. Clinical transplantation proceedings".

Transplant. Proc., 21, 3845-3850, 1989. REF: CYA 8986.

16 - BILLAUD.E.M, KREFT.JAIS.C, DE-LA-TOUR-DU-PIN.F, ALEXANDRE.J.M, (SANDOZ, Rueil Malmaison): "Evaluation clinique des interactions médicamenteuses de la ciclosporine".

Presse Med., Vol. 17, 2293-2295, 1988. ISSN 0301-1518.  
REF: CYA 6871.

17 - MOULIN.B, VERNILLET.L, DADOUN.C, LE BIGOT. JF, GODIN.M, FILLASTRE.JP, (SANDOZ, Rueil Malmaison): "Pharmacocinétique de la CSA chez les patients atteints de syndrome néphrotique".

Nephrologie, Vol. 10, Nos 1, 17-22, 1989, ISSN 0250-4960. REF: CYA 9400.

18 - BOREL.JF, (SANDOZ, Basel, Switzerland): "Transplantation and clin. Immunology; 13th International Congress on Cyclosporine, (LYON), June 15\_17, 1981".

Nos CYA 14013, 3-6, Vol. 13, 1981.

19 - DE-LA-TOUR-DU-PIN.F, (SANDOZ, Rueil Malmaison):  
"Notes de séances relatives au XIIIème Congrès  
International de la société de Transplantation, (San  
Francisco, USA), 19\_24 Août 1990".

1991, REF: 91-23-741.

20 - W.HOLT.D, PITTY.MH, (SANDOZ, Basel, Switzerland):  
"SANDIMMUN \* Monitoring. Practical guide II".

1989, Nos. Ob 10.0 Int. 10.89.

21 - ICARD.P, HOUSSIN.D, (SANDOZ, Rueil Malmaison):  
"Sandimmun \* : Transplantation hépatique et  
immunosuppression".

1988, 2ème Edition, Juillet. REF: 88-15-741.

22 - (SANDOZ, Rueil Malmaison): "Sandimmun \* : Histoire  
de la Cyclosporine A".

REF: 84-77-741.

23 - BOREL.JF, ROBERT.O,: "La ciclosporine"

"la recherche", Nos 211, Juin 1989, Vol.20, 765-771.

24 - SANDOZ (Rueil Malmaison): "Dossier de présentation  
du SANDIMMUN \* pour l'A.M.M.", 30 oct. 1987.

25 - BOREL.JF, DI.PADOVA.F, MASON JUNE, QUESNIAUX.V,  
RYFFEL.B, WENGER.R, (SANDOZ, Basel, Switzerland):  
"Pharmacology of Cyclosporine (SANDIMMUNE)".

Pharmacological Reviews, Vol. 41, Nos 3. REF: 9999.

26 - WOOD.A.J, MAURER.G, NIEDERBERGER.W, BEVERIDGE.T,  
(SANDOZ, Basel, Switzerland): "Cyclosporine:  
Pharmacokinetics, metabolism and drug interaction".

Transplant. Proceedings. VOL. XV, Nos.4, Supple.1  
(December), 1983. REF: CYA 849.

27 - DEEG.J.H, Cottler-FOX.M, (Washington DC, USA):  
"fifteen years of cyclosporine research".

"Drug news & perspectives", Vol.1, Nos 1, March 1988.

28 - MIHATSCH.M.J, THIEL.G, RYFFEL.B, (SANDOZ, Basel,  
Switzerland): " Cyclosporin A: action and side-  
effects".

Toxicol.Lett. Vol.46, 125-139, 1989. REF: CYA 8141.

29 - LEHNINGER.A, LEROUX.JP, BREILLOT.J, COSTINESCO.H,  
(Johns Hopkins University): "BIOCHIMIE"

Flammarion, 1973, 1977; REF: ISBN 2-257-25009-5.

30 - AUDIGIE.CH, "Biochimie métabolique", 1977.

REF: ISBN 2-7040-0071-9.

31 - ORTIZ DE MONTELLANO.P, (New-york, USA):  
"Cytochrome P 450: Structure, mechanism and  
biochemistry".

24 CM, 1986, 556.

32 - FOURNIER A, (NANCY): "L'induction des mono-  
oxygénases à cytochromes P 450 par les agents  
cliniques".

Thèse Pharm., 1984, Nos.2, 141.

33 - Dictionnaire VIDAL, 1992, 68 ème EDITION.

## **RESUME :**

---

L'utilisation de la ciclosporine A dans la prévention des rejets de greffe se fait le plus souvent dans le cadre d'une polythérapie. Dans ces conditions, des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec des conséquences plus ou moins graves.

Les inductions enzymatiques se situent parmi les interactions les plus fréquentes et les plus lourdes de conséquences. L'effondrement de la ciclosporinémie nécessite, en effet, une forte élévation des doses d'immunosuppresseurs avec un risque majeur de complications lié aux effets indésirables de ceux-ci. L'étude clinique réalisée ici est une première étape dans la connaissance et la prévention de ces phénomènes.

## **SUMMARY :**

---

Most of the time, transplantations required Cyclosporine A and a great number of different drugs. In these conditions, drugs interactions could appear with various consequences for the sick. Enzymatic inductions were one of the most frequent and the most important interactions. They needed a high increase of the immunosuppressive therapy with complications related with their side-effects...

This clinical study is one of the first stages for the knowledge and for the prophylaxis of these events.

## **Mots-clés :**

---

SANDIMMUN - CICLOSPORINE - TRANSPLANTATION RENALE -  
INDUCTION ENZYMATIQUE - INTERACTION MEDICAMENTEUSE