

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**



**ANNEE 2003**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 114081 1

**THESE N° 329**

**LE SIROLIMUS**  
**EN**  
**TRANSPLANTATION RENALE**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 03 Septembre 2003

Par Gaëlle LORPHELIN

Née le 09 Novembre 1978 à Limoges (87)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Madame ROUSSEAU Annick..... Président

Monsieur le Professeur MARQUET Pierre..... Juge

Mademoiselle PREMAUD Aurélie..... Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

### ASSEESSEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
ODART Nicole	PHARMACODYNAMIE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame ROCHE Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
---------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUYT Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER

POUGET Christelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE
RIAHI DEHKORDI Homayoun	PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE
TALLET Dominique	PHARMACOLOGIE

*A mes parents qui ont toujours cru en moi,  
à ma sœur pour sa présence,  
à Pascal pour sa patience légendaire,  
à Nicole pour son aide précieuse,  
à ma fille qui va naître bientôt,  
ainsi qu'à tout mon entourage.*

# **TABLE DES MATIERES**

## **I- INTRODUCTION**

*A. ORIGINE*

*B. FORMES DISPONIBLES*

*C. INDICATIONS*

*D. FORMULATION*

*E. CONSERVATION*

## **II. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

*A. PROPRIETES CHIMIQUES*

*B. PROPRIETES PHYSIQUES*

## **III. MECANISME D'ACTION**

*A. DESCRIPTION DU MECANISME D'ACTION*

*B. COMPARAISON AVEC LES AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS*

## **IV. EFFICACITE CLINIQUE ET EFFETS SECONDAIRES**

### *A. EFFICACITE*

- 1. Etudes précliniques**
- 2. Etudes de phase II**
- 3. Etudes de phase III**

### *B. EFFETS SECONDAIRES ET SECURITE D'UTILISATION*

- 1. Sécurité préclinique**
- 2. Etudes de phase I**
- 3. Etudes de phase II**
- 4. Etudes de phase III**
  - a) Effets hématologiques**
  - b) Effets sur le métabolisme lipidique**
  - c) Effets sur la sensibilité aux infections et l'apparition de lymphomes**
  - d) Effets sur la fonction rénale**

# **V. PHARMACOCINETIQUE**

## *A. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES*

### **1. Absorption**

**a) Biodisponibilité**

**b) T<sub>max</sub>**

### **2. Distribution**

**a) Distribution dans les globules rouges**

**b) Fraction dans le plasma**

**c) Volume de distribution**

### **3. Métabolisme**

### **4. Elimination**

**a) Voie d'élimination**

**b) Demi-vie**

**c) Clairance apparente**

**d) Variabilité inter-patients de l'élimination**

### **5. Résumé des paramètres pharmacocinétiques**

*B. EFFETS DE DIFFERENTS FACTEURS INDIVIDUELS  
(COVARIABLES) SUR LA PHARMACOCINETIQUE*

- 1. Influence du sexe**
- 2. Influence de l'ethnicité**
- 3. Influence de la masse et de la surface corporelle**
- 4. Influence du régime alimentaire**
- 5. Influence de l'âge**
  - a) Population pédiatrique**
  - b) Population âgée**
- 6. Influence d'une insuffisance hépatique**
- 7. Influence d'une insuffisance rénale**

**VI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

*A. INTERACTIONS AVEC LES AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS*

- 1. Tacrolimus**
- 2. Ciclosporine**
- 3. Prednisone**
- 4. Mycophénolate mofétil**

*B. AUTRES THERAPEUTIQUES CONCOMITANTES*

**1. Inhibiteurs enzymatiques**

**2. Inducteurs enzymatiques**

**3. Médicaments sans interaction avec le sirolimus**

**VII. SUIVI THERAPEUTIQUE**

*A. RAPPEL DES PREREQUIS*

*B. ETAT DE L'ART DES RELATIONS CONCENTRATION-EFFETS*

*C. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES ET JUSTIFICATION DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

*D. LES STRATEGIES DE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

*E. INFLUENCE D'UNE PLURITHERAPIE IMMUNOSUPPRESSIVE SUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

*F. METHODES DE DOSAGE*

*G. LE SUIVI THERAPEUTIQUE EN PRATIQUE*

**1. Prélèvement**

**2. Conservation**

**3. Contrôle de qualité**

**4. Modélisation de données pharmacocinétiques**

## **VIII. SCHEMA THERAPEUTIQUE**

*A. TRAITEMENT D'INITIATION*

*B. TRAITEMENT D'ENTRETIEN*

*C. POPULATIONS PARTICULIERES*

*D. CONTRE-INDICATIONS A L'USAGE DU SIROLIMUS*

## **IX. CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# **I. INTRODUCTION**

## **A. ORIGINE**

Le sirolimus, antérieurement appelé rapamycine est le produit de fermentation naturelle d'une bactérie actinomycète, *Streptomyces hygroscopicus*, isolée pour la première fois en 1964 à partir d'échantillons de sol de la région de Vai Atore située sur l'île de Pâques (Rapa Nui).

Cette découverte résulte, au début des années 70 d'une recherche de nouveaux agents antifongiques, menée par des investigateurs provenant de la « Mission Médicale Canadienne » et assistée par le « Centre pour le Contrôle des Maladies »<sup>1</sup>.

Le sirolimus a prouvé qu'il était particulièrement puissant contre le *Candida albicans* dans plusieurs modèles de tumeurs murines lors des études initiales<sup>1</sup>. Son activité immunosuppressive a été montrée plus récemment in vitro dans les modèles expérimentaux animaux de maladies auto-immunes et en clinique chez le patient transplanté rénal. Son développement commercial a été basé sur son potentiel immunosuppresseur<sup>2</sup>.

L'investigation de l'activité de la rapamycine<sup>1</sup> pour prévenir le rejet de greffe d'organes a commencé sérieusement en 1995. Cet agent était nommé sirolimus, puis il a été commercialisé sous le nom de spécialité Rapamune®.

## **B. INDICATIONS**

Le sirolimus, Rapamune®, est indiqué<sup>3</sup> en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune® en association avec la ciclosporine microémulsion (Néoral®) et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois.

L'administration de Rapamune® peut être poursuivie en traitement d'entretien avec des corticoïdes, seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement sur une période de 4 à 8 semaines.

Le sirolimus a les mêmes indications dans les autres pays que la France où il a l'AMM car cela correspond aux protocoles des essais cliniques.

Des essais cliniques ont aussi été réalisés ou sont en cours dans la prévention du rejet de greffe pulmonaire et hépatique.

### *C. FORMES DISPONIBLES*

Deux formes galéniques ont été développées<sup>3</sup> : sirolimus en solution buvable et sirolimus en comprimés.

Le sirolimus en solution buvable se présente sous forme de flacon de 60 ml à la concentration de 1mg/ml, le flacon est fourni avec un adaptateur de seringue et 30 seringues doseuses graduées. Le sirolimus en solution buvable se présente aussi sous forme de sachets de deux contenances différentes : soit des sachets de 1 ml pour la concentration à 1mg/1ml, présentés en étui de 30 ; soit des sachets de 2 ml pour la concentration à 2mg/2ml, présentés en étui de 30.

Le sirolimus en comprimés se présente sous forme de comprimés blancs, enrobés, à 1 mg, triangulaires, marqués Rapamune® sur une face ; ils sont conditionnés en boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées.

#### D. FORMULATION

La composition<sup>3</sup> de la forme solution orale et de la forme comprimé est montrée dans le tableau n°1.

<b>Formulation</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Excipients</b>
RAPAMUNE® 1mg/ml Solution buvable en flacon	Sirolimus 1mg par ml	polysorbate 80, phosphatidylcholine, propylèneglycol, monoglycérides, éthanol, acides gras de soja, palmitate d'ascorbyle
RAPAMUNE® 1mg/ml Solution buvable en sachets	Sirolimus 1mg par ml	polysorbate 80, phosphatidylcholine, propylèneglycol, monoglycérides, éthanol, acides gras de soja, palmitate d'ascorbyle
RAPAMUNE® 2 mg/2 ml Solution buvable en sachets	Sirolimus 1mg par ml	polysorbate 80, phosphatidylcholine, propylèneglycol, monoglycérides, éthanol, acides gras de soja, palmitate d'ascorbyle
RAPAMUNE® 1 mg Comprimé enrobé	Sirolimus 1 mg par comprimé	lactose monohydraté, macrogol, magnésium stéarate, talc, glycéryl, gomme laque, calcium sulfate anhydre, cellulose microcristalline, saccharose, titane dioxyde, poloxamère 188, cire de carnauba, opacode rouge

Tableau 1  
Formulation du sirolimus

## *E. CONSERVATION*

Le stockage doit se faire de préférence à l'abri de la lumière dans le conditionnement d'origine (bouteilles teintées capsulées)<sup>4</sup>.

La solution orale de sirolimus est stable pendant 18 mois si le flacon n'a pas été ouvert et s'il est conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) ; par contre, une fois la bouteille ouverte, la stabilité est de 30 jours si la solution est stockée au réfrigérateur. La solution dans la seringue pour administration orale (usage unique) est stable à température ambiante (à moins de 25 °C ) pendant 24 heures ; mais la préparation reconstituée après dilution doit être utilisée immédiatement<sup>5</sup>.

Il peut apparaître un trouble dans la solution lorsqu'elle est maintenue au froid. Si tel est le cas, il convient de la remettre à température ambiante et agiter légèrement jusqu'à ce que le trouble disparaisse. La présence du précipité n'entraîne pas de modification dans la composition du produit et n'affecte pas les qualités du produit.

Les comprimés de sirolimus doivent être stockés à température ambiante contrôlée<sup>4</sup> (20 à 25°C).

## II. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

### A. PROPRIETES CHIMIQUES

La structure du sirolimus a été décrite pour la première fois en 1978 par cristallographie par rayons X<sup>1</sup>.

La figure 1 présente la formule développée du sirolimus.

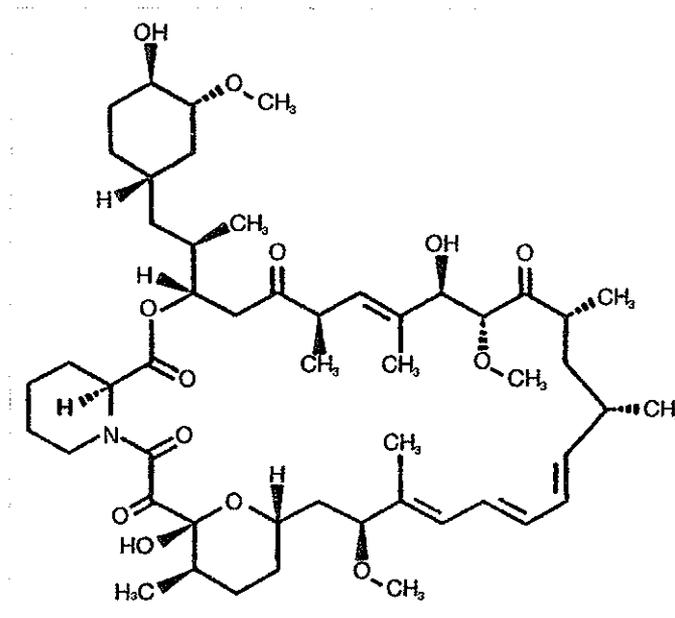


Figure 1

Structure chimique du sirolimus

La dénomination chimique<sup>1</sup> du sirolimus est :

9,10,12,13,14,21,22,23,24,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-23,27-époxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohéntriacontine-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentone

La liste des propriétés physiques et chimiques du sirolimus est présentée dans le tableau n°2.

### Tableau n°2

#### Propriétés physiques et chimiques du sirolimus<sup>4,6</sup>

Formule moléculaire	C <sub>51</sub> H <sub>79</sub> NO <sub>13</sub>
<u>Poids moléculaire</u>	914,2
<u>Point de fusion</u>	183 à 185°C
<u>Solubilité</u>	très soluble dans l'éthanol et le diméthylacétamide soluble dans une variété de solvants organiques insoluble dans l'eau
<u>Structure chimique</u>	solide blanc cristallin

Le sirolimus est une lactone macrocyclique hydrophobe<sup>6</sup> dont la structure est proche de celle d'un autre médicament immunosuppresseur, le tacrolimus<sup>4</sup>, il possède une structure en anneau avec un segment triène.

La biosynthèse du sirolimus résulte de la condensation de 7 unités acétate et de 7 unités propionate via une voie polyketide avec les 3 groupes méthyl provenant de la méthionine, l'acide pipecolique hydraté provenant de la lysine et l'anneau cyclohexyl substitué provenant de l'acide shikimique<sup>1</sup>.

## B. PROPRIETES PHYSIQUES

Il a été observé<sup>1</sup> par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) (à 20°C ou à une température plus faible) qu'une isomérisation de trans à cis se produit autour de l'acide pipécolique (liaison N-CO) dans différents solvants organiques, avec l'isomère trans prédominant à un ratio de 4/1. Un autre isomère correspondant à environ 7% de l'aire totale du pic a été mis en évidence par HPLC à plus haute température (40-50°C). Cet isomère a été identifié comme étant l'époxane.

Le spectre d'absorption UV du sirolimus (figure n°2) présente un pic d'absorption principal à 277 nm et deux pics d'absorption secondaires à 267 et 288 nm<sup>6</sup>.

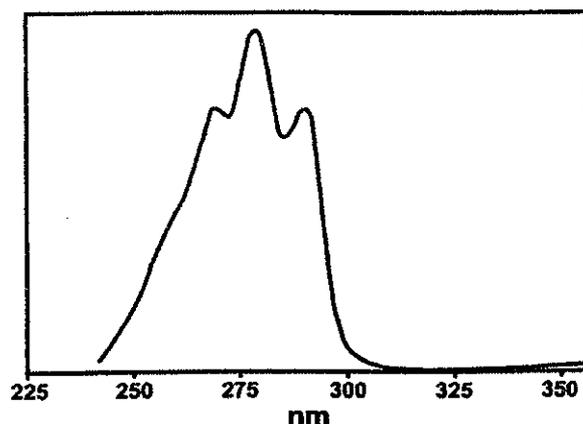


Figure n°2  
Spectre UV du sirolimus<sup>1</sup>

### Composé sensible à la lumière et à la température :

Une diminution de 10% de la puissance du composé a été observée après une exposition à 500 bougies pendant 3 à 6 mois, montrant que ce composé est modérément sensible à la lumière<sup>1</sup>. Le sirolimus est probablement plus sensible à la lumière lorsqu'il est en solution<sup>6</sup>, c'est pourquoi il a été conseillé de porter une attention particulière au mode de conservation des échantillons sanguins.

### III. MECANISME D'ACTION

Le sirolimus a un mode d'action unique. Contrairement aux autres immunosuppresseurs (ciclosporine et tacrolimus par exemple), il n'inhibe pas l'activité phosphatase de la calcineurine, enzyme impliquée dans la transduction du signal dépendant du calcium, et l'apoptose cellulaire des cellules T est conservée<sup>5</sup>.

La ciclosporine et le tacrolimus empêchent les cellules T helpers (TH1) de progresser de la phase G0 à la phase G1 alors que le sirolimus empêche les cellules de progresser de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire<sup>1</sup> (figure n°3 ).

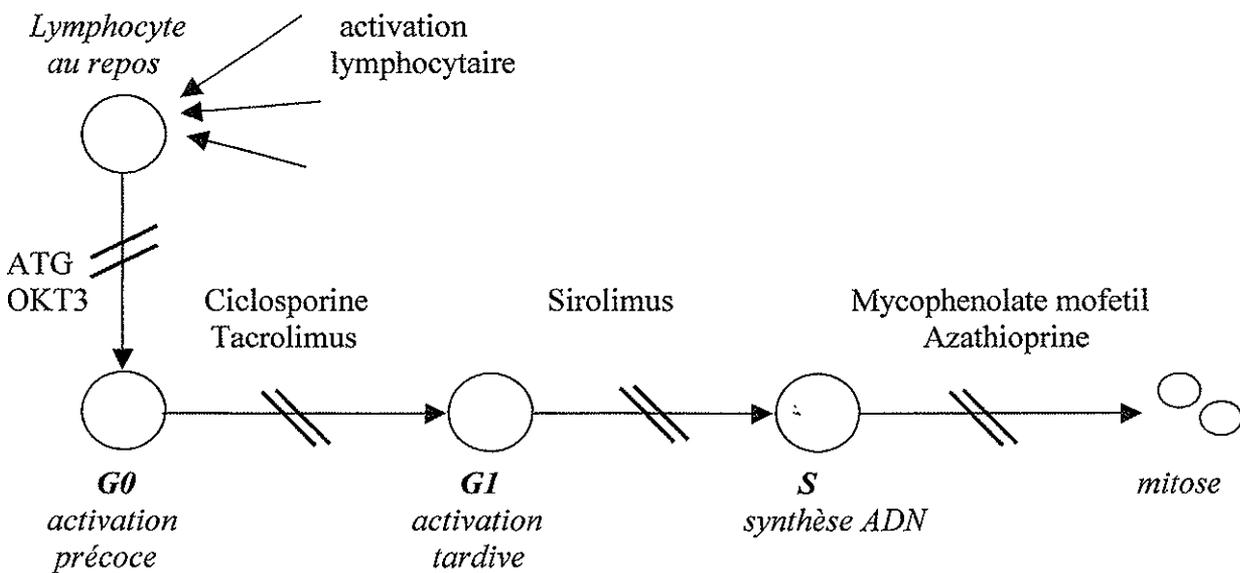


Figure n°3

Site d'action des immunosuppresseurs<sup>5</sup>

Le sirolimus nécessite une interaction directe avec au moins 2 protéines intracellulaires pour stopper la progression cellulaire de la phase G1 à la phase S : la FKBP et la mTOR<sup>1</sup>. Les cibles du sirolimus

apparaissent être deux kinases TOR-1 et -2 (Target Of Rapamycine), kinases régulatrices qui jouent un rôle clé dans la progression G1-S du cycle cellulaire. La structure du sirolimus est proche de celle du tacrolimus et ils se fixent sur la même immunophiline : la FKBP-12, le complexe sirolimus/FKBP inhibe une S6 protéine kinase (p70<sup>S6k</sup>) en réponse à l'IL2, protéine essentielle à la phosphorylation ribosomiale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D. Le sirolimus n'inhibe pas la synthèse d'IL 2 mais l'empêche d'exercer ses effets au niveau de la cellule cible.

Le sirolimus n'inhibe pas uniquement la prolifération des lymphocytes T, il inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales. De plus il inhibe la production d'IgA, d'IgM, et d'IgG et cette modification de la production des immunoglobulines contribue à ses effets immunomodulateurs<sup>4</sup>.

#### **IV. EFFICACITE CLINIQUE ET EFFETS SECONDAIRES**

##### *A. EFFICACITE*

Il y a peu de publications qui étudient l'efficacité du Sirolimus, et l'analyse de la littérature montre que les informations connues résultent des expérimentations pré-cliniques et des essais de phase II et III. Les publications, parues à ce jour, se présentent le plus souvent sous forme de résumé ou de revue de la littérature.

## **1. Etudes précliniques :**

Le sirolimus possède des propriétés immunosuppressives puissantes, au contraire de ses modestes propriétés antifongiques et antiprolifératives. Les résultats d'études datant de 1989 avaient montré que le sirolimus permettait de prolonger la survie du greffon au delà de 12 ans après transplantation rénale chez le porc, le rat et la souris<sup>7</sup>.

Les études réalisées chez le rat<sup>8</sup> ont montré que le sirolimus agit dans la prévention du rejet aigu lors d'allogreffes cardiaques ( $p < 0,001$ ) lorsqu'il est administré par voie IV pendant 14 j à la dose de 0,08mg/kg en association avec de la ciclosporine, par rapport à un traitement composé de ciclosporine seule. Son efficacité a aussi été observée chez des rats ayant reçu des greffes rénales et pancréatiques<sup>8</sup>, à la dose de 0,02 mg/kg/j, associé à de faibles doses de ciclosporine (2 mg/kg/j), en comparaison de régimes composés de sirolimus ou de ciclosporine seuls.

Des essais cliniques de phase II et III ont permis d'étudier l'activité du sirolimus chez des patients adultes ayant reçu une transplantation rénale et présentant un risque immunologique faible à modéré.

## **2. Etudes de phase II :**

L'activité et la toxicité du sirolimus et de la ciclosporine ont été comparées dans trois études de phase II, puis trois autres études de phase II ont comparé la forme comprimés et la forme solution orale.

Une étude de phase II menée par Kahan BD et col.<sup>9</sup> incluait 149 patients adultes receveurs d'une greffe rénale, randomisés en deux bras.

Le premier bras était composé de 3 groupes recevant soit un placebo, soit 1 ou 3 mg/m<sup>2</sup>/jour de sirolimus en combinaison avec des stéroïdes et des doses habituelles de ciclosporine.

Les concentrations résiduelles cibles de ciclosporine étaient comprises entre 200 et 350 ng/mL pendant le premier mois, entre 200 et 350 ng/mL pendant le deuxième et le troisième mois et entre 150 et 250 ng/mL du quatrième au douzième mois.

Le second bras était également composé de 3 groupes recevant 1, 3 ou 5 mg/m<sup>2</sup>/jour de sirolimus en combinaison avec des stéroïdes et des doses réduites de ciclosporine.

Les concentrations résiduelles cibles de ciclosporine dans ce groupe étaient comprises entre 100 et 175 ng/ml le premier mois, entre 100 et 150 ng/mL pendant le deuxième et le troisième mois et entre 75 et 125 ng/mL du quatrième au douzième mois.

L'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie (6 mois post transplantation) était réduite de 32.0% à 8.5% (p=0,018) pour les patients recevant 1 ou 3 mg/m<sup>2</sup>/jour de sirolimus (+stéroïdes+doses habituelles de ciclosporine) en comparaison avec ceux recevant un placebo (+stéroïdes+doses habituelles de ciclosporine). Par contre, la différence dans l'incidence de rejet aigu était moins importante entre le groupe recevant le placebo (+stéroïdes+doses habituelles de ciclosporine) et les patients du second bras (1, 3 ou 5 mg/m<sup>2</sup>/jour de sirolimus+stéroïdes+doses réduites de ciclosporine) : de 32% à 19.5% (p=0.27).

La seconde étude de phase II menée par Goth C et col.<sup>10</sup> était conduite chez des patients transplantés rénaux de novo dans 11 centres européens.

Cette étude comportait deux bras : un bras sirolimus (n=41) contre un bras ciclosporine (n=42) avec dans les deux cas une administration concomitante de corticostéroïdes (500 mg de méthyprednisolone au cours

de l'opération, puis 200mg/j de prednisone jusqu'à J7, puis 30 mg jusqu'au 6<sup>e</sup> mois post transplantation, puis 10 mg/j) et d'azathioprine (2 mg/kg).

Dans le groupe contrôle, les patients recevaient la ciclosporine (NEORAL®) à la dose initiale de 10 mg/kg/j, puis des doses ajustées pour obtenir des concentrations résiduelles comprises entre 200 et 400 ng/mL pendant les deux premiers mois, puis comprises entre 100 et 200 ng/mL jusqu'à la fin de l'étude.

Les patients sous sirolimus ont reçu une dose de charge de 16 à 24 mg/m<sup>2</sup>, suivie par 8 à 12 mg/m<sup>2</sup>/j jusqu'à J7 ou J10. Par la suite, les doses journalières étaient adaptées pour obtenir des concentrations résiduelles autour de 30 ng/ml pendant les deux premiers mois, puis 15 ng/ml jusqu'à la fin de l'étude.

Les résultats ont montré qu'à 12 mois post-greffe, le taux de survie du greffon (98 % pour le bras sirolimus contre 90 % pour le bras ciclosporine), la survie des patients (100 % contre 98 %) et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie (41 % contre 38 %) étaient similaires.

La troisième étude de phase II menée par Kreis H. et col.<sup>11</sup>, conduite chez des patients transplantés rénaux comparait le sirolimus et la ciclosporine, 40 patients recevant du sirolimus et 38 de la ciclosporine. Dans les deux bras, le traitement associé était composé de mycophénolate mofétil (1g deux fois par jour) et de corticostéroïdes.

Les patients du premier bras ont reçu une dose de sirolimus de 24 mg/m<sup>2</sup> entre 24 et 2 heures avant la transplantation, 24 mg/m<sup>2</sup> les deux jours suivant la greffe, ensuite 12 mg/m<sup>2</sup> les deux jours suivants. Par la suite, les doses étaient ajustées pour obtenir des concentrations résiduelles de 30 ng/ml pendant 2 mois puis 15 ng/ml jusqu'à la fin de l'étude (12 mois post-greffe). Les concentrations résiduelles cibles de ciclosporine pour les patients du second bras étaient comprises entre 200 et 400 ng/ml pendant les deux premiers mois et entre 100 et 200 ng/ml jusqu'à la fin de l'étude (12 mois post-greffe).

A 12 mois, le taux de survie du greffon (92,5 % pour le sirolimus contre 89,5 % pour la ciclosporine), la survie des patients (97,5 % contre 94,7 %) et l'incidence de rejet aigu confirmé par biopsie (27,5 % contre 18,4 %) n'étaient pas statistiquement différents dans les deux bras. Ces résultats ont montré que le sirolimus peut être utilisé comme base de la thérapie dans la prophylaxie du rejet aigu lors d'une transplantation rénale.

### **Comparaison entre forme comprimé et solution orale :**

Trois essais contrôlés de phase II menés par Van Buren<sup>24</sup> ; Kelly, Napoli et Kahan<sup>25</sup> ; Kelly, Napoli et Dunne<sup>26</sup> ont comparé la forme orale comprimé et la forme solution orale. Les résultats ont montré une efficacité similaire et des « garanties » de sécurité identiques. De plus, ces trois études ont montré que les pharmacocinétiques des deux formulations sont identiques chez des patients transplantés rénaux après des administrations répétées<sup>19</sup>.

Au cours de l'étude menée par Van Buren<sup>24</sup>, les deux formes ont montré une efficacité équivalente et des paramètres pharmacocinétiques similaires, excepté pour le pic de concentration qui était plus précoce et plus intense avec la forme solution.

Kelly, Napoli et Dunne<sup>26</sup> ont étudié les paramètres pharmacocinétiques chez 21 patients transplantés rénaux stables recevant le sirolimus d'abord sous forme liquide puis ensuite en comprimés, la conversion entre les deux formes se faisant avec un ratio mg/mg. Il n'y avait aucune différence significative entre les valeurs de l'AUC correspondant à la forme solution et celles obtenues 2, 4, et 8 semaines après la conversion en forme comprimés (tableau 3), néanmoins, les AUC tendent à être plus faibles avec la forme comprimés, en particulier 2 semaines après la conversion. Les valeurs de C<sub>min</sub> n'étaient pas

significativement différentes, mais les valeurs de Cmax obtenues étaient plus faibles avec la forme comprimés.

Paramètres	Sirolimus		Sirolimus	
	Solution orale	2 semaines	4 semaines	8 semaines
AUC (µg.h/L)	256	205	226	224
Cmax (µg/L)	37,1	25,3	24,9	26,7
p<0,05				

Tableau 3

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre la forme comprimés et la forme solution orale du sirolimus

Kelly, Napoli et Kahan<sup>25</sup> ont comparé les profils pharmacocinétiques obtenus chez 24 patients transplantés rénaux, 13 recevant la forme solution et 11 recevant la forme comprimés. Les concentrations résiduelles, l'aire sous la courbe et les concentrations maximales étaient similaires, mais le Tmax était significativement plus long avec la forme comprimés (5,8±4,1h contre 2,0±1,2h, p<0,05).

En conclusion de ces études, les paramètres pharmacocinétiques entre les deux formes ne sont pas totalement équivalents : les valeurs de Cmax obtenues étaient plus faibles avec la forme comprimés et le Tmax était significativement plus long avec la forme comprimés.

La conversion de l'une à l'autre des formulations n'était pas associée avec l'apparition d'effets secondaires ou d'épisodes de rejet aigu<sup>26</sup>. La formulation en comprimés a été approuvée par la US Food and Drug Administration pour être administrée aux patients transplantés rénaux.

### 3. Etudes de phase III

Principalement, deux vastes études de phase III multicentriques, randomisées en double aveugle ont évalué l'efficacité du sirolimus dans la prophylaxie du rejet aigu après une transplantation rénale. Ces 2 études sont : « The Rapamune® U.S. Multicenter Study » (étude 301)<sup>12</sup> et « The Rapamune Global Study Group » (étude 302)<sup>13, 14</sup>.

Un essai de phase IIIc « Rapamune® Maintenance Regimen »<sup>16</sup> a étudié la période correspondant à l'arrêt de la ciclosporine au bout de 4 à 6 semaines.

#### ✕ études 301 et 302 :

Ce sont deux études de phase III ayant duré au minimum 6 mois, en double aveugle, randomisées. Les patients recevaient du sirolimus à des doses de 2 ou 5 mg/j (tableau 4).

Essai	301 <sup>12</sup>		302 <sup>13, 14</sup>	
Pays	US Stratification ethnique		Canada, US, Australie, Europe	
Traitement de base	Sirolimus 2 mg/j <b>n=284</b>	Sirolimus 5 mg/j <b>n=274</b>	Sirolimus 2 mg/j <b>n=227</b>	Sirolimus 5 mg/j <b>n=219</b>
	+Ciclosporine (délai de 4 h) +corticostéroïdes (prednisone)		+Ciclosporine (délai de 4 h) +corticostéroïdes (prednisone)	
Traitement comparatif	Azathioprine <b>n=161</b>		Placebo <b>n=130</b>	
	+Ciclosporine +corticostéroïdes (prednisone)			

Tableau 4  
Schéma des études 301 et 302

Une dose de charge de 6 mg le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/j était utilisée pour la plupart des patients transplantés rénaux adultes. Cependant, chez les patients à haut risque de rejet, la dose de charge était de 15 mg puis la dose journalière d'entretien de 5 mg<sup>15</sup>.

Tous les patients de ces deux essais ont reçu la ciclosporine et les corticostéroïdes 4 h après l'administration du sirolimus. Les concentrations résiduelles cibles de ciclosporine au cours de l'étude 301 étaient comprises entre 200 et 350 ng/ml le premier mois, 200 et 300 ng/ml les deuxième et troisième mois puis 150 et 250 ng/ml jusqu'à la fin de l'étude.

Les mêmes concentrations résiduelles étaient ciblées au cours de l'essai 302, à l'exception du premier mois au cours duquel les concentrations cibles étaient de 200 à 400 ng/ml.

Ces deux essais cliniques de phase III multicentriques ont montré que le sirolimus 2 ou 5 mg/j associé à de la ciclosporine et des corticostéroïdes réduit l'incidence de rejet aigu à 6 mois (voir figure 3a et 3b) en comparaison de thérapies comprenant soit de la ciclosporine plus des corticostéroïdes (2 mg,  $p=0,002$  ; 5 mg,  $p<0,001$ )<sup>13, 14</sup>, soit de la ciclosporine, de l'azathioprine plus des corticostéroïdes (2 mg,  $p=0,002$  ; 5 mg,  $p<0,001$ )<sup>12</sup>.

### Rejet aigu confirmé par Biopsie (12 mois)

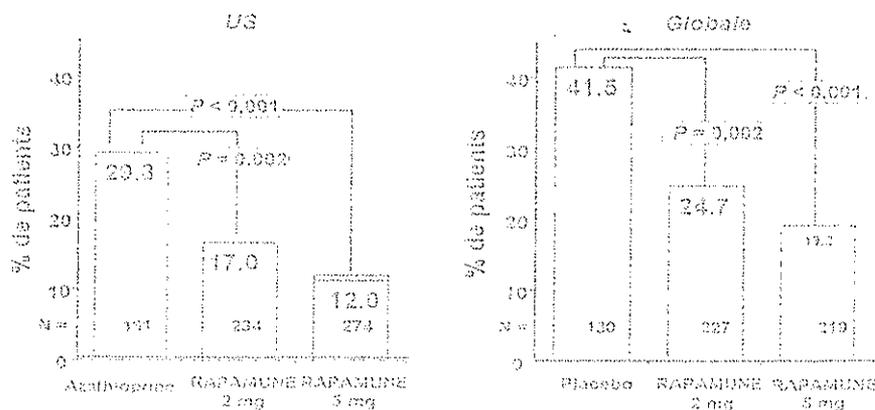
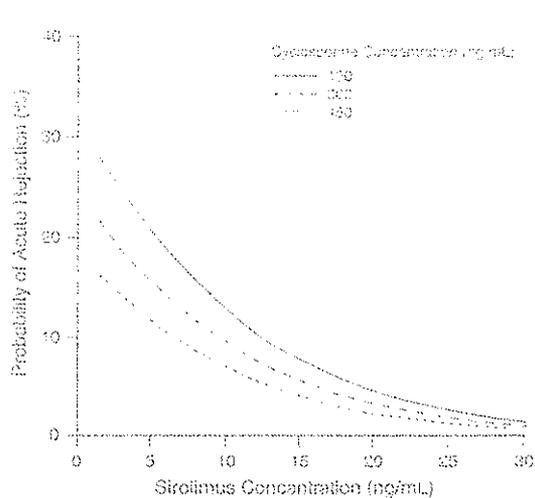
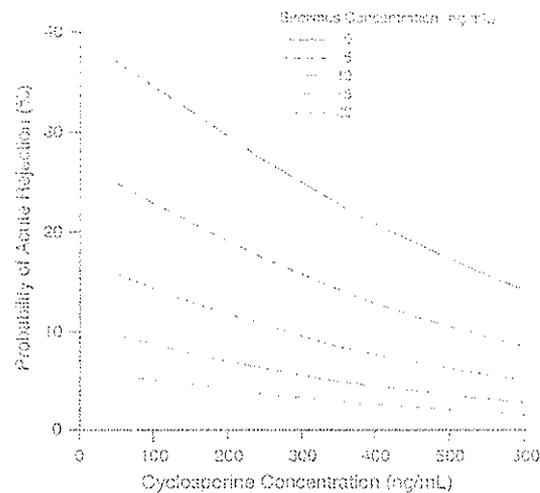


Figure 3a<sup>12, 13, 14</sup>

Taux de rejet aigu confirmé par biopsie à 12 mois au cours des études 301 et 302



courbe 1



courbe 2

Figure 3b<sup>12, 13, 14</sup>

### Probabilité de rejet aigu (t < 75 jours)

Courbe 1 : en fonction de concentrations résiduelles croissantes de sirolimus, pour différentes concentrations résiduelles fixes de ciclosporine

courbe 2 : en fonction de concentrations résiduelles croissantes de ciclosporine, pour diverses concentrations résiduelles fixes de sirolimus

✘ **L'étude Rapamune® Maintenance Regimen**<sup>16</sup> réalisée sur 525 patients, a démontré l'efficacité de Rapamune® comme immunosuppresseur principal. Dans cette étude, les 525 patients ont été randomisé en deux groupes de traitement (figure 4).

Dans le groupe A, le traitement était composé de ciclosporine, de corticoïdes et de sirolimus ; dans le groupe B les patients recevaient du sirolimus, des corticostéroïdes et arrêtaient la ciclosporine après une période de 4 à 6 semaines.

Tableau 5

Schéma de l'étude Rapamune® Maintenance Regimen<sup>5, 16</sup>

Traitement		Groupe A	Groupe B
<b>Traitement d'induction de 3 mois</b>	Sirolimus	Dose journalière de 2 mg pour obtenir des concentrations résiduelles >5 ng/ml	
	Ciclosporine	Dose journalière adaptée pour obtenir des concentrations résiduelles de 150-400 ng/ml	
	Corticoïdes	Prednisone, doses adaptées	
<b>Traitement d'entretien</b>	Sirolimus	Dose journalière de 2 mg pour obtenir des concentrations résiduelles > 5 ng/ml	Posologie augmentée pour obtenir des concentrations résiduelles de 20-30 ng/ml
	Ciclosporine	Dose journalière réduite pour obtenir des concentrations résiduelles de 75-200 ng/ml	Arrêt progressif dans les 4 à 6 semaines, dose diminuée de 25% par semaine
	Corticoïdes	Prednisone, doses adaptées	
n		215	215

Vingt-quatre mois après la randomisation, les résultats (figure 4) montraient un taux de survie du greffon de 91,6% pour le groupe A (sirolimus + ciclosporine) contre 94 % pour le groupe B (sirolimus), un taux de survie du patient de 94,9% contre 96,8 %, un taux de rejet aigu après la transplantation de 14,4% contre 20%, un taux de rejet aigu confirmé par biopsie après la randomisation de 5,1% contre 9,8%<sup>5, 16</sup> (p=0.097).

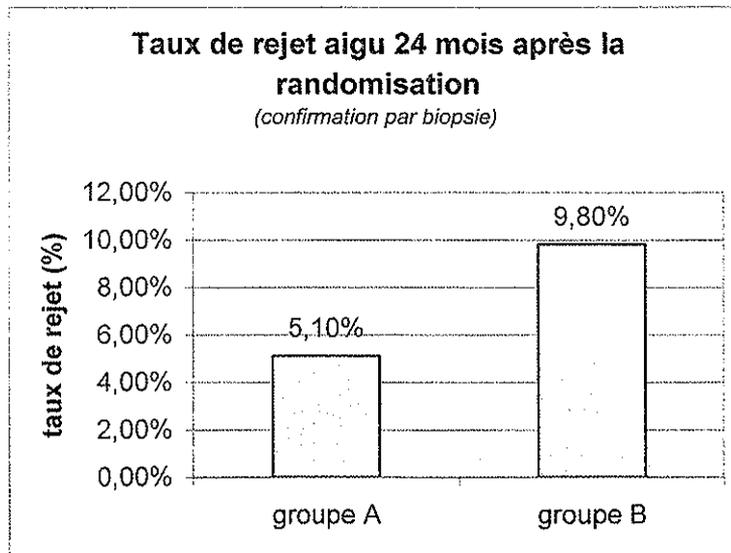


Figure 4

Résultats de l'étude Rapamune® Maintenance Regimen ( $p=0,097$ )

Lors de cette étude, une amélioration significative de la fonction rénale a été observée dans le groupe B (sirolimus + stéroïdes) : GFR  $\approx$  55 ml/min contre 65 ml/min (groupe A) à 24 mois,  $p < 0,001$  (figure 5). De plus à 24 mois, la pression artérielle systolique moyenne était plus basse dans le groupe B,  $p < 0,05$  (figure 5).

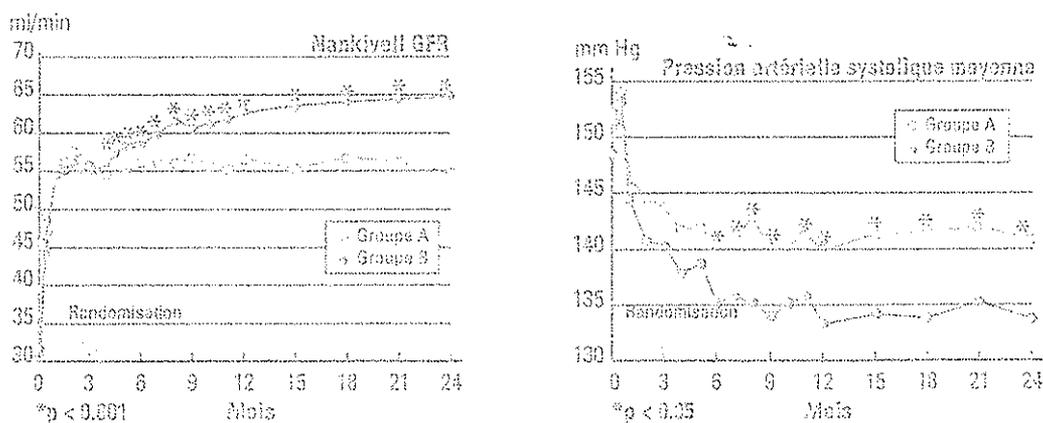


Figure 5

## *B. EFFETS SECONDAIRES ET SECURITE D'UTILISATION*

### **1. sécurité préclinique**

Les effets indésirables suivants<sup>3</sup> : une vacuolisation des cellules des îlots pancréatiques, une dégénérescence tubulaire testiculaire, une ulcération gastro-intestinale, des fractures osseuses et callosités, une hématopoïèse hépatique et une phospholipidose pulmonaire ont été observés chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme. Quoique ces effets n'aient pas été rapportés au cours des essais cliniques, ils pourraient avoir une signification clinique.

Le sirolimus ne s'est pas révélé mutagène lors du test bactérien de mutation inverse in vitro, du test d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de hamster chinois, du test de mutation antérograde sur cellules de lymphomes de souris ou du test in vivo du micronucleus chez la souris.

Des études de carcinogénèse chez la souris et le rat ont montré une augmentation de l'incidence des lymphomes (souris mâle et femelle), des adénomes et carcinomes hépatocellulaires (souris mâle) et des leucémies granulocytaires (souris femelle). Chez la souris, les lésions cutanées chroniques ulcératives ont été augmentées. Ces modifications peuvent être en rapport avec l'immunosuppression chronique. Chez le rat, les adénomes testiculaires à cellules interstitielles traduisaient souvent une réponse spécifique d'espèce à un niveau d'hormone lutéinisante et sont considérés habituellement comme ayant une pertinence clinique limitée.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction<sup>3</sup>, une diminution de la fertilité des rats mâles a été observée. Chez le rat, le sirolimus est responsable d'une embryofœtotoxicité qui s'est manifestée par une mortalité et une réduction du poids fœtal. Après l'administration de sirolimus radiomarqué, la radioactivité est excrétée dans le lait des rates allaitantes. Le risque potentiel chez l'homme n'étant pas connu, une contraception efficace doit être utilisée au cours du traitement et pendant

12 semaines après l'arrêt, l'allaitement doit être interrompu pendant cette durée.

Dans une étude préclinique effectuée sur des chiens<sup>15</sup> il est apparu une toxicité spécifique à l'espèce : l'administration de sirolimus chez le chien a provoqué des lésions gastro-intestinales à type de vascularite tout au long du tractus.

## **2. Phase I**

Les effets secondaires observés lors des études de phase I étaient légers à modérés, l'asthénie étant l'effet le plus fréquemment retrouvé.

L'étude de phase I menée par Brattström C. et col.<sup>17</sup> incluait 45 volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 19 à 36 ans. Les sujets étaient randomisés en 5 groupes de 9. Dans chaque groupe, 6 patients recevaient du sirolimus et 3 patients recevaient un placebo. Le groupe I recevait 0,3 mg/m<sup>2</sup> de sirolimus, le groupe II, 1 mg/m<sup>2</sup> ; le groupe III, 3 mg/m<sup>2</sup> ; le groupe IV, 5 mg/m<sup>2</sup> et le groupe V, 8 mg/m<sup>2</sup>.

Des effets secondaires sont apparus chez 19 patients sous sirolimus et chez 9 patients sous placebo. Seuls des effets secondaires légers à modérés ont été observés, l'asthénie étant l'effet le plus fréquemment retrouvé : 23 % des patients sous sirolimus contre 40% des patients sous placebo. Au niveau des perturbations biologiques, la créatine kinase était augmentée chez 21 patients (> 3,33µkatal/L) mais chez 14 d'entre eux, l'augmentation était antérieure à l'administration de sirolimus. Deux des patients du groupe V recevant 8 mg/m<sup>2</sup> de sirolimus ont eu une augmentation de leurs taux de triglycérides sériques (2,13 et 2,25 mmol/L) après 14 jours de traitement, mais cette augmentation n'a pas été jugée comme cliniquement significative. Les auteurs de cette étude concluaient que le sirolimus est bien toléré chez ces volontaires sains.

### 3. Phase II

Les principaux effets secondaires rapportés dans les essais de phase II étaient concentration-dépendants.

L' étude de phase II de Kreis H. et col.<sup>11</sup> incluant 40 patients transplantés rénaux de novo a montré que les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient l'apparition d'une thrombocytopénie (45% dans le groupe sirolimus contre 8% dans le groupe ciclosporine ), et de diarrhées (38% contre 11%). Des concentrations résiduelles (Cminss) supérieures à 15 µg/L (mesurés par LC/UV) étaient associées à une augmentation des triglycérides (> 300 mg/L), une diminution de l'hémoglobine, une diminution des leucocytes (< 4000/ mm<sup>3</sup>) et des plaquettes (< 100 000/mm<sup>3</sup>)<sup>18</sup>.

Une étude rétrospective monocentrique menée chez 150 transplantés rénaux de novo traités par une association sirolimus/ciclosporine/corticostéroïdes a montré que des concentrations résiduelles supérieures à 15 µg/L (LC/UV) étaient corrélées avec l'apparition d'hypertriglycéridémie (>300mg/dL ; p=0,04), de thrombocytopénie (<100000/ mm<sup>3</sup> ; p=0,028), de leucopénie (<4000/ mm<sup>3</sup> ; p=0,0008) mais pas d'hypercholestérolémie<sup>19</sup>.

Donc quand le sirolimus est associé à la ciclosporine et à la prednisone, des concentrations thérapeutiques cibles comprises entre 5 et 15 µg/L sont recommandées pour permettre de prévenir l'apparition de ces effets indésirables<sup>19</sup>.

Les concentrations en triglycérides et en cholestérol sériques ont été suivies chez 11 patients transplantés rénaux<sup>6</sup>, recevant soit du sirolimus (n=9 : 1 mg/m<sup>2</sup>, n=3 ; 3 mg/m<sup>2</sup>, n=4 ; 5 mg/m<sup>2</sup>, n=2), soit un placebo (n=2), en association à de la ciclosporine et des corticostéroïdes. Chez 4 des neufs patients ayant reçu du sirolimus, une augmentation significative

du taux de triglycérides sériques a été observée, avec des pics apparus entre 2 et 4 mois après la transplantation et compris entre 11,7 et 42,0 mmol/L (valeur de référence <2,2 mmol/L). Après réduction ou arrêt du sirolimus, la concentrations en triglycérides sériques a diminué en 1-2 mois et après 18 mois, les taux ont retrouvé leurs valeurs d'origine. Cette étude a montré qu'un traitement à long terme comprenant du sirolimus en association à de la ciclosporine et des corticostéroïdes peut augmenter le risque d'hypertriglycéridémie.

Les études de phase IIb et IIc de Groth CG<sup>20</sup> et Kreis H<sup>11</sup> ont montré que les valeurs de créatinine sérique à 12 et à 24 mois étaient significativement meilleures parmi les patients traités par le sirolimus en comparaison avec les patients traités par la ciclosporine.

#### **4. Phase III**

Les études de phase III, notamment les essais 301 et 302, détaillés au paragraphe précédent, ont confirmé et précisé les résultats observés dans les études de phase II. Les premières toxicités ayant émergé des traitements comprenant du sirolimus sont des thrombocytopénies, des leucopénies, des anémies et une hyperlipidémie.

Les résultats montrent l'existence d'une corrélation entre les concentrations résiduelles de sirolimus et l'apparition d'effets secondaires. La fenêtre thérapeutique est étroite : elle est comprise entre 5 et 15 ng/ml, les effets secondaires apparaissent plus fréquemment si les concentrations deviennent supérieures à 15 ng/ml et le rejet aigu si elles sont inférieures à 5 ng/ml<sup>21</sup>.

Au cours des études cliniques, la plupart des patients ont été traités avec de la ciclosporine et des corticoïdes ; ainsi la fréquence de survenue des effets indésirables présentés comprend l'administration de sirolimus en association à la ciclosporine et aux corticoïdes.

### a) Effets hématologiques

Au cours des études 301<sup>12</sup> et 302<sup>13, 14</sup>, la numération plaquettaire observée était généralement 25 % plus faible chez les patients ayant des concentrations résiduelles en sirolimus supérieures à 15 ng/L (figure 6) par rapport aux patients ayant des concentrations résiduelles inférieures à 5 ng/L ( $p < 0,01$ ).

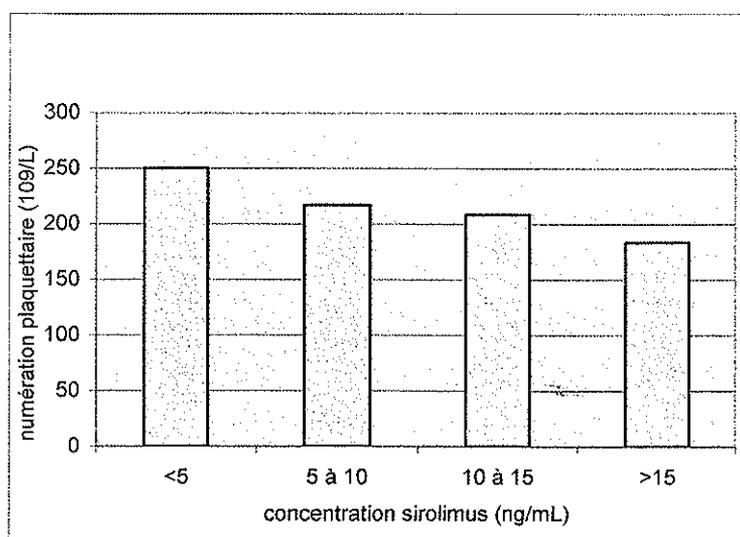


Figure 6<sup>21</sup>

Effets de concentrations croissantes de sirolimus  
sur la numération plaquettaire

Le tableau 6 montre l'incidence, exprimée en pourcentage de patients, des effets secondaires hématologiques apparus au cours des essais 301 et 302 après 24 mois.

Tableau 6

Effets secondaires hématologiques apparus au cours des essais 301 et 302

Effet II	Etude 301 (US)			Etude 302 (Globale)			
	Traitement	Sirolimus 5 mg/j	Sirolimus 2 mg/j	Azathioprine	Sirolimus 5 mg/j	Sirolimus 2 mg/j	Placebo
Anémie		35%	24%	25%	37%	23%	16%
				(p=0,007)			(p<0,001)
Leucopénie		13%	6%	16%	9%	8%	3%
				(p=0.002)			
Thrombocytopénie		20%	10%	8%	28%	13%	6%
				(p<0,001)			(p<0,001)

### b) Effets sur le métabolisme lipidique

Lors des essais 301<sup>12</sup> et 302<sup>13, 14</sup>, une hyperlipidémie a été retrouvée chez 57 % des patients du bras sirolimus 5 mg/j, 45 % des patients du bras sirolimus 2 mg/j, 28 % des patients sous azathioprine et 23% des patients sous placebo. En règle générale, l'hypertriglycéridémie était plus importante que l'hypercholestérolémie et ces effets étaient corrélés avec la dose : les taux de triglycérides sériques étaient 50% plus élevés chez les patients ayant des concentrations résiduelles en sirolimus supérieures à 15 ng/L par rapport aux patients ayant des concentrations résiduelles inférieures à 5 ng/L (p<0,01), figure 7.

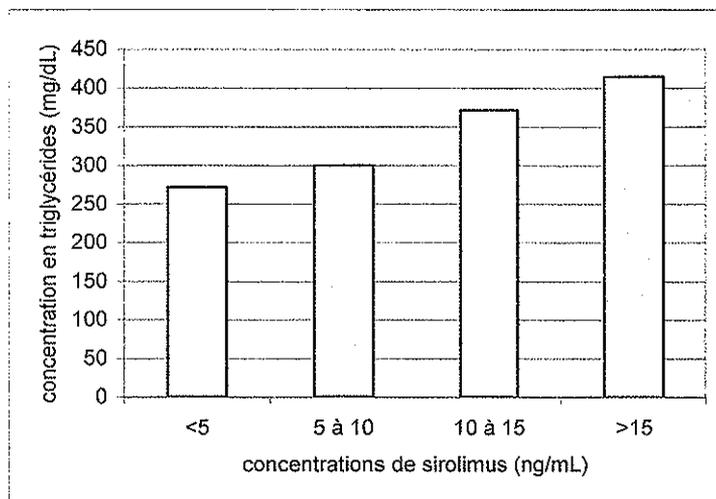


Figure 7<sup>21</sup>

Effets de concentrations croissantes de sirolimus  
sur le taux de triglycérides

Un traitement par hypolipémiants a été nécessaire chez 42 à 52 % des patients du bras sirolimus, chez 22 % des patients sous azathioprine et chez 16 % des patients sous placebo. Le tableau 5 montre la répartition des traitements hypolipémiants parmi les différents groupes. Les traitements par statines et fibrates étaient bien tolérés et n'ont pas provoqué d'effets secondaires<sup>22</sup>.

Tableau 7<sup>22</sup> : Répartition des traitements hypolipémiants au cours des essais 301 et 302

Traitement	Etude 301 (US)			Etude 302 (Globale)		
	Sirolimus 5 mg/j	Sirolimus 2 mg/j	Azathioprine	Sirolimus 5 mg/j	Sirolimus 2 mg/j	Placebo
Statines	à 12 mois (p=0,002)	57,9% (p=0,03)	36,5%	55,7% (p=0,001)	49,7% (p=0,007)	29,9%
	à 24 mois (p=0,054)	60,2% (p=0,2)	44,4%	61,4% (p=0,008)	60,7% (p=0,004)	37,3%
Fibrates	13,1%	11,9%	4,9%	10,5%	8,8%	3,0%

De plus, comme les désordres lipidiques sont un effet secondaire bien connu de la ciclosporine (ils apparaissent dans 30 à 50 % des cas) l'addition de sirolimus à la thérapie par ciclosporine augmente les risques de troubles du métabolisme lipidique chez les patients traités par l'association sirolimus/ciclosporine<sup>22</sup>, mais ces effets secondaires ont rarement été la cause de l'arrêt du traitement par sirolimus pour rétablir la lipémie. Blum<sup>23</sup> a estimé, au regard de l'analyse des résultats de l'essai 302, que le taux de morbidité cardiovasculaire causée par l'augmentation du taux de lipides parmi les patients traités par l'association sirolimus/ciclosporine/prednisone était de 1 patient sur 1000 patients traités par an.

### **c) Effets sur la sensibilité aux infections et l'apparition de lymphomes**

En règle générale, l'immunosuppression peut entraîner une augmentation de la sensibilité aux infections et le développement éventuel de lymphomes et autres néoplasies, en particulier cutanées.

Les études de phase III<sup>12, 13, 14</sup> n'ont montré aucune augmentation significative des infections parmi tous les groupes de patients à 12 mois, sauf une augmentation du taux d'infection à germe herpes simplex dans le groupe recevant du sirolimus à 5 mg/j (tableau 8)<sup>22</sup>. Les taux d'infection à cytomégalovirus (CMV), à herpes zona, et au virus d'Epstein Barr (EBV) étaient similaires dans tous les groupes. Trois cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii* sont apparus chez des patients pour lesquels la prophylaxie a été arrêtée (tableau 8).

Dans l'étude globale 302, l'incidence de désordres lymphoprolifératifs post-infection (PTLD) dans le groupe recevant 5 mg/j de sirolimus était plus élevée que dans les autres groupes mais ce n'était pas significatif par rapport aux résultats obtenus dans de nombreuses autres études portant sur différents agents immunosuppresseurs (tableau 8)<sup>22</sup>.

Tableau 8 : Relation traitement/sensibilité aux infections et traitement/apparition de lymphomes au cours des deux essais pivots (US et Global)<sup>12, 13, 14</sup> après un suivi de 12 mois

<b>Etiologies</b>	<b>Placebo (n=130)</b>	<b>Azathioprine (n=161)</b>	<b>Sirolimus 2 mg/j (n=511)</b>	<b>Sirolimus 5 mg/j (n=493)</b>
	Pourcentage de patients affectés			
CMV généralisé	5,4	5,6	3,9	5,1
Herpes zona	3,8	5,0	3,3	4,5
EBV	0,8	0	0,6	0,6
Pneumonie à Pneumocystis carinii	0	0	0,4	0,2
Herpes simplex	6,9	4,4	6,5	14,2
Désordres lymphoprolifératifs post-infection (PTLD)	0	0,6	0,4	1,4

## d) Effets sur la fonction rénale

Au contraire des résultats apportés par les études précliniques et cliniques de phase I et II, lors des études 301 et 302, les valeurs de créatinine sérique pour les patients du groupe sirolimus (2 ou 5 mg/j) étaient significativement plus élevées<sup>22</sup> que celles des patients appartenant aux groupes azathioprine et placebo (figure 8), tous les patients de l'étude recevant en plus de la ciclosporine et de la prednisone.

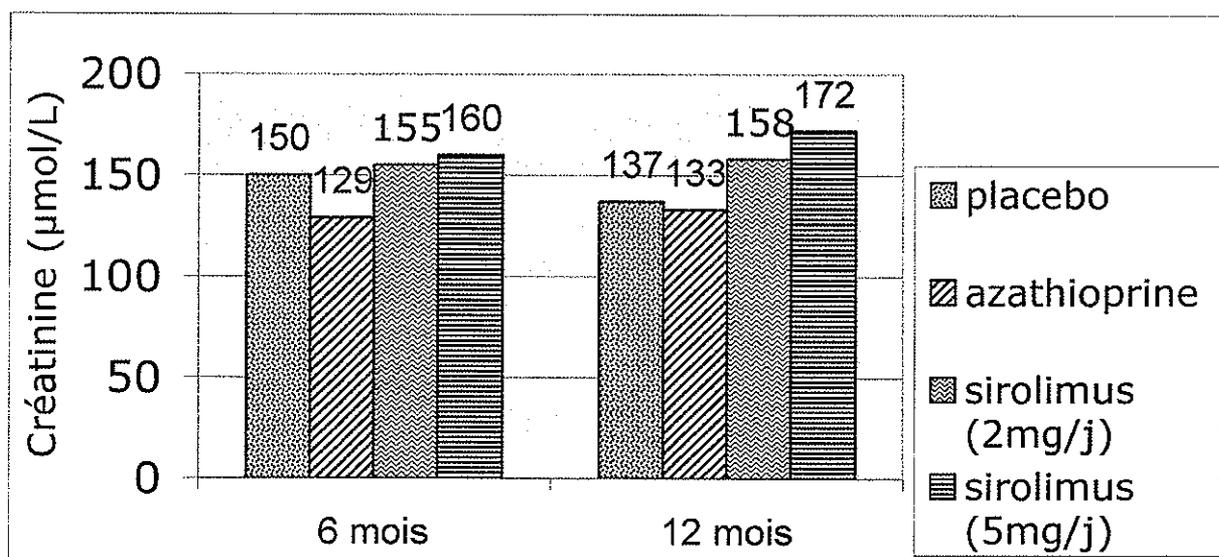


Figure 8<sup>22</sup>

Valeurs de créatinine sérique à 6 et 12 mois  
au cours des études 301 et 302

Le sirolimus semble n'avoir aucune toxicité glomérulaire par lui-même, ces valeurs élevées de créatinine sérique reflètent la néphrotoxicité connue de la ciclosporine. L'étude 310 « Rapamune® Maintenance Regimen » menée sur 525 patients<sup>16</sup> a montré que les patients arrêtant la ciclosporine au bout de 4 à 6 semaines avaient une fonction rénale à 6, 9 et 12 mois significativement meilleure que celle des patients continuant la ciclosporine (concentrations résiduelles comprises entre 75 et 200 ng/ml).

La fréquence de survenue des effets indésirables présentés dans le tableau 9 a été déterminée à partir de quatre essais cliniques de phase III. Ceux-ci comprenaient deux études multicentriques contrôlées<sup>6</sup>, randomisées en double aveugle au cours desquelles 499 patients transplantés rénaux ont reçu 2 mg/j de sirolimus et 477 recevaient 5mg/j, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes. De plus, deux études ouvertes ont inclus 771 patients ayant reçu initialement du sirolimus et de la ciclosporine. Seuls sont représentés les événements pour lesquels il existe au moins une suspicion de relation de causalité avec le traitement par le sirolimus<sup>5</sup>.

Tableau 9<sup>5</sup> : Effets indésirables du sirolimus en fonction de leur fréquence d'apparition

**Effets indésirables**

Très fréquents (>10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lymphocèle</li> <li>- douleurs abdominales, diarrhées</li> <li>- anémie, thrombocytopénies</li> <li>- hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, élévation de la LDH</li> <li>- arthralgies, acné</li> <li>- infections urinaires</li> </ul>
Fréquents (1% à 10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cicatrisation anormale, œdème, infections fongiques, virales et bactériennes, herpès simplex, sepsis</li> <li>- tachycardie</li> <li>- stomatites</li> <li>- leucopénie, purpura thrombotique, thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique</li> <li>- nécrose osseuse</li> <li>- épistaxis, pneumonies</li> <li>- éruption cutanée</li> <li>- pyélonéphrite</li> <li>- tests fonctionnels hépatiques anormaux</li> </ul>
Rares (>0,1% à 1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pancréatite</li> <li>- lymphomes/syndrome lymphoprolifératif post-transplantation</li> <li>- pancytopénie</li> </ul>

# **V. PHARMACOCINETIQUE**

## *A. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES*

### **1. Absorption**

#### **a) Biodisponibilité**

La biodisponibilité du sirolimus est faible chez l'animal : 1,9% chez le rat et 3,7% chez le singe après une administration orale. L'absorption est très faible à cause d'une métabolisation importante lors du premier passage hépatique et intestinal<sup>6</sup>.

Chez l'homme la biodisponibilité systémique a été évaluée à 14 %, cette faible biodisponibilité est due à un métabolisme hépatique et intestinal important, et à une mauvaise absorption gastro-intestinale<sup>6</sup>.

#### **b) Tmax**

L'absorption après administration par voie orale est rapide, le pic de concentration est atteint entre 20 minutes et 3 heures après administration<sup>15</sup>.

### **2. Distribution**

#### **a) Distribution dans les globules rouges**

Le sirolimus se concentre dans les éléments figurés du sang, avec un ratio sang/plasma égal à 36<sup>15</sup>. Ce ratio ne semble pas dépendre de la température ou de la concentration<sup>4</sup>.

Le sirolimus se distribue dans les globules rouges pour plus de 95%<sup>6</sup>, dans le plasma pour 3%, dans les lymphocytes pour 1% et dans les granulocytes pour 1%<sup>4</sup>.

## **b) Fraction dans le plasma**

La distribution entre le plasma et les éléments figurés du sang varie selon les patients<sup>4</sup>. La fraction de sirolimus lié aux protéines dans le plasma est d'environ 92 %, parmi lesquels 97 % sont liés à l'albumine, le reste étant lié à l'  $\alpha$ 1-glycoprotéine et aux lipoprotéines<sup>4</sup>. La distribution du sirolimus dans les fractions lipoprotéiques n'est pas connue à ce jour, bien qu'on sache déjà que l'effet métabolique du sirolimus est une augmentation des quantités de HDL, IDL, LDL et VLDL<sup>6</sup>. Pour une gamme de concentrations résiduelles comprises entre 5 et 100  $\mu$ g/L la fraction libre de sirolimus est de 2,5% en moyenne<sup>27</sup>.

La distribution du sirolimus dans les éléments figurés du sang chez des volontaires sains est similaire à celle retrouvée chez les transplantés rénaux<sup>17</sup>. Le rapport sang/plasma est identique chez les sujets sains (36,1 en moyenne) et chez les transplantés rénaux (31 à 49 en moyenne), après une dose unique.

En conséquence, le sang est une meilleure matrice que le plasma pour les analyses des concentrations résiduelles lors du suivi thérapeutique, car le sirolimus y présente des concentrations 10 à 30 fois plus élevées que dans le plasma<sup>27</sup>.

## **c) Volume de distribution**

En raison de la lipophilie importante du sirolimus, sa distribution tissulaire est large.

Cette grande distribution dans les tissus se traduit chez le rat par une concentration jusqu'à 40 fois plus élevée dans les organes comme la rate, le rein, le foie, l'intestin, le cœur et les testicules que dans le sang. La co-administration de ciclosporine, qui provoque une inhibition du

transport de sirolimus par la P-gp peut augmenter la distribution tissulaire du sirolimus<sup>6</sup>.

Cette importante distribution tissulaire confère à la molécule un volume de distribution apparent (Vd/F) élevé. Tout comme pour la ciclosporine et le tacrolimus, Vd/F est variable d'un patient à l'autre, il est compris entre 6 et 16,7 L/kg chez des transplantés rénaux stables<sup>6</sup>.

Après administration intra-veineuse, la clairance et le volume de distribution du sirolimus dans le sang à l'état stable sont plus faibles que les valeurs correspondantes dans le plasma à cause de sa forte distribution dans les globules rouges sanguins<sup>21</sup>.

### **3. Métabolisme**

Le sirolimus est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4 hépatique et intestinal, en de nombreux métabolites (figure 9)<sup>17</sup>.

Lors d'études in vitro sur des microsomes humains hépatiques, il a été observé que le CYP450 3A4 métabolise le sirolimus en hydroxy, dihydroxy, hydroxydéméthyl, didéméthyl, 7-0 déméthyl, et 41-0 déméthyl sirolimus<sup>22</sup>.

Aucun effet toxique spécifique aux métabolites n'a été rapporté<sup>28</sup>, et les concentrations individuelles de chaque métabolite sont inférieures à celles du sirolimus.

L'activité des métabolites est faible : au cours d'essais de prolifération de lymphocytes humains, les métabolites déméthylés ont montré environ 7% de l'activité du sirolimus et les composés hydroxylés 10%<sup>15</sup>. Il est donc peu probable qu'ils participent de façon significative à l'activité immunosuppressive du sirolimus<sup>6</sup>.

De plus les métabolites du sirolimus sont très peu liés aux immunophilines<sup>28</sup>.

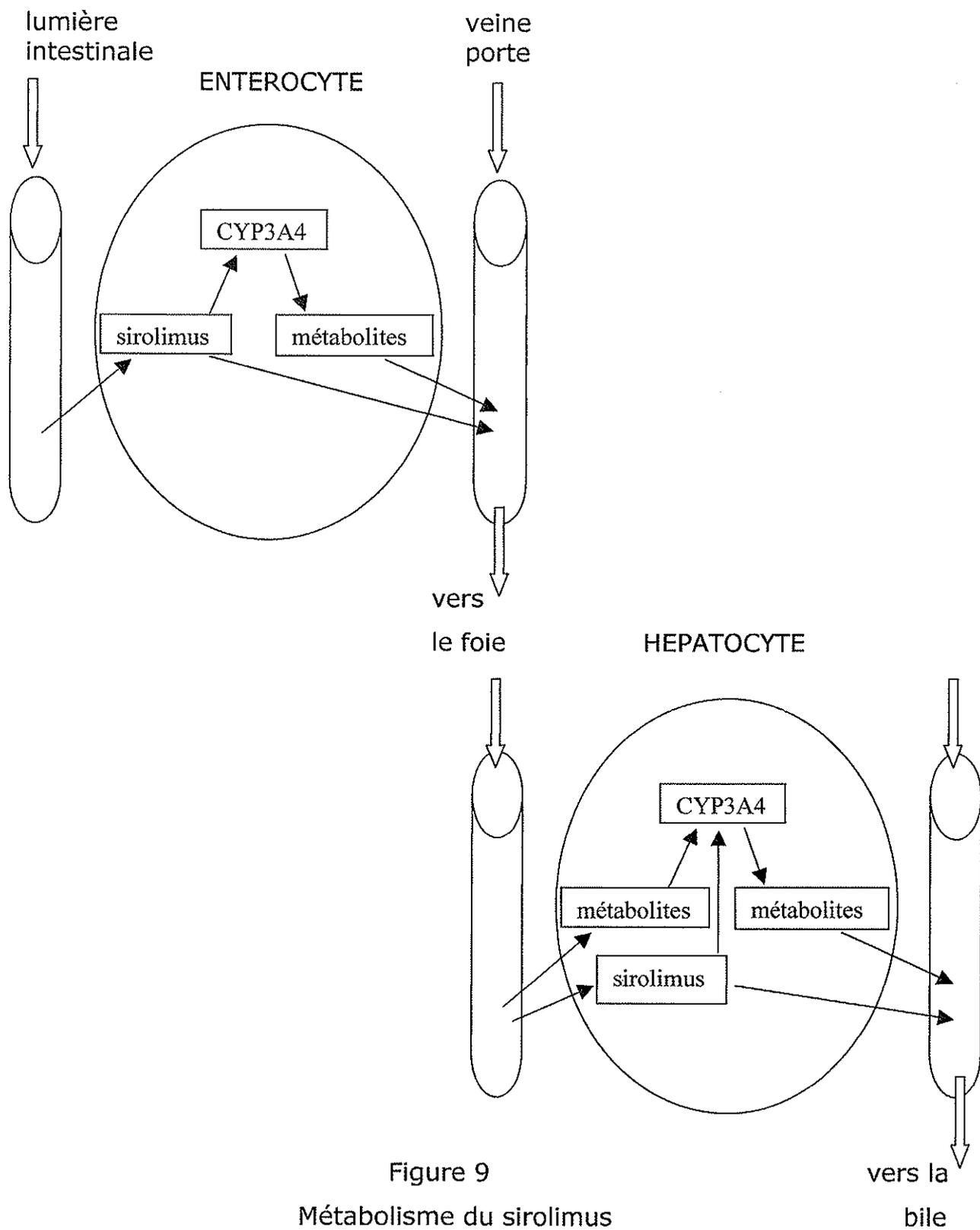


Figure 9  
Métabolisme du sirolimus

## **4. Elimination**

### **a) Voie d'élimination**

La principale voie d'élimination du sirolimus est biliaire : après administration à des volontaires sains d'une dose unique de sirolimus radio-marqué, 91 % des produits de transformation étaient retrouvés dans les fécès, contre seulement environ 2 % dans les urines<sup>22</sup>.

### **b) Demi-vie**

La demi-vie du sirolimus est longue : chez 25 volontaires sains recevant du sirolimus en dose unique on a observé une demi-vie d'élimination de 82 heures en moyenne<sup>15</sup>.

La demi-vie d'élimination terminale chez 40 patients transplantés rénaux stables (étude menée par Zimmerman J.<sup>30</sup>) recevant du sirolimus pendant 14 jours, en association à de la ciclosporine et de la prednisone était de 62+/-12h.

Comme la demi-vie d'élimination est longue, une dose de charge égale à 3 fois la dose quotidienne est recommandée pour atteindre l'état stable rapidement, ensuite une seule administration quotidienne suffit<sup>17</sup>.

### **c) Clairance apparente**

Dans l'étude de Zimmerman J. et col.<sup>30</sup>, la clairance apparente (Cl/F) était d'environ 210 mL/h/Kg (valeurs extrêmes de 90 à 416 mL/h/Kg)<sup>15</sup>.

Une Cl/F moyenne plus faible est observée chez des patients transplantés rénaux (127 mL/h.kg) par rapport à des volontaires sains (35 sujets) inclus dans étude de phase I (278 mL/h.kg).

## **d) Variabilité inter-patients de l'élimination**

Au cours de l'essai 301<sup>12</sup>, la clairance apparente montrait une importante variabilité inter-individuelle (CV=52%) et également intra-individuelle (CV=26%).

Il a été rapporté une demi-vie d'élimination moyenne de 60 h pour des transplantés rénaux stables, 110h pour les transplantés rénaux insuffisants hépatiques et 10h pour les transplantés rénaux du groupe pédiatrique<sup>22</sup>.

La clairance apparente est plus faible chez les patients transplantés rénaux que chez les volontaires sains probablement à cause de l'inhibition enzymatique provoquée par la présence de la Pgp et par la ciclosporine qui est pratiquement toujours utilisée en association au sirolimus lors des études<sup>17</sup>. De plus, la variabilité importante de la clairance interindividuelle après administration orale serait également le résultat de la variabilité dans le contenu intestinal en cytochromes P450 3A4 de chaque individu, (hypothèse évoquée lors d'études in vitro)<sup>28</sup>.

Une étude de phase III<sup>29</sup> ayant inclus 40 patients transplantés rénaux stables, en double-aveugle, recevant des doses multiples ascendantes de sirolimus (9 doses de 0,5 à 6,5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 h) et comme régime associé, de la ciclosporine et de la prednisone à doses stables a montré l'importante variabilité inter-patients de l'élimination. Les résultats étaient : T<sub>max</sub>=1,4±1,2 h, demi-vie terminale=62,3±16,2h, Cl/dose=208,0±95,0mL/h/Kg, V<sub>d</sub> à l'état stable =12,0±4,6L/kg, ratio sang/plasma=38,0±12,8 (analyse par HPLC/MS).

La variabilité interindividuelle de ces paramètres montrait une échelle de variation d'environ 4,5 fois, et elle semble due principalement à l'action du CYP3A4 et de la p-glycoprotéine

## 5. Résumé des paramètres pharmacocinétiques

Une étude complète du profil concentration/temps du sirolimus a été réalisée d'après les résultats obtenus chez 690 sujets et d'après la mesure des C<sub>min</sub> ss chez 1000 patients au cours de 40 études cliniques. Ces études incluaient des volontaires sains, des transplantés rénaux stables et de novo, des enfants et des adultes sous dialyse, des patients avec une insuffisance hépatique ou un psoriasis. Les résultats sont consignés dans le tableau 10<sup>22</sup>.

Tableau 10  
Paramètres pharmacocinétiques du sirolimus  
(forme liquide orale à l' état stable dans diverses populations de patients)

Paramètres	Valeurs	Influence des facteurs
Absorption	T max moyen	1 à 2 heures absorption ralentie en cas de prise d'aliments riches en graisses
	Biodisponibilité orale	+/- 14% chez transplantés rénaux stables influencée par la prise d'aliments, en particulier les aliments riches en graisses
Distribution	Distribution dans les globules rouges	Ratio sang/plasma = 36
	Fraction dans le plasma des protéines liées (%)	92 (in vitro)
	Vd ss (L/kg)	1,6 (CV 65% transplantés rénaux stables)
	AUC	Varie proportionnellement à la dose dans la fourchette 3 à 12 mg/m <sup>2</sup>
Corrélation AUC/Cmin ss	0,96 (essai multicentrique US)	- bonne corrélation entre les concentrations minimales sur sang complet et l'AUC
Métabolisme	CYP 3A4 intestinal et hépatique en 7 métabolites majeurs inactifs	- interaction avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4 - contrôle minutieux des concentrations chez les patients insuffisants hépatiques
Elimination	Excrétion urinaire	2%
	T1/2	62 ± 16 h
	Cl/F	≈210 ml/h/kg
	Variables dont dépend la clairance	Insuffisance hépatique, population pédiatrique
Variabilité de Cmin ss	CV intra-individus (%)	45
	CV inter-individus (%)	38
		- critère qui justifie le STP

## *B. EFFETS DE DIFFERENTS FACTEURS INDIVIDUELS (COVARIABLES) SUR LA PHARMACOCINETIQUE*

### **1. influence du sexe**

Aucune différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques des hommes et des femmes n'a été mise en évidence lors d'une étude pharmacocinétique menée chez 40 patients transplantés rénaux stables traités simultanément avec de la ciclosporine et de la prednisone ( $t_{max}$ ,  $p=0,39$  ;  $t_{1/2}$ ,  $p=0,65$  ; Cl apparente,  $p=0,33$  ;  $V_d/F$ ,  $p=0,38$  ;  $B/p=0,34$ )<sup>30</sup>.

### **2. Influence de l'ethnicité**

Un effet dû à la différence de race a été rapporté au cours d'une étude comparant les paramètres pharmacocinétiques entre des patients de race noire ( $n=9$ ) et des patients n'appartenant pas à la race noire ( $n=17$ ). La clairance après administration par voie orale était 45 % plus élevée chez les sujets afro-américains ( $260 \pm 91$  mL/h/kg) que chez les sujets « non noirs » ( $180 \pm 87$  mL/h/kg),  $p = 0,04$ <sup>30</sup>.

Les patients afro-américains semblent présenter une absorption réduite et ralentie du sirolimus :  $T_{max} = 2,03 \pm 1,72$  heures chez les afro-américains contre  $T_{max} = 1,06 \pm 0,57$  heures chez les non-afro-américains ( $p = 0,04$ )<sup>30</sup>.

### **3. Influence de la masse et de la surface corporelle**

La distribution du sirolimus est influencée par le poids et également par la surface totale corporelle. La grande lipophilie du sirolimus est responsable

d'une variabilité inter-individuelle importante, et a amené à calculer les doses administrées par rapport au poids en kilogrammes<sup>4</sup>.

#### **4. Influence du régime alimentaire**

L'influence d'un régime riche en graisses sur l'absorption du sirolimus a été évaluée lors d'une étude incluant 22 adultes sains recevant du sirolimus et un petit déjeuner riche en graisses (54,7% de graisses). Les résultats ont montré une diminution de la concentration sanguine maximale (C<sub>max</sub>) de 34 %, une augmentation de la durée de l'absorption (T<sub>max</sub>) d'un facteur de 3,5, une augmentation de 35% de l'AUC du sirolimus chez les patients ayant reçu un petit déjeuner riche en graisses<sup>15</sup>. Il est donc recommandé de prendre le sirolimus toujours avec ou toujours sans nourriture.

Le jus d'orange et l'eau, utilisés pour diluer la solution orale de sirolimus conduisent à des C<sub>max</sub> et des AUC équivalentes. En revanche, le jus de pamplemousse modifie le métabolisme médié par le CYP3A4 et doit être évité lors de la prise de sirolimus<sup>3</sup>.

#### **5. Influence de l'âge sur les paramètres :**

##### **a) population pédiatrique :**

Le sirolimus a très peu été étudié et n'a pas à ce jour l'AMM en pédiatrie. Chez 20 enfants dialysés âgés de 5 à 11 ans et de 12 à 18 ans, présentant une réduction de 30 à 50% du taux de filtration glomérulaire et sous hémodialyse ou dialyse péritonéale<sup>22</sup>, la Cl/F/Kg moyenne était plus élevée chez les enfants les plus jeunes (580 ml/h/kg ) que chez les enfants plus âgés (450 ml/h/kg), et chez l'adulte (287 ml/h/kg). Une grande variabilité inter-individuelle a été observée au sein de chaque groupe d'âge (tableau 11).

Tableau 11<sup>22</sup>

Influence de l'âge sur la pharmacocinétique du sirolimus  
(doses uniques de 1,3,9 et 15 mg/m<sup>2</sup>)

Groupe par âge (en années)	N	Tmax (h)	T ½ (h)	Cl/F/poids (mL/h/Kg)
5-11	9	1,1± 0,5	71± 40	580 ±450
12-18	11	0,79± 0,17	55 ±18	450 ±232

### **b) population âgée :**

Les études cliniques n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les concentrations résiduelles de sirolimus observées chez 35 transplantés rénaux<sup>22</sup> âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles observées dans une population d'adultes (n=822) âgés de 18 à 65 ans.

### **6. Influence d'une insuffisance hépatique :**

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC de 61 %, une augmentation de la demi-vie de 43 % et une diminution des valeurs de la Cl/F de 33 % ont été rapportées (tableau 12).

Le taux d'absorption du sirolimus ne varie pas (tmax et Cmax constants)<sup>22</sup>.

Tableau12<sup>22</sup> : Influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sirolimus

Population	T ½ (h)	Cmax ss (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (ng*h/ml)	CL/F/poids (mL/h/kg)
sujets sains n=18	79±12	78,2± 18,3	0,83 ±0,17	970 ±272	215 ±76
insuffisants hépatiques primaires n=18	113±41	77,9± 23,1	0,84 ±0,17	1567 ±616	144 ±62

## 7. Influence de l'insuffisance rénale :

Le taux d'élimination rénale du sirolimus et de ses métabolites est faible et les données pharmacocinétiques observées dans des populations allant d'une fonction rénale normale à une fonction rénale inexistante (patients dialysés) sont similaires<sup>22</sup>.

## **VI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et dans le foie. L'isoenzyme CYP3A4 est aussi responsable du métabolisme de la ciclosporine et du tacrolimus<sup>4</sup>. Le sirolimus est également un substrat de la glycoprotéine-P (gp-P), qui représente une pompe servant à l'excrétion, en particulier de la ciclosporine et du tacrolimus.

Par conséquent, les substances agissant sur le CYP3A4 ou sur la glycoprotéine-P vont être susceptibles d'influencer les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus.

#### *A. INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS*

### **1. TACROLIMUS**

L' étude rapportée récemment par Mc Alister et col. a conclu que l'administration simultanée de sirolimus et de tacrolimus après transplantation est sûre et que le contrôle des taux résiduels est valide pour le suivi thérapeutique<sup>31</sup>.

Cette étude menée chez 25 patients ayant reçu une greffe de foie ou de rein/pancréas, traités par une association de sirolimus et de faibles doses de tacrolimus a comparé l'administration simultanée ou l'administration avec un intervalle de 4 heures respecté entre les deux médicaments. Les ratios de concentration sanguine sur doses du sirolimus et du tacrolimus, varient entre les patients d'un facteur de 8 et 5 respectivement. La corrélation entre les concentrations résiduelles et l'aire sous la courbe était excellente (pour le tacrolimus :  $r^2=0,82$  et pour le sirolimus  $r^2=0,83$ ). Ni le profil pharmacocinétique du sirolimus ni celui du tacrolimus n'étaient affectés par des administrations simultanées. Aucune nouvelle toxicité n'était observée, et la myelosuppression et la néphrotoxicité n'étaient pas augmentées quand ils étaient utilisés ensemble.

## 2. CICLOSPORINE

La ciclosporine et le sirolimus, souvent associés pendant les trois premiers mois post-greffe, sont tous les deux des substrats du CYP3A4 et de la p-glycoprotéine, en conséquence les interactions entre ces deux composés ont été étudiées en détail<sup>21</sup>.

Il existe plusieurs facteurs contribuant à la modification de la biodisponibilité du sirolimus par la ciclosporine<sup>28</sup> :

- ces deux molécules sont métabolisées par le CYP3A4 au niveau gastro-intestinal
- la ciclosporine inhibe le transport du sirolimus par la p-glycoprotéine ce qui provoque une augmentation de la biodisponibilité du sirolimus.

Le sirolimus va augmenter les concentrations de ciclosporine quand ils sont co-administrés, mais la ciclosporine a un effet plus marqué sur les concentrations de sirolimus.

L'étude de Kaplan et col.<sup>15</sup> réalisée chez 20 patients transplantés rénaux stables a montré que lorsque la ciclosporine et le sirolimus sont administrés ensemble, l'AUC du sirolimus est augmentée de 50 % par rapport à une administration à 4 h d'intervalle ( $p < 0,001$ ) (figure 10) alors que l'administration simultanée des deux n'aurait pas d'effets sur la pharmacocinétique de la ciclosporine par rapport à une administration décalée.

Dans le premier bras ( $n = 10$ ), le sirolimus était administré le matin avec la ciclosporine pendant 7 jours, puis il était administré 4 heures après la ciclosporine du matin pendant 7 jours. Pour le second bras ( $n = 10$ ), le sirolimus était administré 4 heures après la ciclosporine du matin pendant 7 jours, puis il était administré en même temps que la ciclosporine pendant les 7 jours suivants.

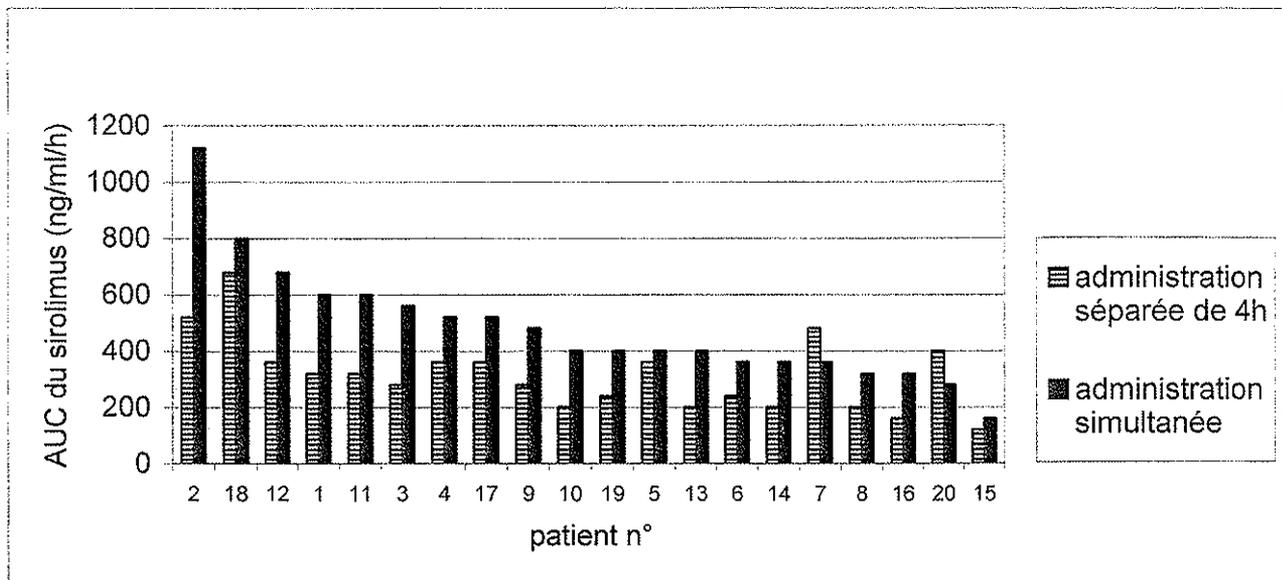


Figure 10

Effet sur l'AUC du sirolimus de l'administration de ciclosporine microémulsion (Neoral®) en même temps et à 4h d'intervalle<sup>15</sup>

Les profils pharmacocinétiques ont été obtenus à J7, J14, J15. Sur les 20 patients, 18 avaient des valeurs d'AUC plus élevées pendant la période où la ciclosporine et le sirolimus étaient administrés en même temps ( $459 \pm 207$  ng/mL/h contre  $317 \pm 149$  ng/mL/h si administration avec un délai de 4 h). Les autres différences pharmacocinétiques sont exposées dans le tableau 13.

Tableau 13

Valeurs pharmacocinétiques du sirolimus avec administration simultanée ou décalée de ciclosporine

Paramètre pharmacocinétique	Administration concomitante	Sirolimus administré 4h après la ciclosporine	p
AUC (ng/ml/h)	$459 \pm 207$	$317 \pm 149$	0,001
Cmin (ng/ml)	$13,3 \pm 7,1$	$8,9 \pm 4,4$	<0,001
Cmax (ng/ml)	$43,8 \pm 20,6$	$25,5 \pm 14,2$	0,002
Tmax (h)	$1,8 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,4$	0,028

Un délai de 4 heures entre l'administration de sirolimus et de ciclosporine est indiqué dans l'AMM du sirolimus. Quand de faibles doses de ciclosporine sont administrées, l'espacement entre les administrations est moins important et moins nécessaire tant que le suivi des concentrations résiduelles de sirolimus est utilisé<sup>15</sup>.

Une action immunosuppressive synergique entre les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine) et le sirolimus a été décrite lorsqu'ils sont associés. Si beaucoup d'études ont étudié l'interaction pharmacocinétique entre le sirolimus et la ciclosporine, une étude de phase III multicentrique a étudié la nature synergique des interactions pharmacodynamiques entre le sirolimus et la ciclosporine. Les résultats ont donné un CI (Combination Index) = 0,65 (classiquement : si  $CI < 1$  : relation synergique ;  $CI > 1$  : action antagoniste)<sup>2</sup>.

Chez les transplantés rénaux, une bonne corrélation entre les profils pharmacocinétiques de la ciclosporine en pré-transplantation et les concentrations sanguines de sirolimus en post-transplantation a été observée<sup>28</sup>, des clairances élevées de ciclosporine avant la transplantation correspondant à des taux résiduels de sirolimus plus bas après la transplantation. Donc l'estimation de la clairance de la ciclosporine avant la transplantation peut être un bon prédicteur des doses de sirolimus à utiliser après la transplantation.

### **3. PREDNISONNE**

Aux concentrations thérapeutiques, la prednisone et le sirolimus ne semblent pas, chez l'animal (lapin), faire l'objet d'interactions<sup>28</sup>.

Le sirolimus ajouté au régime de patients déjà traités avec de la ciclosporine et de la prednisone produit une légère augmentation des concentrations en stéroïdes<sup>22</sup>, celle-ci n'étant pas significativement différente entre des patients sous sirolimus uniquement ou sous ciclosporine et sirolimus.

#### **4. MYCOPHENOLATE MOFÉTIL**

L'association entre le sirolimus et le mycophénolate mofétile provoque une augmentation plus importante de l'exposition au mycophénolate mofétile que l'augmentation de son exposition due à l'association avec la ciclosporine. Cette interaction pharmacocinétique favorise les effets secondaires myelosuppresseurs rencontrés lors de l'association sirolimus/mycophénolate mofétile<sup>22</sup>.

##### *B. AUTRES THERAPEUTIQUES CONCOMITANTES*

On s'attend à ce que les médicaments modifiant les concentrations et/ ou l'activité du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine induisent une interaction pharmacocinétique quand ils sont administrés en même temps que le sirolimus.

La figure 11 montre les valeurs de l'AUC du sirolimus lorsque celui-ci est administré seul ou en association avec 9 médicaments potentiellement interactifs.

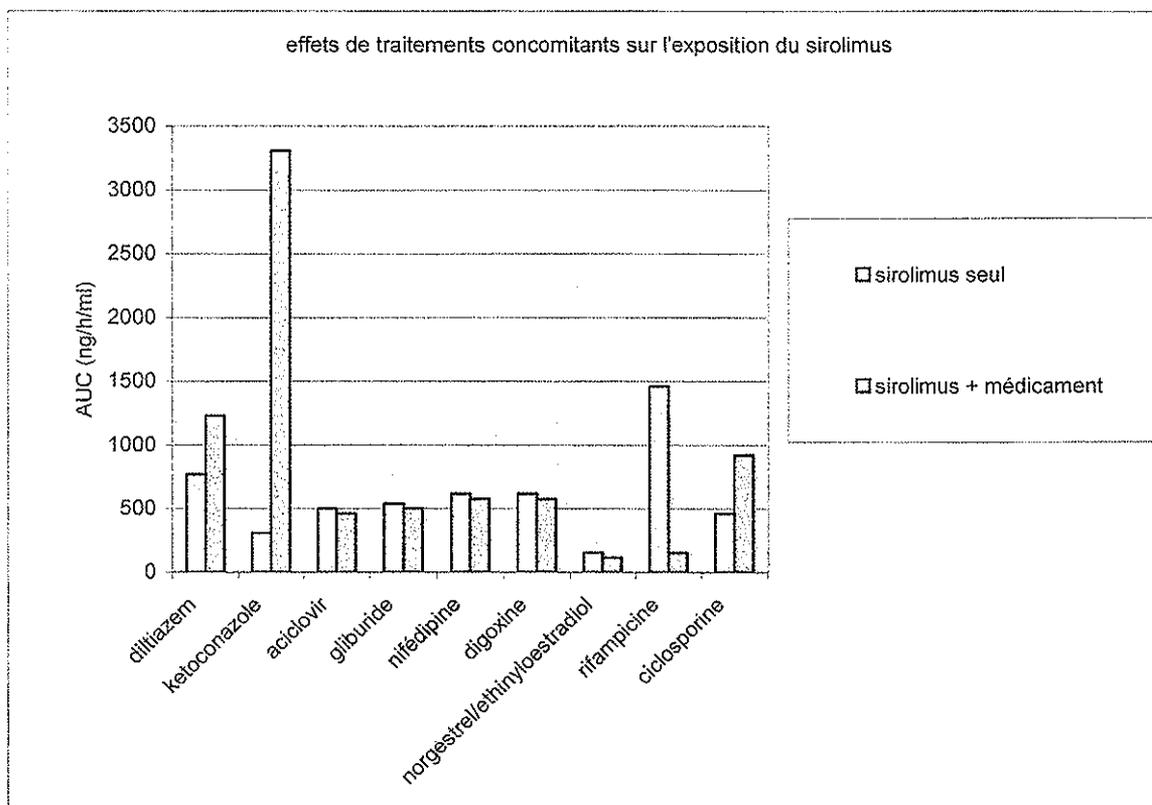


Figure 11

Effets de l'administration concomitante de 9 médicaments sur l'AUC du sirolimus, étude chez 18 volontaires sains (16 pour la rifampicine)<sup>15</sup>

## 1. Inhibiteurs enzymatiques

L'administration de diltiazem per os à 18 volontaires sains a provoqué une augmentation significative de l'AUC (60%,  $p < 0,001$ ), du  $C_{max}$  et du  $T_{max}$  du sirolimus ; par contre, il n'a pas été observé de modifications de la pharmacocinétique du diltiazem. Il est recommandé d'effectuer un suivi des taux résiduels du sirolimus pour adapter les posologies de sirolimus si l'introduction du diltiazem est nécessaire (tableau 12)<sup>4</sup>.

Dans un étude réalisée chez 18 volontaires sains, le kétoconazole a augmenté l'AUC du sirolimus de 990% ( $p < 0,001$ )<sup>15</sup>. La Cmax était multipliée par 4, et le Tmax augmenté de 38 % ; par contre aucun changement significatif de la demi-vie d'élimination terminale n'a été observé<sup>4</sup>. Le sirolimus ne semble pas modifier la pharmacocinétique du kétoconazole. Il est recommandé de ne pas administrer de kétoconazole aux patients sous sirolimus<sup>4</sup>.

## **2. Inducteurs enzymatiques**

L'administration concomitante de sirolimus et de rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P 450, multiplie la clairance du sirolimus après administration per os par 5 : l'AUC se trouve en moyenne diminué de 82 % et la Cmax de 71 %. Il faudra donc préférer d'autres médicaments, autant que possible<sup>4</sup>.

La phénytoïne est également un puissant inducteur du cytochrome P 450. Administrée en même temps que le sirolimus, elle accroît son métabolisme et ainsi diminue sa concentration dans le sang total, ce qui compromet son efficacité thérapeutique<sup>32</sup>.

## **3. Médicaments sans interaction avec le sirolimus**

Une administration concomitante de sirolimus avec les médicaments suivants : aciclovir, atorvastatine, co-trimoxazole, digoxine, gliburide, nifédipine, norgestrel et éthinyloestradiol, prednisone, triméthoprime-sulfaméthoxazole n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur les caractéristiques pharmacocinétiques du sirolimus (tableau 13)<sup>4</sup>.

Une autre étude a confirmé que l'administration d'une dose de triméthoprime/sulfaméthoxazole avec le sirolimus ne produisait pas d'effet significatif sur la Cmax (p=0,45), le Tmax(p=0,28) et sur l'AUC de 0 à 24 h (p=0,41) chez 16 transplantés rénaux de novo<sup>33</sup>.

Tableau 14  
Principales interactions médicamenteuses du sirolimus et les différentes recommandations<sup>5</sup>

	<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Médicament</b>	<b>Recommandations</b>
<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>	Immunosuppresseurs	Ciclosporine	- contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose - administration de sirolimus 4h après la dose de ciclosporine
	Antifongiques	Ketoconazole Clotrimazole, fluconazole itraconazole	Eviter si possible Contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose
	Antibiotiques	Clarithromycine, erythromycine, troléandomycine	Contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose
	Médicaments de la sphère cardiaque	diltiazem  Nicardipine, vérapamil	Contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose Alternatives acceptables : nifédipine, amlodipine
	Autres	Métoclopramide, cisapride, bromocriptine, cimétidine	Contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose
<b>Inducteurs du CYP3A4</b>	Antibiotiques	Rifampicine Rifabutine	- au début : augmenter 8 fois la dose de sirolimus et contrôler les concentrations minimales dans les 5 à 7 jours - ensuite contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose
	Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	contrôle du taux sanguin et adaptation de la dose
	Autre	Millepertuis (hypericum perforatum)	Les patients doivent envisager une alternative
<b>Médicaments sans interactions pharmacocinétiques significatives avec le sirolimus</b>		- aciclovir - cotrimoxazole - atorvastatine - norgestrel/ethinyloestradiol	- digoxine - glibenclamide - prednisone

vérification par comparaison de 2 index d'exposition (en utilisant 2 groupes de patients).

Lorsque le meilleur index d'exposition est connu, les études suivantes doivent vérifier les valeurs cibles de l'exposition. Les premières analyses sont rétrospectives. Elles consistent à comparer les valeurs moyennes de l'exposition observées dans des groupes de patients en échec et en succès thérapeutique ( $C_{\text{moy succès}} / C_{\text{moy échec}}$ ). Ces études sont poursuivies par des études clinique «concentration-contrôlée», prospectives et randomisées comparant les effets obtenus à différents niveaux d'exposition : C1 vs C2 vs C3 ...

Ces études débouchent aujourd'hui plutôt sur la détermination de valeurs d'exposition cibles (exemple : la concentration) avec une tolérance (par exemple 20%) que sur une fenêtre thérapeutique.

Les preuves expérimentales de l'intérêt du STP sont représentées par des études comparatives et randomisées en aveugle ou double aveugle : un bras avec et un bras sans STP. Les analyses de faisabilité et de justesse, puis les analyses de morbidité et de mortalité vont donc mettre en évidence les atouts du STP.

La dernière étape parfois évoquée pour justifier le bien fondé du STP est une analyse économique coût/bénéfice. Il s'agit d'un concept principalement évoqué par les anglo-saxons et probablement non justifié pour les pathologies les plus graves (infections à VIH, cancer, transplantation ...).

Le STP est recommandé dans l'AMM, et obligatoire selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Le sirolimus est éligible au suivi thérapeutique car il présente une zone thérapeutique étroite, une grande variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique, les signes cliniques de sa toxicité et de son efficacité

sont difficiles à reconnaître, les relations concentration/effet sont mieux documentées que les relations dose-effet, il présente de nombreuses interactions pharmacocinétiques et des méthodes de dosage sanguin existent.

## *B. ETAT DE L'ART DES RELATIONS CONCENTRATION-EFFET*

Les données expérimentales et les données cliniques ont montré que l'efficacité immunosuppressive et le risque d'apparition d'effets secondaires (voir paragraphe IV) du sirolimus étaient corrélés avec les concentrations sanguines (tableau 14).

Les concentrations résiduelles de sirolimus appropriées pour la prophylaxie des épisodes de rejet aigu sont fonction du traitement immunosuppresseur associé.

Quand le sirolimus était utilisé en association avec de l'azathioprine et de la prednisone, le taux d'épisodes de rejet aigu était de 41% parmi 41 patients transplantés rénaux<sup>20</sup>. Quand il était associé avec du mycophénolate mofetil et de la prednisone, le taux d'épisodes de rejet aigu était de 27,5% parmi 40 patients. Des valeurs de concentrations résiduelles rapportées à la dose inférieures à 1,7 µg/L/mg provoquaient 3,6 fois plus de risque de rejet aigu, alors que des valeurs de concentrations résiduelles supérieures à 15 µg/L entraînaient l'apparition d'effets secondaires.

Kahan et col.<sup>22</sup> ont étudié la corrélation entre les taux résiduels et l'apparition d'épisodes de rejet aigu pour le sirolimus au cours d'un essai de phase III chez 438 patients transplantés rénaux recevant en plus de la ciclosporine et de la prednisone. Au cours de cette analyse, les patients qui développaient un épisode de rejet aigu avaient des concentrations

résiduelles moyennes inférieures à 6µg/L, alors que les patients ayant des concentrations résiduelles supérieures à 10 µg/L n'ont pas développé d'épisode de rejet.

L'étude de phase I/II de Kahan et col.<sup>18</sup> menée chez 40 patients transplantés rénaux stables a montré que des valeurs de concentrations résiduelles supérieures à 15 µg/L étaient associées avec l'augmentation du taux de triglycérides, la diminution du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes et de la numération plaquettaire.

Une autre étude de Kahan et col.<sup>19</sup> (phase III) incluant 150 patients transplantés rénaux recevant du sirolimus, de la ciclosporine et des stéroïdes a montré que des concentrations résiduelles de sirolimus supérieures à 15 µg/L étaient corrélées avec le risque d'apparition d'effets secondaires tels qu'une thrombocytopénie  $<100000/\text{mm}^3$  ( $p=0,028$ ), une leucopénie  $<4000/\text{mm}^3$  ( $p=0,0008$ ), une hypertriglycéridémie  $>300$  mg/dL ( $p=0,04$ ) ou  $>750$  mg/dL ( $p=0,023$ ). Il y avait une association significative entre des concentrations résiduelles inférieures à 5 ng/mL (c'est à dire  $<1,7$  ng/mL par mg de sirolimus administré) et la survenue d'épisodes de rejet aigu.

Ref	Type de patient	Traitement	Relation exposition/efficacité (rejet aigu /chronique)	Relation exposition/ toxicité (Effets secondaires)
		Autres immuno-suppresseurs	Valeurs seuil	Valeurs seuil
19	40 transplantés rénaux de novo (phase I/II)	SRL CsA Stop predni 1 mois après transplantation		Cmin>15 µg/l → effets II (↑ triglycérides, ↓ Hb, leucocytes, plaquettes)
20	150 transplantés rénaux de novo	SRL CsA +predni	Cminss/dose <1,7 µg/l/mg → 3,6 fois plus de risque de rejet aigu	Cmin>15 µg/l → effets II (↑ triglycérides, ↓ Hb, leucocytes, plaquettes)
20, 38	41 transplantés rénaux de donneurs DCD	SRL Aza + predni	Cminss=30 µg/l (pdt 2 mois) puis 15µg/l → 41 % rejet aigu	
	40 transplantés rénaux de donneurs DCD	SRL MPA + predni	Cminss=30 µg/l (pdt 2 mois) puis 15µg/l → 27,5 % rejet aigu	
22	Phase III 438 transplantés rénaux primaires	SRL CsA + predni	Cmin ss moyenne >10µg/l → pas épisodes rejet aigu Patients avec 1 épisode de rejet aigu Cmin ss moyenne < ou = 6 ng/l P<0,01	

Tableau 14  
Relations entre les valeurs seuils de sirolimus,  
son efficacité et sa toxicité.

### *C. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES ET JUSTIFICATION DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

Le chevauchement des concentrations résiduelles individuelles de sirolimus dans le sang total observé après une administration orale de 2 ou 5 mg/j montre une considérable variabilité inter-patient de la relation dose/concentration.

Le sirolimus a une biodisponibilité relativement faible avec d'importantes variabilités inter et intra individus des paramètres pharmacocinétiques.

De plus, la demi-vie est longue, justifiant à la fois une dose de charge pour atteindre rapidement les concentrations à l'état stable et une administration journalière unique<sup>35</sup>.

Du fait d'une longue demi-vie, l'état d'équilibre n'est pas atteint avant le 6<sup>ème</sup> jour du traitement ou du changement de dose. Malgré la dose de charge, le STP quotidien est donc inutile, les premiers dosages des concentrations sont nécessaires 4 j après l'introduction du traitement ou du changement de dose<sup>6</sup>.

### *D. LES STRATEGIES DE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

Toute modification du traitement va entraîner la nécessité du suivi thérapeutique. Un recueil d'échantillons sera fait<sup>36</sup> :

- après la dose de charge pour s'assurer que les valeurs ne sont pas les extrêmes de la distribution percentile (<5ng/ml sur deux déterminations consécutives pendant les deux premières semaines après transplantation)

- après un nouvel état stable (5 à 7 j après un changement de posologie) si un changement dans la dose a été fait dans les deux premières semaines après la transplantation

- après un changement intervenant dans les doses de ciclosporine ou une variation de ses concentrations à l'état stable
- s'il existe des changements significatifs dans le planning de prise du sirolimus et de la ciclosporine.

De plus il doit être appliqué :

- lorsqu'une mauvaise observance du traitement est suspectée : une étude multicentrique a montré que sur 1402 transplantés rénaux, 22,4% ont montré une mauvaise observance du traitement. Un modèle de régression logistique incluant âge, métier, temps depuis la transplantation, croyance dans l'importance et l'efficacité de la thérapie immunosuppressive était prédictif de la bonne observance du traitement<sup>29</sup>.

- chez des patients pour lesquels on attend des paramètres pharmacocinétiques modifiés du fait de facteurs physio-pathologiques, d'une altération de la fonction hépatique, chez des enfants<sup>4</sup>.

- si des changements significatifs dans les conditions du patient apparaissent (développement d'une maladie hépatique, hyperlipidémie, thrombocytopénie, leucopénie). Un suivi rapproché des concentrations sanguines de sirolimus est recommandé chez des patients avec un haut risque de rejet.

- lorsque des interactions médicamenteuses sont suspectées, en particulier s'il existe une administration concomitante de médicaments métabolisés par le CYP3A4 ou de substrats de la p-glycoprotéine

- chez des patients traités par la ciclosporine à faible dose ou chez lesquels la ciclosporine a été arrêtée<sup>4</sup>.

## *E. INFLUENCE D'UNE PLURITHERAPIE IMMUNOSUPPRESSIVE SUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU SIROLIMUS*

Le protocole classiquement recommandé prévoit<sup>6</sup>, au cours du 1<sup>er</sup> mois, le suivi hebdomadaire des concentrations résiduelles : Cminss comprises entre 5 et 15 µg/L si les concentrations résiduelles de ciclosporine associées sont comprises entre 75 et 150 µg/L. Lors du 2<sup>ème</sup> mois, le suivi des Cminss est bi-hebdomadaire ; les Cminss doivent-êtré comprises entre 5 et 15 µg/L si les concentrations résiduelles de ciclosporine associées sont comprises entre 75 et 150 µg/L. Si ces concentrations résiduelles de sirolimus ne sont pas atteintes malgré des doses de 20 mg/j, il convient d'estimer le profil pharmacocinétique complet pour déterminer si le problème vient d'une absorption limitée ou d'une clairance élevée.

La valeur optimale de Cminss pour le sirolimus dépend du médicament immunosuppresseur auquel il est associé, tableau 15.

Si le sirolimus est associé à de l'azathioprine et de la prednisone, les concentrations résiduelles cibles de sirolimus recherchées seront de 30 µg/L les deux premiers mois, puis de 15 µg/L (dosage par HPLC/UV) les mois suivants. Le taux de rejet aigu était néanmoins de 41% chez 41 transplantés rénaux de donneurs décédés<sup>20</sup>.

Lors de l'association sirolimus, mycophénolate mofétil, prednisone, les concentrations résiduelles de sirolimus recherchées seront de 30 µg/L les deux premiers mois, puis de 15 µg/L (dosage par HPLC/UV) les mois suivants. Le taux de rejet aigu chez 40 transplantés rénaux de donneurs décédés était de 27,5%<sup>11</sup>.

Le sirolimus (concentrations résiduelles comprises entre 10 et 20 µg/L, dosage par HPLC/UV) associé au basiliximab puis dans un second temps à de faibles doses de ciclosporine a montré une excellente prévention des rejets aigus de greffes et une bonne protection de la fonction rénale chez des patients transplantés rénaux américains d'origine

non africaine, de donneurs décédés, et dont la reprise de la fonction rénale était retardée<sup>36,37</sup>.

<b>Immunosuppresseurs associés avec le sirolimus</b>	<b>Nombre d'échantillons</b>	<b>Organe</b>	<b>Concentrations résiduelles cibles de sirolimus (µg/L)</b>	<b>Taux de rejet aigu (%)</b>	<b>ref</b>
Prednisone + azathioprine	41	Rein	30	41,0	20
Prednisone + mycophénolate mofétil	40	Rein	30	27,5	11
Prednisone +ciclosporine	150	Rein	5-15	10,5	20
Prednisone + basiliximab+faibles doses de ciclosporine	6	Rein	10-20	7,0	36, 37
Prednisone +tacrolimus	32	Foie, rein/pancréas	6-12	9,0	22

Tableau 15

Concentrations résiduelles de sirolimus et prophylaxie de rejet aigu en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs<sup>6</sup>

#### *F. METHODES DE DOSAGE*

Les méthodes analytiques utilisées pour le suivi thérapeutique du sirolimus doivent remplir certaines caractéristiques<sup>6</sup> : la spécificité de la méthode doit être plus importante pour la molécule mère que pour les métabolites, la limite de détection doit être au plus de 2 µg/L, l'équipement analytique doit être disponible, les procédures d'extraction et les techniques de mesure fiables. Un délai de traitement des échantillons inférieur à 24 heures serait souhaitable. Il faut également que le CV interjour soit inférieur ou égal à 10 % à 5 µg/L et inférieur ou égal à 5 % à 40 µg/L, que la zone de quantification soit comprise entre 1 et 75 µg/L

et que la comparaison à une méthode validée donne une pente de 0,9 à 1,1 et une déviation standard inférieure à 5 µg/L.

Le dosage des taux résiduels du sirolimus dans le sang total fait appel à des méthodes chromatographiques soit par spectrophotométrie de masse (LC-MS), soit par UV (HPLC-UV) ou à des dosages immunologiques. Les dosages par chromatographie donnent des valeurs de taux résiduels environ 20% inférieures à celles des dosages immunologiques. Il est donc nécessaire, pour interpréter un résultat de connaître la méthode de dosage utilisée.

Les taux résiduels de sirolimus considérés par l'A.M.M. sont des taux déterminés par méthodes chromatographiques, HPLC-UV ou HPLC-MS.

La LC-MS/MS<sup>6</sup> permet la mesure spécifique du sirolimus, avec une limite de quantification de 0,25 µg/L, une zone de linéarité de 0,25 à 250 µg/L et un CV interjour de 1,4 à 19 %.

L'HPLC/UV permet la mesure spécifique du sirolimus à 268 nm de longueur d'onde<sup>6</sup>. Le coefficient de corrélation obtenu après comparaison avec la LC-MS/MS est de 0,943 avec une pente de la droite de régression linéaire égale à 1,024 et une erreur standard estimée à 2,87 µg/L<sup>20</sup>. Les résultats étaient ni inférieurs, ni supérieurs à ceux de la LC-MS/MS, la différence moyenne étant de l'ordre de 4 µg/L.

Lors d'une étude comportant une cohorte de 55 échantillons sanguins contenant du sirolimus à des concentrations de 5 à 80 µg/L<sup>6</sup>, les valeurs obtenues étaient supérieures d'environ 3 à 5,7 µg/L avec l'HPLC/UV par rapport à celles obtenues avec la LC-MS/MS. La sensibilité offerte par l'HPLC/UV était de 1,0 µg/L, la zone de linéarité était de 1,0 à 50 µg/L, et le CV interjour de 5,6 à 17%.

C'est une méthode facilement disponible, qui a déjà été utilisée avec succès dans le cadre du suivi thérapeutique.

L'essai de liaison à l'immunophiline : RRA (« Radioreceptor Assay ») ou IBA (Immunophiline Binding Assay)<sup>6</sup> est basé sur l'affinité de la molécule mère (le sirolimus) et de certains de ses métabolites pour une protéine de liaison à l'immunophiline (immunophilin binding protein) de 52 kDa. La limite de détection était de 1,0 µg/L, la zone de linéarité 2,5 à 40 µg/L, le CV interjour compris entre 5,9 et 12,9%. Une très bonne corrélation entre la RRA et l'HPLC/UV a été obtenue avec  $r = 0,977$  et une pente de la droite de régression de 1,09.

Il est possible de développer cette méthode en semi-automatique, mais cela n'a pas encore été utilisé lors d'essais cliniques.

La MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay)<sup>6</sup> est une méthode automatisée (IMx) qui elle a été utilisée pour des dosages sanguins lors d'essais de phase III. Cette méthode immunochimique produit une surestimation de l'ordre de 42,5 % par rapport à la chromatographie liquide, ce qui est lié à des réactions croisées avec les métabolites du sirolimus. La limite de détection est de 3,0 µg/L, le CV interjour compris entre 8,4 et 11 %. Lors d'un essai comparant la MEIA à l'HPLC, la pente pour la droite de régression était de 1,39, ce qui est bien au-delà de la fourchette recommandée pour un essai clinique.

Cette méthode est facilement disponible, elle est rapide et nécessite une méthodologie simple, mais elle ne remplit pas les critères de spécificité pour le suivi thérapeutique, ce qui a peut être conduit à l'arrêt de son développement dans cette optique.

Les caractéristiques principales de chaque méthodologie résumées dans le tableau 16 montrent des différences importantes entre les méthodes, incluant la taille des échantillons, la préparation des échantillons, la méthode de détection, les limites de quantification, le temps estimé pour l'analyse complète d'un lot d'échantillons sanguins, la spécificité pour la détection du sirolimus, la précision, le type d'instrumentation et la disponibilité dans des laboratoires cliniques.

Caractéristiques	HPLC-UV I	HPLC-UV II	HPLC-UV III	LC-MS/MS	MEIA	IBA
Volume de l'échantillon (µL)	1000	1000	1000	500	150	200-400
Préparation de l'échantillon	Extraction liquide/liquide de x2	Extraction liquide/liquide, bain dans neige carbonique	Extraction liquide/liquide, back extraction à l'hexane	Précipitation des protéines, extraction en phase solide	Précipitation des protéines	Extraction au méthanol
Détection du SRL	UV,278 nm	UV,278 nm	UV,278 nm	SMR,m/z 931,8→864,6	MEIA	Dihydrota-crolimus tritié
Intervalle de calibration (µg/L)	2-50	2,5-25	6,5-356	0,2-100	3-30	2,5-40
Limite inférieure de quantification	2	2,5	6,5	0,2	3	2,5
Temps approximatif pour analyser 24 échantillons	14	14	12	5	1,5	3
Spécificité	Spécifique pour le sirolimus	Spécifique pour le sirolimus	Spécifique pour le sirolimus	Spécifique pour le sirolimus	Réactivité croisée avec les métabolites	Faible réactivité croisée avec les métabolites
Disponibilité de l'instrumentation	Dans beaucoup de laboratoires cliniques	Dans beaucoup de laboratoires cliniques	Dans beaucoup de laboratoires cliniques	Pas disponible généralement	Pas disponible dans le commerce	Pas disponible dans le commerce

**Tableau 16**<sup>36</sup>

**Caractéristiques des méthodes d'analyse du sirolimus**

Les résultats des études comparant les méthodes analytiques du sirolimus sont résumées dans le tableau 17<sup>36</sup>.

Ces résultats montrent des différences de 10 à 42% entre la MEIA et la méthode HPLC de référence, variabilité qui serait due à la différence de concentration des métabolites du sirolimus car les échantillons sanguins provenaient de différentes populations de patients, étaient prélevés à des intervalles différents entre les administrations et à des moments différents après la transplantation.

Etudes Comparées	HPLC/UV I vs LC-MS/MS	MEIA vs LC-MS/MS	MEIA vs HPLC/UV II	MEIA vs HPLC/UV III	IBA vs HPLC/UV I
Nombre d'échantillons	385	841	194	133	147
Type d'échantillons	50 profils intervalle/dose de patients transplantés rénaux	Echantillons au taux résiduels de 74 patients transplantés rénaux	Echantillons au taux résiduels de 194 patients transplantés rénaux	Echantillons au taux résiduels de 35 patients transplantés rénaux	(1) 45 profils intervalle/dose (2) 102 échantillons au taux résiduels de 86 patients transplantés rénaux
Pente de régression	1,068	1,37	1,10	1,27	(1)1,09 (2)0,92
Ordonnée à l'origine	0,833	1,4	0,31	-1,6	-0,52 0,79
Coefficient de corrélation	0,95	0,96	0,94	0,90	0,98 0,76
Erreur standard	2,87	2,76	5,17	5,83	3,09 4,10
biais disponibles	0,66µg/L	42,5%	10%	17%	0,42 µg/L

Tableau 17<sup>36</sup>  
Comparaison des méthodes d'analyse du sirolimus

## G. SUIVI THERAPEUTIQUE EN PRATIQUE

### 1. Prélèvement

Les prélèvements se font de préférence toujours dans le même centre, le patient ne doit prendre sa dose habituelle de sirolimus qu'après la prise de sang. Si nécessaire, le médicament peut être pris quelques heures après l'heure habituelle.

Le sang est recueilli dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant<sup>6</sup>.

### 2. Conservation

Les échantillons de sang doivent être protégés de la lumière<sup>4</sup>, ils ne doivent être contenus que dans des récipients en verre, verre teinté de préférence ou enveloppé d'un film d'aluminium<sup>1</sup>.

La matrice préférable en matière de conservation du sirolimus est le sang total car le sirolimus est plus stable dans le sang total que dans le plasma (échelle de ratio sang total/plasma de 9,1 à 14,3)<sup>1</sup>.

Le sirolimus est stable dans le sang total à 4°, 22°, ou 30° pendant plus de 8 à 10 jours, et des cycles successifs de congélations/décongélations répétés (n=3) ne causent pas de détérioration du sirolimus<sup>1</sup>.

La « Lake Louise Immunosuppressant Conférence » de 1995 recommandait le stockage à long terme des échantillons sanguins contenant du sirolimus à -70°C pour minimiser les risques d'instabilité<sup>1</sup>.

### 3. Contrôle de qualité

Plusieurs laboratoires permettent d'effectuer des contrôles de qualité internes et externes.

- Internes : Biorad, ([www.biorad.com](http://www.biorad.com))

Ce laboratoire permet la détection de 3 niveaux de concentrations.

- Externes :

→ The International Sirolimus Proficiency Testing Scheme, (<http://www.bioanalytics.co.uk>)

Trois échantillons de sang sont envoyés chaque mois au laboratoire «doseur», deux échantillons surchargés en sirolimus et un échantillon constitué par un pool de sang de patients transplantés rénaux. La justesse, la sensibilité des méthodes et les performances intra et inter méthodes sont régulièrement contrôlées.

Les résultats sont envoyés chaque mois et analysés en fonction de la technique analytique utilisée, chaque laboratoire reçoit :

- une représentation graphique et un résumé statistique des résultats provenant des centres utilisant la même méthode, montrant sa position relative par rapport à ces centres et sa déviation par rapport à la moyenne ;

- une représentation graphique des résultats du mois pour toutes les méthodes analytiques ; une analyse de tendance sur les quatre derniers mois, montrant la performance individuelle du centre par rapport à l'ensemble des participants utilisant la même technique analytique.

→ College of American pathologists sirolimus survey, [www.cap.org](http://www.cap.org)

Ce laboratoire n'est disponible qu'aux Etats-Unis, il permet trois envois de deux échantillons par an.

#### 4. modélisation de données pharmacocinétiques

Une analyse de la littérature sur la base de données Medline® montre que très peu d'études pharmacocinétiques ont été publiées sur le sirolimus. En particulier, aucune étude pharmacocinétique de population n'a été rapportée. Ces études sont nécessaires pour étudier et quantifier la variabilité inter- et intra-patients de la pharmacocinétique et identifier les facteurs individuels responsables de ces variabilités (exemple : différences inter-ethniques, influence de l'insuffisance hépatique, différences de clairance : Cl/F/Kg chez l'enfant)

Une étude clinique, intitulée « CINESIREN » est une étude bicentrique (Limoges, Reims), de phase IV. Il étudie la pharmacocinétique du sirolimus chez les patients transplantés rénaux de novo, afin d'établir un modèle pharmacocinétique de population pour le sirolimus. Cette étude prend en compte, si possible, les facteurs physiopathologiques influant sur la pharmacocinétique, afin d'identifier les éventuelles covariables. Elle a également pour but de proposer et d'évaluer une stratégie de prélèvements en nombre limité, afin d'estimer l'AUC du sirolimus par méthode Bayésienne sur la base des paramètres pharmacocinétiques de population. Elle servira ainsi de base pour la mise en place d'études cliniques « concentrations-contrôlées », et de méthodes d'adaptation de posologie du sirolimus. En effet à ce jour, aucun estimateur Bayésien n'a été développé et publié pour le sirolimus.

## VIII. SCHEMA THERAPEUTIQUE

De nombreuses recherches cliniques ont montré que la meilleure prophylaxie efficace contre le rejet chez les patients transplantés est atteinte par la combinaison d'au moins deux agents immunosuppresseurs, car aucun agent utilisé seul ne peut réduire le risque de rejet aigu ou chronique au même degré qu'en thérapie combinée<sup>36</sup>.

De nombreux essais ont étudié l'utilisation du sirolimus avec d'autres agents à des doses conventionnelles ou à des doses réduites.

### A. TRAITEMENT D'INITIATION (2 à 3 mois après la transplantation )

Le schéma posologique usuel décrit dans l'AMM (tableau 15) consiste en une dose de charge de 6 mg de Rapamune® par voie orale administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. La posologie de Rapamune® doit ensuite être adaptée individuellement pour obtenir des taux résiduels de 4 à 12 ng/ml (concentration déterminée par méthode chromatographique). Du fait de la longue demi-vie du sirolimus, l'état stable est long à obtenir, donc l'ajustement des doses de sirolimus doit être basé sur les concentrations résiduelles obtenues 5 à 7 jours après un changement de dose<sup>15</sup>.

Le traitement par Rapamune® doit être optimisé par une diminution progressive de la posologie des stéroïdes et de la ciclosporine microémulsion. Les concentrations résiduelles conseillées de ciclosporine microémulsion durant les 2 à 3 premiers mois après la transplantation sont de 150 à 400 ng/ml (dosage réalisé par méthode monoclonale ou méthode équivalente).

## *B. TRAITEMENT D'ENTRETIEN (au delà de 3 mois après la greffe)*

La posologie de sirolimus doit être adaptée pour obtenir des taux résiduels dans le sang compris entre 12 et 20 ng/l (dosage par méthode chromatographique)<sup>15</sup>, au cours de l'arrêt progressif de la ciclosporine sur une période de 4 à 8 semaines, les stéroïdes pouvant être conservés.

Le sirolimus peut être poursuivi en traitement d'entretien<sup>5</sup> avec des stéroïdes seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement. Chez des patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association du sirolimus et de la ciclosporine ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation, chez ces patients le traitement par sirolimus doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand c'est cliniquement nécessaire.

## *C. POPULATIONS PARTICULIERES*

Le nombre de patients âgés de moins de 13 ans ou de plus de 65 ans ayant participé aux études cliniques n'était pas suffisant pour déterminer si la réaction de ces patients est différente de celle des patients dont l'âge est compris entre 18 et 65 ans.

Chez les enfants de moins de 13 ans ou plus âgés mais pesant moins de 40 kg, la dose initiale doit être ajustée en fonction de la surface corporelle, on recommande en dose de charge 3 mg/m<sup>2</sup>, et en dose d'entretien 1 mg/m<sup>2</sup>/j<sup>15</sup>, mais le sirolimus ne possède pas d'AMM en France pour la population pédiatrique..

Pour les personnes âgées, les concentrations résiduelles de sirolimus observées chez 35 patients transplantés rénaux âgés de plus de 65 ans ont été similaires à celles observés dans la population adulte (n=822), un

ajustement de la posologie pour ce groupe d'âge ne serait donc pas nécessaire<sup>4</sup>.

Le schéma thérapeutique recommande 6 mg en dose de charge le plus tôt possible après la transplantation, puis 2 mg/j en dose d'entretien, mais l'utilisation de doses plus élevées de sirolimus (exemple : 5 mg/j) peut être justifiée dans certaines populations telles que les afro-américains, dont l'absorption est plus faible et prolongée et chez qui le taux d'échec est plus important avec des doses de 2 mg/j<sup>4</sup>.

Pour les patients insuffisants rénaux, un ajustement de la posologie ne semble pas nécessaire (voir pharmacocinétique).

Pour les patients souffrant une insuffisance hépatique, il est recommandé de réduire la dose d'entretien du sirolimus d'environ 1/3. La posologie doit être également ajustée en cas d'apparition d'une insuffisance hépatique aiguë après la transplantation. Dans tous les cas, il n'est pas nécessaire de modifier la doses initiale de sirolimus.

<b>Délai après la transplantation</b>	<b>Jour 1</b>	<b>Semaine 1</b>	<b>Avant élimination de la ciclosporine Thérapie combinée</b>	<b>Pendant l' élimination de la ciclosporine (4 à 8 semaines)</b>	<b>Après l' élimination de la ciclosporine Traitement d'entretien</b>
<b>Sirolimus</b>					
Dose recommandée	6 mg	2mg/jour	2mg/jour adaptée à la concentration minimale recommandée	Augmenter les doses de sirolimus en fonction de la vitesse à laquelle on réduit la dose de ciclosporine	Dose adaptée pour atteindre la concentration minimale recommandée
Concentrations minimales recommandées	4-12 ng/ml à partir des jours 5-7 (les concentrations minimales avant les jours 5-7 ne sont pas cliniquement pertinentes)		4-12 ng/ml	Augmenter les doses de sirolimus en fonction de la vitesse à laquelle on réduit la dose de ciclosporine	12-20 ng/ml
<b>Ciclosporine</b>					
Concentrations minimales recommandées	150-400 ng/ml			Diminution progressive sur 4 à 8 semaines	

Tableau 18

Schéma thérapeutique recommandé dans le RCP<sup>5</sup>

#### *D. LES CONTRE-INDICATIONS A L'USAGE DU SIROLIMUS*

Le sirolimus est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au sirolimus ou aux antibiotiques de la famille des macrolides, ou alors à l'un des excipients.

En cas de grossesse, il ne doit pas être utilisé sauf à moins d'une réelle nécessité, il faut bien prendre en compte le rapport bénéfice/risque pour la patiente et le fœtus. Une contraception efficace doit être recommandée chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement, et pendant 12 semaines après l'arrêt de ce traitement. Le passage dans le lait maternel étant inconnu, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement<sup>5</sup>.

## **IX. CONCLUSION**

Le sirolimus a un mécanisme d'action qui diffère de celui des autres immunosuppresseurs utilisés en pratique clinique. Les modèles expérimentaux et les données cliniques ont démontré le bénéfice clinique apporté par le sirolimus en prévention du rejet d'organe chez des adultes ayant reçu une greffe rénale : il permet de diminuer l'incidence et la sévérité des épisodes de rejet aigu, et également de diminuer la posologie des traitements immunosuppresseurs associés.

Les interactions principales dont fait l'objet le sirolimus sont des interactions connues, fonction du CYP 3A4 et de la PGP. Les variabilités pharmacocinétiques inter et intra patients sont encore étudiées actuellement (Protocole CINESIREN).

L'existence d'une relation entre l'exposition et les effets (bénéfiques ou toxiques) a permis de proposer des concentrations résiduelles cibles nécessaires pour le STP. Le STP du sirolimus, qui est réalisé sur la base des concentrations mesurées par méthodes chromatographiques (LC/UV, LC/MS).

ET DEMAIN ?

Les études de phase IV actuellement en cours vont permettre d'observer l'évolution à long terme des paramètres pharmacocinétiques et des effets (bénéfiques et toxiques). L'importante variabilité inter-individuelle va-t-elle être suffisamment maîtrisable pour pouvoir ainsi traiter les enfants, les sujets âgés et faire abstraction des facteurs ethniques ?

Actuellement, les sujets reçoivent généralement une tri- voir une quadrithérapie immunosuppressive, mais diminution, voir l'élimination des traitements immunosuppresseurs associés est déjà à l'étude.

De plus, le sirolimus est également à l'étude pour le traitement des patients transplantés pulmonaires ou cardiaques. Les transplantations pulmonaires et cardiaques montrent à ce jour un taux de mortalité élevé, du aux difficultés rencontrées pour obtenir une immunosuppression correcte. Le sirolimus, utilisé en association avec les autres immunosuppresseurs permettrait de diminuer les doses de ceux-ci et ainsi diminuer les effets secondaires associés.

D'autres études sont en cours chez l'animal pour le traitement des maladies auto-immunes par le sirolimus (LED, DID, arthrite induite par le collagène, sclérose multiple). Les résultats disponibles montrent un retard de l'installation ou de l'aggravation de ces maladies sur des modèles animaux traités par sirolimus.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Kimberly L. Napoli et col. From Beach to Bedside : History of the Development of Sirolimus. *Therapeutic Drug Monitoring, Vol. 23(5), 2001, 559-586.*
2. Barry D.Kahan. Sirolimus : a comprehensive review. *Expert Opin. Pharmacother. (2001)2(11), 1903-1917.*
3. Le Vidal 2003.
4. Eva M.Vasquez. Sirolimus : a new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am J Health-Syst Pharm, Vol. 57, March 1, 2000, 437-448.*
5. Wyeth Lederle, adresse en France : Le Wilson 2, 80 avenue du Général de Gaulle-Puteaux 92031-Paris La Défense CEDEX.
6. Kamran Mahalati, Barry D. Kahan. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clinical Pharmacokinetics 2001 : 40(8) : 573-585.*
7. Patrick A.Kelly et col. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy, Vol. 17(6), 1997, 1148-56.*
8. Chen H, Luo H, Daloz P, et col. Reversal of ongoing heart, kidney, and pancreas allograft rejection and suppression of accelerated heart allograft rejection in the rat by rapamycin. *Wyeth-Ayerst GTR-22342, 1993.*

**9.** Barry D. Kahan, Bruce A. Julian et col. Sirolimus reduce the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in Caucasian recipients of mismatched primary renal allografts : a phase II trial. *Transplantation* 1999, vol.68, 1526-1532.

**10.** Carl G. Groth et col. Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation* 1999, vol.67, 1036-1042.

**11.** Kreis H, Cisterne JM, Land W, et col. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000 ; 69 : 1252-60.

**12.** Kahan B. Pivotal phase III multicenter, randomised, blinded trial of sirolimus versus azathioprine in combination with cyclosporine and prednisone in primary renal transplants. *Transplantation*. 1999 ; 67 (suppl 9). Abstract 68.

**13.** Allan MacDonald et col. A randomized trial of sirolimus, cyclosporine and prednisone vs cyclosporine and prednisone alone in recipients of mismatched first kidney grafts : Results at one year. *Transplantation* 1999, vol.67(suppl 9), abstract 68.

**14.** Kahan BD, for the Rapamune® US Study Group. Sirolimus (Rapamune®, rapamycin) is more effective than azathioprine to reduce the incidence of acute renal allograft rejection episodes when used in combination with cyclosporine and prednisone : a phase III US multicenter trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 194.

**15.** Allan MacDonald et col. – Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus – *Clinical Therapeutics*, Vol. 22, Suppl. B, 2000, B101-121.

**16.** Johnson R, Oberbauer H, Kreis C, Battström K, Claesson JE.

Sirolimus allows early cyclosporine free immunosuppression in renal transplantation : an international trial with the tablet formulation. *XVIII International Congress of the Transplantation Society 2000 ; Abstract 0429 : 140.*

**17.** Christina Brattström et col. Pharmacokinetics and safety of single

oral doses of sirolimus (rapamycin) in healthy male volunteers.

*Therapeutic Drug Monitoring, Vol. 22(5), 2000, 537-544.*

**18.** Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche H-U,

Van Buren CT. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus / cyclosporine combination regimen for renal transplantation.

*Transplantation (1998) 66 (8) : 1040-1046.*

**19.** Kahan B.D. et col. Therapeutic drug monitoring of sirolimus :

correlations with efficacy and toxicity. *Clinical Transplantation 2000, 14 : 97-109.*

**20.** Groth CG, Backman L, Morales JM, et col. Sirolimus European

Renal Transplant Study Group. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation 1999 ; 67 : 1036-42.*

**21.** Herwig-Ulf Meier-Kriesche et col. Toxicity and efficacy of sirolimus :

Relationship to whole Blood Concentrations. *Clin Ther Vol. 22 suppl. B, 2000, B 93-B 100.*

**22.** Barry D. Kahan, Joseph S. Camardo. Rapamycin : clinical results and future opportunities. *Transplantation*, Vol. 72(7), October 15, 2001, 1181-93.

**23.** Blum CB. Analysis of cholesterol and triglycerides levels in sirolimus-treated renal transplant recipients. *XVIII International Congress of the Transplantation Society 2000 ; Abstract P051W : 84.*

**24.** Van Buren CT, Rapamune® Study Group. Sirolimus orale solution and tablets demonstrate equivalent safety and efficacy in renal allografts. American Society of Transplantation/American Society of Transplant Surgeons Joint Meeting ; 2000, Chicago. *Transplantation 2000, Vol. 69(7), Suppl.: S153.*

**25.** Kelly P, Napoli KL, Kahan BD. Comparison of the pharmacokinetics of sirolimus (Rapamune®) in renal transplant recipients following administration of the liquid or solid formulations. *Transplantation 2000, Vol. 69(7), Suppl.: S154.*

**26.** Kelly P, Napoli KL, Dunne C et al. Conversion from liquid to solid sirolimus formulations in stable renal transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos 1999 ; 20 : 249-53.*

**27.** Uwe Christians et col. Pharmacokinetics, Metabolism and Therapeutic Drug Monitoring of the Macrolide Immunosuppressants Tacrolimus (FK506) and Sirolimus (Rapamycin). *Principles of Drug Development in Transplantation and Autoimmunity, edited by Ronald Lieberman and Asoke Mukherjee, 1996.*

**28.** Heather L. Galant-Haidner et col. Pharmacokinetics and metabolism of sirolimus. *Therapeutic Drug Monitoring, Vol. 22(1), 2000, 31-35.*

- 29.** Launa J. Aspeslet, Phd, and Randall W. Yattscoff, Phd. Requirements for Therapeutic Drug Monitoring of Sirolimus, an Immunosuppressive Agent Used in Renal Transplantation. *Clinical Therapeutics / Vol. 22, suppl. B 2000, B 86, B 91*
- 30.** James J. Zimmerman, Barry D. Kahan. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *Clin Pharmacol 1997 ; 37 : 405-415.*
- 31.** McAlister VC et col. A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Therapeutic Drug Monitoring, 2002 June ; 24(3) : 346-50.*
- 32.** Charlotte B.Hodges et col. Use of rapamycin in a transplant patient who developed cyclosporin neurotoxicity. *Pediatr Nephrol (2001) 16 : 777-778.*
- 33.** Marquet P. Therapeutic monitoring : analytic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Acta clin belg, suppl.1999 ; 1 : 2-12.*
- 34.** Steven H.Y.Wong. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clinica Chimica Acta, Vol. 313(1-2), November 2001, 241-253.*
- 35.** Richard N.Saunders et col. Rapamycin in transplantation : a review of the incidence. *Kidney International, Vol. 59 (2001), 3-16.*
- 36.** Leslie M.Shaw et col. Introduction and overview. *Clinical Therapeutics, Vol. 22, Suppl. B, 2000, B1-13.*

**37.** Hong JC, Kahan BD. Use of anti-Cd25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression [brief communication]. *Transplantation* 1999 ; 68 : 701-4.

**38.** Hong JC, Kahan BD. A calcineurin-free strategy for induction immunosuppression for delayed graft function in cadavaric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001 ; 33 : 1271-2.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 329

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

**Résumé:**

Le sirolimus, Rapamune® est un médicament immunosuppresseur récent. Il est disponible en solution orale et sous forme de comprimés. Il est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en association avec les stéroïdes et la ciclosporine, celle-ci étant arrêtée au bout de 2 ou 3 mois. Son mécanisme d'action est original: il bloque la réponse aux cytokines et la progression des lymphocytes B et T de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Les essais de phase III nationaux et internationaux ont prouvé qu'il diminue le risque d'épisodes de rejet aigu après une greffe rénale, en combinaison avec la ciclosporine et des corticostéroïdes. De graves effets secondaires hématologiques ont été rapportés, ainsi que de fortes variations du métabolisme lipidique.

Son absorption après administration par voie orale est rapide, sa biodisponibilité systémique est faible du fait d'un important métabolisme intestinal et hépatique par le CYP3A4. Sa distribution tissulaire est importante, donnant lieu à une grande variabilité inter-individuelle. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 vont interagir avec le sirolimus, ainsi une interaction pharmacocinétique entre le sirolimus et la ciclosporine a été mise en évidence.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du sirolimus a été recommandé lors de l'AMM. Il est justifié par la variabilité de sa pharmacocinétique, par ses nombreuses interactions médicamenteuses. Le STP du sirolimus est réalisé sur la base des concentrations résiduelles qui sont corrélées avec l'efficacité et la toxicité de la molécule. De plus, le STP est possible car des méthodes de dosage ont été développées, en chromatographie liquide haute performance, couplée à une détection UV (HPLC/UV) ou par spectrométrie de masse (LC/MS)

---

**DISCIPLINE:** Pharmacie

---

**MOTS CLES:**

- sirolimus
  - immunosuppresseur
  - rejet aigu
  - concentrations résiduelles
  - pharmacocinétique
  - suivi thérapeutique pharmacologique
- 

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE  
2 RUE DU DOCTEUR MARCLAND  
87025 LIMOGES CEDEX**

---