

FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2102

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

CHAVAGNEUX--ARBIOS Laura

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE ANTIFONGIQUES AZOLES ET  
IMMUNOSUPPRESSEURS : ETAT DES PRATIQUES

16 novembre 2023

Directeur de thèse : Mme BAKLOUTI Sarah

## JURY

Président : Mme SERONIE-VIVIEN Sophie  
1er assesseur : Mme BAKLOUTI Sarah  
2ème assesseur : Mr GHEDIN Damien  
3ème assesseur : Mr CHEN I CHUAN Florent

---

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## Remerciements :

A Madame **SERONIE-VIVIEN** Sophie, Pharmacien des Hôpitaux et Maître de Conférences des Universités de Biochimie. Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci aussi pour tout ce que vous m'avez enseigné tout au long des études de pharmacie à la Faculté de Pharmacie de Toulouse et de m'avoir toujours soutenue et aidée dans mon parcours.

A Madame **BAKLOUTI** Sarah, Pharmacien des Hôpitaux et assistante Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie, merci de me faire l'honneur d'avoir été ma directrice de thèse et d'avoir encadrée et corrigée ce travail malgré les contraintes de temps.

A Monsieur **GHEDIN** Damien, Docteur en Pharmacie, merci de faire partie de ce jury. Merci pour vos enseignements, vos conseils et votre soutien tout au long de mes études de pharmacie.

A Monsieur **CHEN I CHUAN** Florent, Pharmacien assistant des Hôpitaux de Toulouse en néphrologie, merci de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la néphrologie et la pharmacologie, c'est d'ailleurs grâce à vous que ce sujet de thèse m'a inspiré.

A l'ensemble des **enseignants** de la Faculté de Pharmacie de Toulouse, merci pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon cursus de pharmacie.

A l'ensemble du **personnel administratif**, merci pour votre accompagnement.

Merci à mes **parents**, Romuald et Valérie, je sais que j'ai de la chance de vous avoir comme parents. Vous m'avez toujours suivi dans toutes mes idées que ce soit la PACES, la pharmacie, mon master 1 et maintenant la médecine. Merci pour votre soutien sans faille même dans les moments difficiles. J'espère que cette thèse qui marquera l'aboutissement d'une partie de mes études vous rendra fiers car c'est en partie grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Petite mention pour papa, merci pour les nombreuses impressions de fiches et cours. Et, à maman, merci pour tes relectures de mémoire et tes bons petits plats.

Merci à mon petit **frère**, Aymeric, merci pour ton soutien et d'avoir toujours été présent pour moi. Je t'aime mon petit frère et tu le sais.

Merci à mes **grands-parents**, Henriette, Daniel et Henriette, Daniel (non ce n'est pas une erreur), d'avoir toujours été là pour moi. Merci de votre présence à la soutenance de ma thèse cela me touche beaucoup.

Merci à mamie Henriette de Poey pour ses nombreux messages de soutien pendant mes études. Merci à toute ma **famille**. J'ai la chance qu'elle soit unie peu importe ce que nous traversons et je sais que je peux toujours compter sur vous.

Merci à mon **copain**, Julien, d'avoir été aussi patient et compréhensif avec moi. J'espère que tu n'es pas trop épuisé car le chemin est encore long. Tu m'as toujours épaulé et aidé dans tout ce que j'entreprenais que ce soit dans mes études de pharmacie, pendant l'écriture de cette thèse, mon projet de passerelle médecine et maintenant pour mes études de médecine. Je sais que je peux toujours compter sur toi et c'est le plus important. Je t'aime. Toi et moi nous formons une belle équipe !

Merci aux **filles**, Cyrielle, Elise et Manon, mes meilleures rencontres de pharmacie. Merci pour tout : les séances à la BU, le RU, la cafétéria, nos soirées (et il y en a eu), la conversation banyuls is coming, nos voyages. Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les meilleurs moments comme dans les pires. Je ne vous oublierai jamais et je vous aime fort.

Merci au groupe du **stade**, Audrey, Guigui, Greg, Pj, Yohan et Hugo, sans vous le stade toulousain perdrait ses meilleurs supporters. Petite mention pour Audrey, merci d'avoir toujours été présente pour moi, love.

Merci à **Amélie**, mon binôme de médecine, pour nos fous rires, nos séances shopping. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles de l'écriture de cette thèse à nous remonter le moral mutuellement.

Merci à **Dorine, Marie et Olivier** rencontrés sur le tard mais faisant partie des meilleures personnes qui m'entourent. Sans vous, la 6<sup>ème</sup> année n'aurait pas eu la même saveur.

Merci à tous mes **collègues** d'officine avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler que ce soit à la pharmacie Ghedin ou à la pharmacie Saint Saint Simon. Merci plus particulièrement à Audrey et Selma devenues aujourd'hui mes amies.

# Table des matières :

<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX :</b> .....	<b>10</b>
<b>PARTIE 1 : PRESENTATION DES TRAITEMENTS</b> .....	<b>13</b>
I. CONTEXTE GENERAL :	13
II. IMMUNOSUPPRESSEURS :	13
1. <i>Les anticalcineurines :</i> .....	13
a) Indications :	13
b) Présentation :	14
c) Mécanisme d'action :	16
d) Effets indésirables :	17
e) Paramètres pharmacocinétiques :	17
<b>B. La ciclosporine :</b> .....	18
a) Indications :	18
b) Présentation :	19
c) Mécanisme d'action :	20
d) Effets indésirables :	20
e) Paramètres pharmacocinétiques :	21
<b>C. Interactions des anti-calcineurines avec d'autres médicaments :</b> .....	22
2. <i>Inhibiteur de la prolifération lymphocytaire, les anti-mTOR :</i> .....	23
<b>A. Mécanisme d'action des anti-mTOR :</b> .....	23
<b>B. Evérolimus :</b> .....	24
a) Indications :	24
b) Présentation :	25
c) Effets indésirables :	26
d) Paramètres pharmacocinétiques :	27
<b>C. Sirolimus :</b> .....	27
a) Indications :	27
b) Présentation :	27
c) Effets indésirables :	28
d) Paramètres pharmacocinétiques :	29
<b>D. Interaction des anti-mTOR avec d'autres médicaments :</b> .....	29
a) Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP :	30
b) Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP :	30
3. <i>Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs :</i> .....	31
<b>A) Présentation et définition du STP :</b> .....	31
<b>B) La ciclosporine :</b> .....	32
a) L'aire sous la courbe (AUC) :	32
b) La concentration résiduelle Cres :	32
c) La concentration à 2h (C <sub>2h</sub> ) :	33
<b>C) Le tacrolimus :</b> .....	33
a) La concentration résiduelle (Cres) :	33
b) La concentration à 2h (C <sub>2h</sub> ) :	34
<b>D) Les anti-mTOR :</b> .....	34
a) La concentration résiduelle (Cres) :	34
<b>E) Recommandations pour le STP des immunosuppresseurs :</b> .....	34
III. LES ANTIFONGIQUES AZOLES :	37
a) Présentation :	37
b) Indications :	38
c) Mécanisme d'action :	39
d) Interactions médicamenteuses :	40
e) Puissance d'inhibition enzymatique :	43
<b>PARTIE 2 : INTERACTIONS ENTRE LES ANTIFONGIQUES AZOLES ET LES IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LA LITTÉRATURE :</b> .....	<b>46</b>
1) <i>Interaction de la ciclosporine avec les antifongiques azolés :</i> .....	47
a) Interaction ciclosporine et fluconazole :	47
b) Interaction ciclosporine et itraconazole :	49

c) Interaction ciclosporine et posaconazole : .....	50
d) Interaction ciclosporine et voriconazole : .....	51
e) Interaction ciclosporine et isavuconazole : .....	52
2. Interaction du tacrolimus avec les antifongiques azolés : .....	53
a) Interaction tacrolimus et fluconazole : .....	53
b) Interaction tacrolimus et itraconazole : .....	55
c) Interaction tacrolimus et posaconazole : .....	56
d) Interaction tacrolimus et voriconazole : .....	58
e) Interaction tacrolimus et isavuconazole : .....	61
3. Interaction de l'évérolimus avec les antifongiques azolés : .....	62
a) Interaction évérolimus et fluconazole : .....	62
b) Interaction évérolimus et itraconazole : .....	63
c) Interaction évérolimus et posaconazole : .....	63
d) Interaction évérolimus et voriconazole : .....	64
e) Interaction évérolimus et isavuconazole : .....	65
4. Interaction du sirolimus avec les antifongiques azolés : .....	65
a) Interaction sirolimus et fluconazole : .....	65
b) Interaction sirolimus et itraconazole : .....	66
c) Interaction sirolimus et posaconazole : .....	67
d) Interaction sirolimus et voriconazole : .....	68
e) Interaction sirolimus et isavuconazole : .....	69

**PARTIE 3 : CASE REPORT : EVALUATION DES PRATIQUES CHEZ SIX PATIENTS DU CHU DE TOULOUSE SOUS TRAITEMENT PAR TACROLIMUS +/- EVEROLIMUS ASSOCIE AVEC UN ANTIFONGIQUE AZOLE..... 71**

I. INTRODUCTION : .....	71
II. MATERIELS ET METHODES : .....	72
III. RESULTATS : .....	73
1. Cas numéro 1 : tacrolimus et posaconazole : .....	73
2. Cas numéro 2 : tacrolimus, évérolimus et posaconazole : .....	74
3. Cas numéro 3 : tacrolimus et passage du posaconazole au voriconazole : .....	76
4. Cas numéro 4 : arrêt du voriconazole chez un patient sous tacrolimus : .....	78
5. Cas numéro 5 : tacrolimus et fluconazole : .....	80
6. Cas numéro 6 : tacrolimus, évérolimus et isavuconazole : .....	82
IV. DISCUSSION : .....	83

**CONCLUSION : .....** 86

**BIBLIOGRAPHIE : .....** 87

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : .....	93
------------------------------------	----

## Liste des abréviations :

AUC : area under the curve = aire sous la courbe

C<sub>2h</sub> : concentration plasmatique à 2h

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

C<sub>max</sub> : concentration maximale du médicament

C<sub>res</sub> : concentration résiduelle plasmatique

CYP : cytochrome

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

IL2 : interleukine-2

IM : interaction médicamenteuse

IV : intraveineuse

K<sub>i</sub> : constante d'inhibition = concentration en inhibiteur pour laquelle la moitié des sites enzymatiques sont occupés

MI : métaboliseur intermédiaire

ML : métaboliseur lent

MR : métaboliseur rapide

mTOR : mammalian target of rapamycin = cible chez les mammifères de la rapamycine

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PgP : glycoprotéine P

RCP : résumé des caractéristiques du produit

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

T<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination = temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique

T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

V<sub>d</sub> : volume de distribution

VO : voie orale



## Liste des figures :

Figure 1 : Schéma du mécanisme d'action du tacrolimus .....	16
Figure 2 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du Tacrolimus (7) .....	18
Figure 3 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du Tacrolimus .....	18
Figure 4 : Schéma du mécanisme d'action de la ciclosporine .....	20
Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action des anti-mTOR .....	24
Figure 6 : Schéma du mécanisme d'action des antifongiques azolés (36).....	39
Figure 7 : Structure chimique des principaux antifongiques triazolés (36) .....	39
Figure 8 : Évolution des concentrations résiduelles en tacrolimus chez Mr T.....	77

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Indications du tacrolimus (7).....	14
Tableau 2 : Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques du tacrolimus (7)..	18
Tableau 3 : Indications de la ciclosporine (7) .....	19
Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine utiles en clinique (7) .....	21
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques de l'évérolimus utiles en clinique .....	27
Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques du sirolimus utiles en clinique.....	29
Tableau 7 : Recommandations des concentrations résiduelles en immunosuppresseurs .....	35
Tableau 8 : Recommandations des concentrations résiduelles en tacrolimus d'après les guidelines proposées par BC transplant (33).....	36
Tableau 9 : Principales indications des antifongiques azolés (35).....	38
Tableau 10 : Principaux paramètres pharmacocinétiques du fluconazole et itraconazole .....	41
Tableau 11 : Principaux paramètres pharmacocinétiques du posaconazole et voriconazole ...	42
Tableau 12 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole .....	43
Tableau 13 : Taux d'inhibition enzymatique en fonction de l'antifongique, de son dosage et du cytochrome (43) .....	44
Tableau 14 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le fluconazole.....	47
Tableau 15 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le fluconazole.....	48
Tableau 16 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et l'itraconazole .....	49
Tableau 17 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le posaconazole .....	50
Tableau 18 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le voriconazole.....	51
Tableau 19 : Études concernant la ciclosporine et l'isavuconazole.....	52
Tableau 20 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le fluconazole .....	53
Tableau 21 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le fluconazole .....	54
Tableau 22 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et l'itraconazole.....	55
Tableau 23 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le posaconazole.....	56
Tableau 24 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le posaconazole.....	57
Tableau 25 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le voriconazole .....	59
Tableau 26 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le voriconazole .....	60
Tableau 27 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et l'isavuconazole .....	61
Tableau 28 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le fluconazole.....	62
Tableau 29 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le posaconazole.....	63
Tableau 30 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le voriconazole.....	64
Tableau 31 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le fluconazole .....	65
Tableau 32 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et l'itraconazole.....	66
Tableau 33 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le posaconazole .....	67
Tableau 34 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le voriconazole .....	68
Tableau 35 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et l'isavuconazole .....	69
Tableau 36 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr L .....	74
Tableau 37 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus et de l'évérolimus chez Mr G .....	75
Tableau 38 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr T .....	77
Tableau 39 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr T .....	79
Tableau 40 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mme G .....	81
Tableau 41 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus et de l'évérolimus chez Mr B .....	82
Tableau 42 : Comparaison des adaptations faites chez 3 patients avec les recommandations de DDI predictor .....	85

## Introduction :

La iatrogénie médicamenteuse a été définie en 1969 par l'OMS comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, diagnostic ou thérapeutique ». Elle fait partie des grands enjeux de santé publique.

(1) En France, la iatrogénie médicamenteuse entraîne chaque année plus d'un million de journées d'hospitalisation pour environ 130 000 patient et parmi ces cas, les interactions médicamenteuses contribuent pour environ 20 %. (2)

Les interactions médicamenteuses sont l'une des causes fréquentes d'iatrogénie médicamenteuse dans les pays développés en particulier chez les patients suivant plusieurs traitements. En effet, la complexité de la gestion du traitement augmente avec la polymédication. Ceci accroît la probabilité de rencontrer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives pouvant entraîner des réactions indésirables aux médicaments ou compromettre leur efficacité. (3)

Ces interactions peuvent être de deux ordres : pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques et peuvent avoir un impact sur l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments.

Dans les interactions pharmacodynamiques, une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par un autre médicament est retrouvée. Cette modification peut être synergique, additive ou antagoniste. D'autre part, les interactions pharmacocinétiques impliquent des changements dans l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un médicament lors de la présence d'un autre médicament. Le mécanisme le plus fréquent à l'origine d'interactions pharmacocinétiques est l'inhibition ou l'induction des cytochromes P450 hépatiques et extra-hépatiques. Ce mécanisme est à l'origine des interactions médicamenteuses traitées dans le cadre de ce travail. (4)

Les patients transplantés d'un organe solide ou greffés de moelle osseuse sont traités par des immunosuppresseurs puissants à marge thérapeutique étroite. Ceux-ci, ayant pour rôle d'empêcher le rejet du greffon, peuvent être toxiques. Un suivi régulier est nécessaire afin de maintenir une balance bénéfice-risque favorable.

De plus, la métabolisation de ces médicaments se déroule au niveau hépatique et intestinal grâce aux cytochromes P450. Ces patients étant souvent polymédiqués dans le cadre de la prise en charge d'autres comorbidités telles que les infections, les troubles psychiatriques et

l'hypertension, cela peut donner lieu à des interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450.

Toutes ces raisons amènent à un risque important d'interactions médicamenteuses chez les patients transplantés. (5)

L'évaluation et la gestion des interactions médicamenteuses dans cette population présentent une grande complexité et l'application des recommandations générales pour ces patients est compliquée. En effet, en raison du manque de données et de la présence d'études contradictoires dues à la variabilité inter-individuelle, les cliniciens doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils adaptent les doses d'immunosuppresseurs. (4)

Ce travail, à visée praxéologique, tente d'effectuer une synthèse des écrits et des pratiques concernant l'adaptation posologique des immunosuppresseurs lors d'une association avec des antifongiques azolés. Pour se faire, nous avons réalisé un recensement des écrits ainsi qu'une étude de cas.

## Partie 1 : Présentation des traitements

### I. Contexte général :

Les immunosuppresseurs sont très utilisés chez les transplantés d'organes solides (foie, rein et cœur) pour prévenir le risque de rejet aigu du greffon. Mais, ces médicaments sont à l'origine d'une immunodépression et donc d'une augmentation du risque d'infections fongiques et c'est pour cette raison qu'ils sont fréquemment associés aux antifongiques azolés.

De plus, l'association immunosuppresseurs et antifongiques azolés peut aussi être retrouvée dans certaines pathologies hématologiques notamment dans le cadre de greffes allogéniques de moelle osseuse. Ces greffes sont indiquées dans le traitement de certains cancers (leucémie, myélome...) mais aussi après une chimiothérapie ou radiothérapie à forte dose.

Dans ces deux indications, le traitement par antifongique peut être de deux types, soit curatif si une infection fongique est déjà présente soit prophylactique pour éviter l'apparition d'une infection fongique chez des patients immunodéprimés. (6)

### II. Immunosuppresseurs :

#### **1. Les anticalcineurines :**

Dans cette classe, deux molécules sont présentes : le tacrolimus et la ciclosporine.

#### **A. Le tacrolimus :**

##### a) Indications :

Le tacrolimus est utilisé en première intention dans la prévention et dans le traitement du rejet de greffes rénales, hépatiques et cardiaques. Il peut être aussi utilisé en seconde intention dans la prise en charge notamment de dermatites atopiques, d'uvéites et de lupus. (7)

Domaine	Indication	
<b>Transplantation</b> (Greffes rénales, hépatiques et cardiaques pour Prograf® et Modigraf® Greffes rénales et hépatiques pour Advagraf® et Envarsus®)	Prévention du rejet	I
	Traitement du rejet	I
<b>Dermatologie</b>	Psoriasis	NV
	Dermatite atopique	II
<b>Rhumatologie</b>	Polyarthrite rhumatoïde	NV
	Lupus érythémateux disséminé	II
<b>Ophtalmologie</b>	Uvéite	II
<b>Autres</b>	Syndromes néphrotiques	II
	Aplasie Médullaire Acquisée	-
	Myasthénie	II
	Cirrhose biliaire primitive	NV

Tableau 1 : Indications du tacrolimus (7)

I : en première intention ; II : en cas d'inefficacité des traitements classiques et/ou de formes sévères ; NV : indications non validées mais ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques ; - : pas d'indication

b) Présentation :

Le tacrolimus entre dans la composition de cinq spécialités présentées sous différentes formes par voie orale :

Trois spécialités à libération immédiate :

- Le Prograf® qui se présente soit sous forme de gélules à libération immédiate au dosage de 0,5 mg, 1 mg et 5 mg
- Le Modigraf® qui se présente sous forme de granulés pour suspension buvable au dosage de 0,2 mg et 1 mg.
- L'Adoport® qui est sous forme de gélules au dosage de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg.

### Deux spécialités à libération prolongée :

- L'Advagraf® qui se présente sous forme de gélules à libération prolongée au dosage de 0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg.
- L'Envarsus® sous forme de comprimés à libération prolongée au dosage de 0,75 mg, 1 mg et 4 mg.

Le tacrolimus peut aussi être administré par voie intraveineuse (IV) avec la spécialité Prograf® qui se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion au dosage de 5 mg/mL.

Concernant **la posologie** du tacrolimus, elle doit être adaptée tout au long du traitement en fonction de la balance entre l'efficacité et la toxicité. La surveillance de l'exposition en tacrolimus permet de limiter les risques de toxicité et d'inefficacité du traitement.

Quelques exemples de posologies sont présentés ci-dessous :

- Le Prograf® :
  - Pour la prévention du rejet de greffon lors d'une transplantation hépatique chez un adulte la posologie initiale est de 0,1 à 0,2 mg/kg/j.
  - Pour la transplantation rénale la posologie initiale est de 0,2 à 0,3 mg/kg/j.

Concernant le mode de prise du Prograf®, deux prises séparées de 12h et de préférence à jeun (1h avant un repas ou 2-3 heures après un repas) sont nécessaires. (8)

- L'Envarsus® :
  - Pour la prévention du rejet du greffon rénal, la posologie initiale est de 0,17 mg/kg/j.
  - Pour le greffon hépatique la posologie initiale est de 0,11 à 0,13 mg/kg/j.

L'Envarsus® nécessite une seule prise par jour grâce à sa forme à libération prolongée. Pour une meilleure absorption, la prise doit se faire à jeun. (9)

En résumé, le mode de prise et la posologie initiale du tacrolimus sont différents en fonction de la spécialité et du type de transplantation mais, en général, la posologie initiale est située entre 0,1 et 0,3 mg/kg/j.

c) Mécanisme d'action :

Physiologiquement, lors de l'activation d'un lymphocyte T, le signal antigénique va induire plusieurs cascades de réactions avec notamment l'activation de la calcineurine. Cette calcineurine permet de déphosphoryler le NFAT (facteur nucléaire des lymphocytes T) grâce à son activité phosphatasique. Enfin, une fois le facteur NFAT déphosphorylé et donc activé, il pénètre dans le noyau pour induire la transcription de l'interleukine 2 qui permet l'activation de la voie mTOR et donc stimule le cycle cellulaire et la prolifération des lymphocytes T.

Le facteur NFAT induit également la transcription de protéines nécessaire à la co-stimulation. En effet, pour permettre l'activation d'un lymphocyte T, deux signaux sont nécessaires, à savoir le signal antigénique qui correspond à la reconnaissance de l'antigène par les molécules de CMH et une co-stimulation entre le CD80/86 et le CD28.

Le tacrolimus, immunosuppresseur de la classe des **anti-calcineurines** empêche la réponse lymphocytaire T. Pour cela, le tacrolimus pénètre dans le lymphocyte T et se lie à son récepteur intracytosolique spécifique : le FKBP12. Ainsi, le complexe tacrolimus-FKBP12 formé inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine entraînant une accumulation de NFAT phosphorylé. Ce facteur nucléaire est donc inhibé et ne permet plus la transcription des gènes codants pour l'interleukine-2 (IL2). (7)

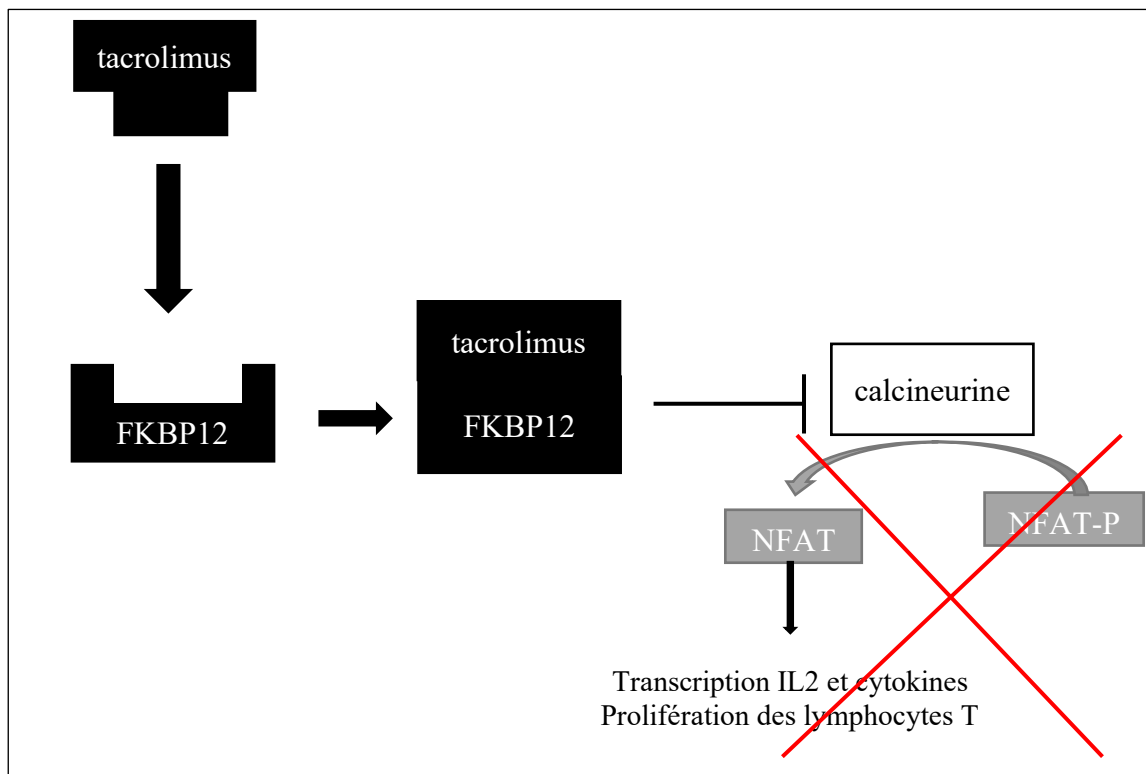


Figure 1 : Schéma du mécanisme d'action du tacrolimus



d) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables du tacrolimus sont une néphrotoxicité, une neurotoxicité (tremblements, céphalées, paresthésie...), des troubles digestifs, une cardiotoxicité (HTA, arythmies...), une hyperglycémie et une augmentation du risque infectieux. Ces effets indésirables dépendent de l'exposition en tacrolimus et c'est une des raisons pour lesquelles il est recommandé de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour le tacrolimus car son exposition est corrélée au risque d'effets indésirables. (7)

e) Paramètres pharmacocinétiques :

**Absorption** : Les concentrations sanguines maximales (C<sub>max</sub>) sont obtenues 1 à 2 heures après administration orale du Tacrolimus et la biodisponibilité orale moyenne est de 20-25%. L'alimentation a une influence sur la biodisponibilité. En effet, la prise d'aliments diminuerait la vitesse et le taux d'absorption et cette diminution est d'autant plus importante que le repas est riche en graisses. (8)

**Distribution** : Le tacrolimus se distribue largement dans l'organisme avec un volume de distribution moyen de 1300 L . De plus, le tacrolimus est lié à plus de 98,9% aux protéines plasmatiques majoritairement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. (8)

**Métabolisation** : Le tacrolimus est essentiellement métabolisé au niveau hépatique et intestinal par le CYP3A4 et le CYP3A5 et par la Pgp au niveau intestinal en plusieurs métabolites dont la majorité sont inactifs.

Cette étape est à risque d'interactions médicamenteuses pouvant provoquer des fluctuations d'expositions en tacrolimus.

**Élimination** : Le tacrolimus est essentiellement éliminé par voie biliaire, en effet, seulement 2% de la dose est éliminée par voie rénale. (8)

Concernant la clairance d'élimination du tacrolimus, elle est plutôt faible (clairance corporelle totale moyenne de 2,25 l/h chez des sujets sains) mais plus importante chez des transplantés par rapport aux sujets sains. Cette augmentation peut notamment s'expliquer par une induction du métabolisme du tacrolimus par les corticoïdes qui sont prescrits afin de prévenir le rejet de greffe. (8)

	<b>Tacrolimus</b>
Tmax (h)	1-3 (Prograf®, Modigraf®, Adoport®) 2 (Advagraf®, Conferoport®) 6 (Envarsus®)
Biodisponibilité (%)	20-25 60-65 pour l'Envarsus®
Volume de distribution (L)	1300
T½ vie (h)	11-16

*Tableau 2 : Résumé des principales caractéristiques pharmacocinétiques du tacrolimus (7)*

## **B. La ciclosporine :**

### a) Indications :

La ciclosporine est utilisée en première intention dans la prévention et dans le traitement des rejets de transplantation d'organes solides et de greffe de moelle osseuse.

De plus, elle peut être retrouvée dans la prise en charge de dermatites atopiques, de polyarthrite rhumatoïde et d'uvéites en seconde intention. (7)

Domaine	Indication	
<b>Transplantation</b> (organes solides, greffe de moelle osseuse de cellules souches pour les spécialités Néoral® et Sandimmun®)	Prévention du rejet	I
	Traitement du rejet	I
<b>Dermatologie</b>	Psoriasis	II
	Dermatite atopique	II
<b>Rhumatologie</b>	Polyarthrite rhumatoïde	II
	Lupus érythémateux disséminé	II
<b>Ophtalmologie</b>	Uvéite	II
<b>Autres</b>	Syndromes néphrotiques	II
	Aplasie Médullaire Acquise (auto-immune +++ ou toxique ou médicamenteuse)	II
	Myasthénie	II
	Cirrhose biliaire primitive	NV

Tableau 3 : Indications de la ciclosporine (7)

I : en première intention ; II : en cas d'inefficacité des traitements classiques et/ou de formes sévères ; NV : indications non validées mais ayant fait l'objet d'essais thérapeutiques

b) Présentation :

La première spécialité de ciclosporine qui a été commercialisée se nomme le Sandimmun®. Puis en 2015, cette spécialité a été remplacée par le Neoral® présentant une meilleure absorption avec un coefficient de biodisponibilité plus élevé de 29% par rapport au Sandimmun®.

On retrouve le Neoral® sous forme de capsules avec quatre dosages différents : 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg et sous forme de solution buvable à 100 mg/mL.

Concernant la dose utilisée, elle doit être adaptée en fonction de l'indication. Par exemple, pour les greffes d'organes solides, la dose de charge doit être comprise entre 6 et 15 mg/kg/j puis entre 2 et 6 mg/kg/j en dose d'entretien. Pour les aplasies médullaires acquises sévères, elle doit être de 6 mg/kg/j.

Concernant le mode de prise du Neoral®, deux prises par jour toutes les 12 heures et à heure fixe sont nécessaires. (10)

c) Mécanisme d'action :

La ciclosporine est aussi un **anti-calcineurines** qui va provoquer l'inhibition du signal de transduction des lymphocytes T. Son mécanisme d'action est semblable à celui du tacrolimus, en effet, la seule différence est la liaison de la ciclosporine à son récepteur intracytosolique spécifique : la cyclophiline. (7)

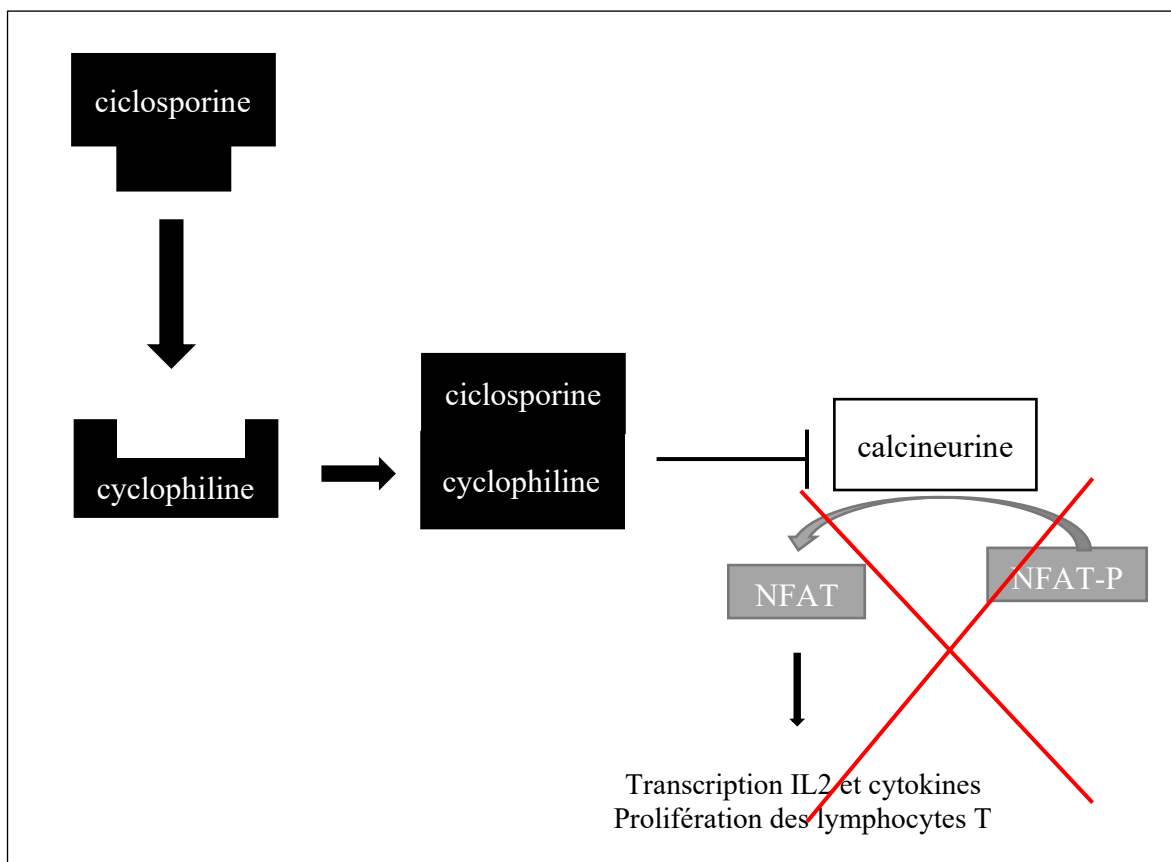


Figure 4 : Schéma du mécanisme d'action de la ciclosporine

d) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables de la ciclosporine sont une néphrotoxicité, une neurotoxicité dose dépendante (tremblements, céphalées, paresthésie...) moins importante que le tacrolimus, des troubles digestifs, une cardiotoxicité (HTA, arythmies...), une hyperpilosité, des troubles digestifs, une augmentation du risque infectieux et un risque d'hyperglycémie. Le risque

d'apparition de ces effets indésirables varie en fonction de l'exposition et c'est une des raisons pour lesquelles la ciclosporine fait l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique. (7)

e) Paramètres pharmacocinétiques :

**Absorption** : Après administration orale de la ciclosporine, le pic de concentration sanguine est obtenu après 1 à 2 heures et la biodisponibilité est de 20-50%. Une administration concomitante à un repas riche en graisses diminuerait de 13 à 33% l'exposition en médicament. (10)

**Distribution** : La ciclosporine se distribue largement avec un volume moyen de 3,5 L/kg et 90% de la ciclosporine est sous forme liée principalement aux lipoprotéines. (10)

**Métabolisation** : La ciclosporine est essentiellement métabolisée au niveau hépatique et intestinal par le CYP 3A4 et le CYP3A5 et au niveau intestinal par la Pgp en une quinzaine de métabolites qui sont pour la plupart inactifs.

La métabolisation est à risque d'interactions médicamenteuses et donc de fluctuations des expositions plasmatiques en ciclosporine. (10)

**Élimination** : La ciclosporine est essentiellement éliminée par voie biliaire, en effet, seulement 6% de la dose est éliminée par voie rénale. Concernant la demi-vie, elle est variable et dépend de la fonction hépatique. En effet, chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère la demi-vie moyenne de la ciclosporine est de 20,4 heures contre 7,4 à 11h chez des sujets sains. (10)

	Ciclosporine (Néoral®)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1-2
<b>Biodisponibilité (%)</b>	20-50
<b>Volume de distribution (L/kg)</b>	3,5
<b>T<sub>1/2</sub> vie (h)</b>	6-20 (en fonction de la fonction hépatique)

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine utiles en clinique (7)

### **C. Interactions des anti-calcineurines avec d'autres médicaments :**

Le tacrolimus et la ciclosporine présentent une grande variabilité inter-individuelle et intra-individuelle de leur pharmacocinétique. En effet, cette variabilité est principalement due au métabolisme des anti-calcineurines qui utilise les cytochromes P450. Ces systèmes enzymatiques peuvent être inhibés ou activés par d'autres substances et sont donc à risque d'interactions médicamenteuses. (8) (10)

Les inhibiteurs enzymatiques peuvent être classés en différentes catégories :

- Les inhibiteurs enzymatiques **forts** tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole et voriconazole), l'érythromycine, antibiotique de la famille des macrolides, les inhibiteurs de protéase du VIH (ritonavir, nelfinavir...).

Le jus de pamplemousse est également un inhibiteur enzymatique fort. En effet, il est constitué de plusieurs composants qui provoquent cette inhibition enzymatique : des dérivés de flavonoïdes (naringénine, naringine, quercétine) et des dérivés furanocoumarines notamment le bergaptène qui inhibe de 67% le CYP3A4. (11)

- Les inhibiteurs enzymatiques plus **faibles** tels que le cotrimoxazole, d'autres antibiotiques de la famille des macrolides (josamycine et clarithromycine), des antihypertenseurs inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine, diltiazem, vérapamil) mais aussi l'oméprazole, l'amiodarone, l'éthinylestradiol et la néfazodone.
- D'autres inhibiteurs enzymatiques ont été retrouvés in-vitro comme la bromocriptine, l'ergotamine, le gestodène, la lidocaïne, la méphénytoïne, le midazolam et le tamoxifène. (8) (10)

Comme inducteur enzymatique, nous pouvons citer la rifampicine, la phénytoïne et le millepertuis qui nécessitent une augmentation de la posologie du tacrolimus ou de la ciclosporine. Le phénobarbital, la carbamazépine et les corticoïdes utilisés au long cours sont également des inducteurs enzymatiques. (8) (10)

De plus, la ciclosporine est également substrat de la P-gP et son association avec des inhibiteurs de la P-gP (azolés, inhibiteurs protéases VIH...) et inducteurs de la P-gP (rifampicine) n'est pas

recommandée. La ciclosporine est aussi inhibitrice de la Pgp, il faut donc être vigilant lors de l'association avec des médicaments métabolisés par cette glycoprotéine tels que les anti-mTOR. (10)

## **2. Inhibiteur de la prolifération lymphocytaire, les anti-MTOR :**

Il existe deux molécules anti-mTOR : l'évérolimus et le sirolimus.

### **A. Mécanisme d'action des anti-mTOR :**

L'évérolimus et le sirolimus sont des immunosuppresseurs dérivés de la rapamycine qui possèdent un mécanisme d'action différent des anti-calcineurines.

En effet, ce sont des inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire. Pour cela, ils se fixent sur la protéine intracytosolique FKBP-12 et forment un complexe qui va inhiber la protéine cytosolique mTOR (mammalian-Target Of Rapamycin). La voie mTOR est un contrôle central de la croissance cellulaire car c'est une protéine kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire permettant le passage en G1.

L'inhibition de mTOR va bloquer l'activation et la prolifération des lymphocytes T en réponse à l'IL2 et d'autres interleukines.

L'effet antiprolifératif n'est pas seulement observé au niveau des cellules hématopoïétiques mais également sur toutes les cellules. En effet, les anti-mTOR inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et la formation d'une néo-intima et donc diminuent le risque de rejet chronique du greffon. (12)

Cette famille d'immunosuppresseurs est utilisée en association avec les anti-calcineurines dans le cas d'une dysfonction chronique du greffon, d'une complication tumorale après transplantation (13) ou de switch avec les anti-calcineurines lors d'une néphrotoxicité. (14)

Les anti-MTOR ont aussi un rôle en cancérologie, puisque la protéine mTOR peut être dérégulée dans certains cancers. Les inhibiteurs de mTOR interfèrent donc avec la synthèse de protéines et de facteurs impliqués dans le cycle cellulaire permettant un blocage du cycle cellulaire et un ralentissement de la prolifération cellulaire grâce au blocage de la voie PI3K-Akt-mTOR. Cette voie est une voie de signalisation intracellulaire correspondant à une cascade

de signalisation de différentes kinases jouant un rôle central dans la régulation de la croissance, de la prolifération, de la survie et du métabolisme cellulaire. Sa dérégulation peut avoir des implications dans certaines maladies comme pour les cancers. La première kinase à être activée est la PI3K qui va activer une autre kinase, l'Akt et la deuxième kinase va activer mTOR, protéine jouant un rôle dans la régulation des protéines et de la croissance cellulaire. De plus, tout au long de cette cascade, d'autres facteurs participant à la prolifération et la croissance cellulaire sont produits.

L'évérolimus va aussi réduire la synthèse du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et donc diminuer l'angiogenèse afin de limiter la prolifération des cellules tumorales. (figure 5) Ces anticancéreux ont fait leur preuve dans le cancer du rein et le lymphome du manteau et d'autres indications sont en cours d'étude. (12) (15)

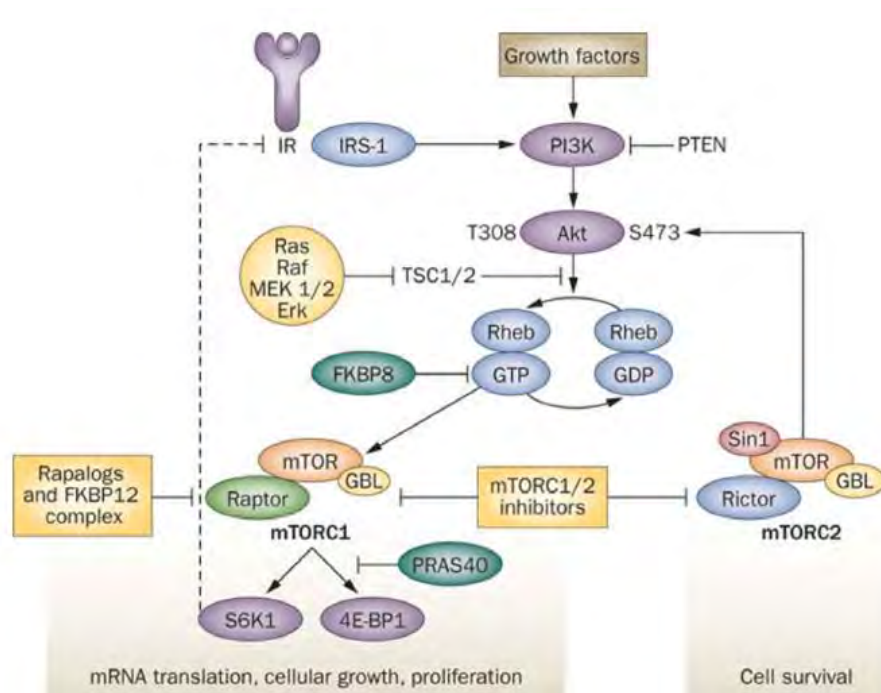


Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action des anti-mTOR (16)

## B. Évérolimus :

### a) Indications :

L'évérolimus est utilisé dans plusieurs indications. Premièrement, il est utilisé dans les transplantations rénales, cardiaques et hépatiques afin de prévenir le risque de rejet aigu (17).



Deuxièmement, il est retrouvé dans le traitement de certains cancers où la kinase mTOR peut être dérégulée notamment pour le cancer du sein avancé avec les récepteurs hormonaux positifs, certains cancers du rein avancé, certaines tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire... (12).

b) Présentation :

L'**évérolimus** est présent sous 3 spécialités :

**Certican®** :

Le Certican® est indiqué pour la prévention du rejet d'organe et il se présente soit sous la forme de comprimés dispersibles à un dosage de 0,1 mg et 0,25 mg soit sous la forme de comprimés à un dosage de 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg et 1 mg. Il est utilisé en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pour les transplantations rénales et cardiaques. Quant aux transplantations hépatiques il est plutôt utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.

La posologie initiale recommandée de Certican® pour les transplantations rénales et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour à commencer le plus rapidement possible après la transplantation. Pour les patients transplantés hépatiques, la dose de Certican® est de 1 mg deux fois par jour.

La prise de Certican® doit se faire en deux prises distinctes, à heure fixe, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion ou que le tacrolimus et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas à cause de la variabilité de l'absorption. (17)

**Afinitor®** :

L'Afinitor® est indiqué en cancérologie dans le traitement du cancer du sein, du rein et de certaines tumeurs neuroendocrines gastriques, pancréatiques et pulmonaires. Il est disponible sous la forme de comprimés à la dose de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

La dose recommandée est de 10 mg par jour et le traitement doit être arrêté s'il n'apporte plus de bénéfice clinique ou si une toxicité apparaît. La posologie peut être adaptée en cas d'effets indésirables en fonction du type et de la gravité de l'effet indésirable.

Concernant le mode de prise de l'Afinitor®, la prise doit se faire une seule fois par jour, à heure fixe et avec ou sans repas de façon constante. (18)

### **Votubia® :**

Le Votubia® est présent sous la forme de comprimés à un dosage de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Il est utilisé dans deux indications spécifiques :

- L'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) avec une dose recommandée de 10 mg.
- L'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une STB.

La dose est calculée à partir de l'estimation de la surface corporelle grâce à la formule de Dubois qui prend en compte le poids et la taille du patient. La posologie initiale est de 4,5 mg/m<sup>2</sup> puis elle est adaptée en fonction des concentrations résiduelles en évérolimus. (19)

### c) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables de l'évérolimus sont une hématotoxicité (anémie, thrombopénie...), des troubles métaboliques (hyperglycémie, hyperlipidémie), des troubles digestifs, une augmentation du risque infectieux, des éruptions cutanées, rash... Le risque d'apparition de ces effets indésirables est exposition-dépendant. (17) (20)

d) Paramètres pharmacocinétiques :

- L'évérolimus (Certican ®) : (21)

	Everolimus (Certican ®)
<b>Absorption</b>	T <sub>max</sub> : 1-2 h Biodisponibilité : 90% Influence du repas : diminution de l'exposition de 16% et la C <sub>max</sub> de 60%
<b>Distribution</b>	Volume de distribution associé à la phase terminale (V <sub>d</sub> /F) chez les transplantés rénaux : 342 ± 107 L Liaison aux protéines plasmatiques de 74%
<b>Métabolisation</b>	Métabolisation hépatique et intestinal par le CYP3A4 et le CYP3A5 et intestinal par la PgP et le CYP3A4
<b>Élimination</b>	Élimination biliaire majoritaire (80 %) Demi-vie d'élimination : 21 à 35h

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques de l'évérolimus utiles en clinique

C. Sirolimus :

a) Indications :

Le sirolimus peut être utilisé pour prévenir le risque de rejet faible à modéré lors de transplantations rénales mais cette utilisation est rare actuellement. (20)

Enfin, il est également retrouvé dans le traitement de la lymphangioliomyomatose sporadique (LAM-S). (20)

b) Présentation :

Le **sirolimus** est présent sous la spécialité Rapamune®. Il est disponible sous la forme de comprimés enrobés au dosage de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg et en solution buvable au dosage de 1 mg/ml.

Pour prévenir le risque de rejet aigu après une greffe, le sirolimus peut être utilisé en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois (traitement d'induction). Il peut être poursuivi au long cours seulement si le traitement par ciclosporine est arrêté pour limiter la néphrotoxicité de la ciclosporine potentialisée lors de l'association avec le sirolimus.

Tout d'abord, pour le traitement d'induction, la dose initiale est de 6 mg le plus rapidement possible après la transplantation suivie d'une dose de 2 mg par jour. Puis, la dose est ajustée individuellement en fonction des concentrations résiduelles en sirolimus mesurées dans le sang total. Pour le traitement d'entretien, la ciclosporine est progressivement arrêtée sur une période de 4 à 8 semaines et la dose de sirolimus est adaptée individuellement.

Dans le cadre du traitement de la LAM-S, la posologie de sirolimus est de 2 mg une fois par jour puis la dose est adaptée en fonction des concentrations résiduelles sanguines en sirolimus.

Concernant le mode de prise, le sirolimus doit être pris de façon régulière, une fois par jour, à heure fixe, soit avec, soit sans nourriture. (20)

c) Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables du sirolimus sont une hématoxicité (anémie, thrombopénie...), des troubles métaboliques (hyperglycémie, hyperlipidémie), des troubles digestifs (diarrhées, nausées, constipation), une augmentation du risque infectieux, des éruptions cutanées (œdème localisé, prurit, aphtes) ... Ces effets indésirables sont exposition-dépendant. (17) (20)

d) Paramètres pharmacocinétiques :

- Le sirolimus : (20) (22)

	Sirolimus (Rapamune ®)
<b>Absorption</b>	Tmax : 2,12 ± 0,84 heures pour la solution buvable et de 3,46 ± 2,40 heures pour la forme comprimé  Biodisponibilité : 14% pour la solution buvable et 41% pour les comprimés lors d'une administration concomitante avec la ciclosporine  Influence du repas avec une augmentation du Tmax, du Cmax et de l'AUC
<b>Distribution</b>	Volume de distribution : 12 +/- 8 L/kg  Importante liaison aux protéines plasmatiques : 92% (majoritairement l'albumine et en faible proportion à l'α1-glycoprotéine et aux lipoprotéines)
<b>Métabolisation</b>	Métabolisation hépatique et intestinal par le CYP3A4 et le CYP3A5 et intestinal par la PgP
<b>Élimination</b>	Élimination biliaire majoritaire (91,1 %) et 2,2% dans les urines  Demi-vie d'élimination : 57h

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques du sirolimus utiles en clinique

**D. Interaction des anti-mTOR avec d'autres médicaments :**

Concernant la métabolisation de l'évérolimus et du sirolimus, ils sont substrats du CYP 3A4 et de la PgP et peuvent donc interagir avec des médicaments qui induiraient ou inhiberaient ces systèmes enzymatiques.

a) Inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP :

Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques des médicaments anti-mTOR en diminuant leur métabolisme et les inhibiteurs de la PgP améliorent la biodisponibilité en réduisant l'efflux de l'évérolimus et du sirolimus des cellules intestinales.

Concernant les anti-MTOR, il n'est pas recommandé de les prendre avec un **inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la PgP** comme le kétoconazole, la clarithromycine, le ritonavir, l'érythromycine, jus de pamplemousse... Si l'association est indispensable, une surveillance étroite des concentrations résiduelles en immunosuppresseur est réalisée. Un suivi clinique rapproché du patient est également organisé afin de détecter la survenue d'effets indésirables. De même, lors de l'association d'un anti-mTOR avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 ou de la PgP (vérapamil, diltiazem, ciclosporine...), un suivi clinico-biologique rapproché est organisé. (17)

Lors de l'association du sirolimus avec la **ciclosporine** une interaction d'ordre pharmacocinétique est retrouvée. En effet, la biodisponibilité des deux immunosuppresseurs va augmenter à cause de la compétition retrouvée au niveau de la PgP. Cette compétition est maximale s'ils sont pris de façon simultanée et c'est donc pour cette raison qu'il est recommandé de maintenir un intervalle de 4h entre la prise des deux médicaments afin de minimiser l'interaction. De plus, chez des patients traités simultanément par ciclosporine et sirolimus pendant plus de 3 mois des concentrations de créatinine plus élevées et des taux de filtration glomérulaire inférieurs ont été retrouvés. Alors que chez les patients pour lesquels la ciclosporine a été arrêtée avant 3 mois, des créatinémies plus faibles, des taux de filtration glomérulaire plus élevés ainsi qu'une incidence de cancer plus faible ont été observés. C'est donc pour ces raisons qu'il faut arrêter progressivement la ciclosporine avant les trois mois lors de l'association avec le sirolimus. (23)

b) Inducteurs du CYP3A4 et de la PgP :

Les inducteurs du CYP3A4 réduisent les concentrations plasmatiques en augmentant le métabolisme, diminuant ainsi l'efficacité de l'évérolimus et du sirolimus. Les inducteurs de la PgP diminuent la biodisponibilité en augmentant l'efflux de l'évérolimus et du sirolimus des cellules intestinales.

Concernant les anti-MTOR, il n'est pas recommandé de les prendre avec un **inducteur enzymatique puissant du CYP3A4 ou de la Pgp** comme la rifampicine, la carbamazépine, le millepertuis... sauf si le bénéfice l'emporte sur le risque. Dans ces situations, un suivi rapproché des concentrations résiduelles en immunosuppresseur doit être réalisé afin de s'assurer que les concentrations restent suffisantes pour espérer une efficacité thérapeutique. Pour les **inducteurs enzymatiques modérés** du CYP3A4 (phénobarbital, efavirenz...), il est possible de les associer mais il faudra aussi réaliser une surveillance étroite. (17)

### **3. Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs :**

#### **A) Présentation et définition du STP :**

Le suivi thérapeutique pharmacologique vise à améliorer la prise en charge des patients en ajustant individuellement la dose d'un médicament

Il permet de diminuer le taux d'échec thérapeutique tout en limitant le risque d'effets indésirables .

Le STP consiste en la mesure et l'interprétation des concentrations sanguines et/ou plasmatiques des médicaments pour pouvoir ajuster leur posologie et ainsi optimiser l'efficacité thérapeutique et minimiser le risque d'effets indésirables. (24)

Pour pouvoir être éligible à un STP, un médicament doit répondre à plusieurs critères qui sont :

- Une marge thérapeutique étroite avec une dose thérapeutique efficace proche de la dose toxique
- Une variabilité inter-individuelle de la relation entre la dose administrée et la concentration sanguine
- Une faible variabilité intra-individuelle
- Une relation pharmacodynamique et pharmacocinétique bien documentée
- Une réponse pharmacologique difficilement accessible par mesure directe de l'effet clinique
- Une ou plusieurs méthodes analytiques permettant le dosage (13)

La surveillance implique l'utilisation d'indices d'exposition avec idéalement l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations de médicaments en fonction du temps entre deux administrations.

Cependant, la mise en œuvre de cette méthode en milieu hospitalier peut s'avérer difficile car elle nécessite de multiples prélèvements sanguins chez le patient. Dans ce contexte, le STP des immunosuppresseurs est basé sur des concentrations à un temps donné, le plus souvent des concentrations résiduelles mesurées juste avant une prise [Cres]. Ces concentrations sont le reflet de l'exposition globale en médicament chez le patient.

Concernant les anti-calcineurines et les anti-mTOR, qui font partie des médicaments répondant aux critères d'éligibilité du STP, l'indice de référence est l'AUC qui sera approximée par la Cres.

## **B) La ciclosporine :**

### a) L'aire sous la courbe (AUC) :

Concernant la ciclosporine, la mesure de l'AUC est l'indice d'exposition de référence. Des études ont montré que pour la ciclosporine, l'AUC des quatre premières heures suivant l'administration était corrélée à l'AUC durant l'intervalle complet entre deux prises c'est-à-dire douze heures. En effet, entre 0 et 4h c'est le moment où la variabilité des concentrations sanguines en ciclosporine est maximale. Cependant, l'estimation de l'AUC<sub>0-4</sub> n'est pas toujours facile en clinique et c'est pour cette raison que l'on mesure des C<sub>2</sub> ou Cres en pratique. (13)

### b) La concentration résiduelle Cres :

C'est un des paramètres pharmacocinétiques les plus utilisés dans le suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine. La mesure doit être réalisée juste avant la prise ce qui correspond à 12h après la dernière prise. (13)

Des études récentes ont rapporté plusieurs limites à l'utilisation de la seule concentration résiduelle avec une mauvaise valeur prédictive individuelle : faible corrélation entre la concentration résiduelle et l'exposition au médicament (AUC) mais également avec l'apparition de rejets, de néphrotoxicité... (25) Pour des raisons pratiques, le dosage de la concentration résiduelle reste très utilisé pour l'adaptation de posologie de la ciclosporine chez les transplantés.



c) La concentration à 2h (C<sub>2h</sub>) :

Un autre indicateur pour la ciclosporine est la concentration à 2h qui doit être réalisée entre 1h45min et 2h15min après la prise de ciclosporine. Cette concentration présente plusieurs avantages : une bonne corrélation avec l'AUC des quatre premières heures qui elle-même est un bon reflet de l'AUC totale. (24) En effet, la corrélation entre C<sub>2h</sub> et AUC<sub>0-4</sub> est rapportée comme étant bien meilleure ( $r^2$  compris entre 0,81 à 0,93) que celle entre C<sub>res</sub> et AUC<sub>0-4</sub> ( $r^2$  compris entre 0,03 à 0,41). De plus, la corrélation entre la C<sub>2h</sub> et le risque de rejet a été démontrée. Enfin, le suivi des C<sub>2h</sub> permet de diminuer le risque de toxicité de la ciclosporine (néphrotoxicité, hypertrophie gingivale...). (13) (26)

Dans plusieurs études réalisées après la transplantation, il a été montré que l'utilisation du marqueur C<sub>2h</sub> par rapport au C<sub>res</sub> est associée à une augmentation des doses en ciclosporine de 50% sans pour autant diminuer le risque de rejet aigu et augmenter le risque de néphrotoxicité. Une étude réalisée à distance de la transplantation a quant à elle montré une diminution des doses de ciclosporine de 20% en utilisant la C<sub>2h</sub> par rapport à la C<sub>res</sub>. En effet, même si cet indice d'exposition semble montrer une supériorité théorique mais sa supériorité clinique n'a pas été totalement prouvée. (13)

De plus, la variation en ciclosporine est rapide pendant les quatre premières heures après l'administration et c'est pour cette raison que le prélèvement doit être réalisé dans un intervalle de temps précis le rendant difficilement réalisable en milieu hospitalier. (24)

**C) Le tacrolimus :**

a) La concentration résiduelle (C<sub>res</sub>) :

L'AUC (area under the curve) correspond à l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration du médicament en fonction du temps. Ce paramètre est le marqueur d'exposition idéal mais difficile à obtenir et pour le tacrolimus une corrélation importante est retrouvée entre l'AUC et les concentrations résiduelles sur sang total à l'équilibre. (24) En effet, une relation statistiquement significative ( $p$ -value = 0,0465) a été retrouvée entre l'augmentation des concentrations résiduelles en tacrolimus et la diminution de rejet aigu. De plus, une association statistiquement significative a été observée entre l'augmentation des concentrations résiduelles de tacrolimus et la survenue de toxicités. (27) *Tsunoda & Al.* ont eux

aussi montré que la mesure des concentrations résiduelles permettait de diminuer la toxicité du traitement et le risque de rejet aigu. (28)

Cette corrélation permet d'utiliser les concentrations résiduelles comme marqueur d'exposition du tacrolimus et d'en réaliser un suivi régulier pour adapter les doses.

b) La concentration à 2h (C<sub>2h</sub>) :

La C<sub>2h</sub> n'est pas mieux corrélée à l'AUC que la C<sub>res</sub> et c'est pour cette raison que le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est donc couramment réalisé par la mesure de concentrations résiduelles. (29)

## **D) Les anti-mTOR :**

a) La concentration résiduelle (C<sub>res</sub>) :

En pratique, la concentration résiduelle reflète l'exposition en évérolimus et sirolimus (r<sup>2</sup> de 0,96 pour le sirolimus). (30) Un lien entre efficacité clinique et concentrations résiduelles en évérolimus a été démontré chez des patients transplantés rénaux et cardiaques. En revanche, la relation entre les concentrations résiduelles d'évérolimus et sa toxicité est discutable car elle n'a pas totalement été définie. (31)

Enfin, il est recommandé de maintenir la C<sub>res</sub> de l'évérolimus entre 3 et 8 ng/mL car cet intervalle de concentration permet le meilleur équilibre entre la réduction du risque de rejet aigu et du risque de toxicité pour le patient. (32)

Concernant le sirolimus, les concentrations résiduelles recommandées sont situés entre 4 et 12 ng/ml après la transplantation. Puis, pour le traitement d'entretien, les concentrations résiduelles doivent être comprises entre 12 et 20 ng/ml.

## **E) Recommandations pour le STP des immunosuppresseurs :**

Les intervalles thérapeutiques recommandés sont extrêmement variables selon les différentes recommandations. (8) (13) (24) En effet, le degré d'immunosuppression à atteindre dépend du type de transplantation, du temps après la transplantation, des traitements associés et du risque de rejet du greffon. Il est donc propre à chaque situation clinique. Nous avons décidé de ne

présenter ici que les recommandations cliniques du traitement pour les transplantés proposées par BC transplant en 2021. (33)

	Concentrations résiduelles recommandées
<b>Tacrolimus</b>	<p>Cres du tacrolimus comprises entre <b>8 et 12</b> ng/ml après transplantation et entre <b>4 et 8</b> ng/ml au long cours d'après les guidelines.</p> <p>Du fait de l'adaptabilité de l'intervalle thérapeutique à chaque situation clinique, les intervalles thérapeutiques proposés dans le RCP sont plus larges : Cres entre 5-20 ng/ml chez les transplantés hépatiques et 10-20 ng/ml chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate ; puis Cres comprises entre 5-15 ng/ml chez tous les transplantés.</p>
<b>Ciclosporine</b>	<p>Cres de la ciclosporine comprises <b>200 et 350</b> ng/ml après transplantation et entre <b>75 et 300</b> ng/ml au long cours.</p> <p>D'après le RCP, ils recommandent des Cres comprises entre 100 et 300 ng/ml.</p> <p>On peut aussi utiliser la concentration de ciclosporine à 2h (C<sub>2h</sub>) pour la transplantation de rein ou de pancréas et rein. Elle doit être de 1300 ng/ml après introduction et de 450 à 600 ng/ml après un an.</p>
<b>Everolimus</b>	Cres de l'évérolimus comprises entre <b>3 et 8</b> ng/ml.
<b>Sirolimus</b>	<p>Cres du sirolimus comprises entre <b>4 et 12</b> ng/ml s'il est pris avec l'acide mycophénolique ou le tacrolimus ou la ciclosporine et entre <b>8 et 15</b> ng/ml s'il est pris sans autre immunosuppresseur.</p> <p>Puis, entre <b>12 et 20</b> ng/ml en traitement d'entretien.</p> <p>Dans le cadre du traitement de la LAM-S, les Cres sont généralement comprises entre <b>5 et 15</b> ng/ml.</p>

Tableau 7 : Recommandations des concentrations résiduelles en immunosuppresseurs

Le tableau ci-dessous (*tableau 7*) est l'exemple des recommandations de concentrations résiduelles en tacrolimus retrouvé dans les guidelines de BC transplant.

Dans ce guide, les cibles thérapeutiques à atteindre sont séparées en fonction de l'organe greffé (foie, rein, poumon ou cœur), de l'âge du patient (adulte ou enfant) et du nombre de mois après la transplantation. (33)

Time Post-Transplant (Months)	Tacrolimus Trough Blood Concentration (ng/mL) 12 hours Post-Dose Tandem Mass Spectrometry Assay	
<b>ADULT Kidney and Kidney/Pancreas Transplants (May 2020)</b>		
Month 1	9 to 12	
Month 2 and 3	8 to 10	
Month 4, 5 and 6	6 to 8	
After 6 months	5 to 7	
<b>PEDIATRIC Kidney Transplants (Oct 2019)</b>		
Month 1	10 to 15	
Month 2 and 3	8 to 12	
Month 4, 5 and 6	6 to 10	
After Month 6	5 to 8	
<b>ADULT Liver Transplants* (May 2021)</b>		
Please contact Vancouver General Hospital Transplant Clinic if you have any questions.		
	<b>Standard Dosing</b>	<b>Low Target/Kidney Sparing</b>
Dosing	0.05 mg/kg PO BID	0.03 mg/kg PO BID with basiliximab induction
Less than 1 month	8 to 10	6 to 8
1 to 3 months	7 to 9	6
Greater than 3 months	6 to 8	4 to 6
Greater than 12 months	4 to 6	3 to 5
<b>ADULT Lung Transplants (Dec 2020)</b>		
0 to 6 months	10 to 12	
6 to 12 months	8 to 10	
Greater than 12 months	6 to 8	
*For severe AKI or temporary dialysis with hopes of renal recovery contact transplant clinic for tacrolimus target		
<b>ADULT Heart Transplants (Nov 2014)</b>		
Less than 3 months	9 to 12	
3 to 6 months	8 to 9	
6 to 12 months	6 to 8	
Greater than 12 months	4 to 8	
<b>PEDIATRIC Heart Transplants (Dec 2020)</b>		
0 to 6 months	10 to 12	
6 to 12	8 to 10	
Year 2 and 3	6 to 8	
>3 years (No rejection)	4 to 6	

Tableau 8 : Recommandations des concentrations résiduelles en tacrolimus d'après les guidelines proposées par BC transplant (33)

Le dosage des concentrations résiduelles est réalisé deux fois par semaine après la transplantation puis de façon régulière mais plus espacées dès que le patient est équilibré. Les concentrations sont surveillées après toute adaptation de la posologie, modification du traitement immunosuppresseur ou après l'introduction de principes actifs susceptibles de modifier les expositions en immunosuppresseurs comme les antifongiques azolés. (8)

Le suivi thérapeutique pharmacologique actuel est difficile à mettre en place et comporte des limites. En effet, actuellement nous estimons l'AUC grâce à la mesure de concentrations résiduelles mais nous ne mesurons pas l'AUC. Des recherches sont réalisées afin de trouver des outils pour estimer l'AUC avec des outils bayésiens ou des micro-prélèvements. (13) Concernant l'estimation de l'AUC par approche bayésienne, elle ne requiert qu'un nombre

limité de prélèvements. (24) Quant à la technique de micro-prélèvements, elle est moins invasive qu'une ponction veineuse et permet aux patients de rester à domicile. Pour cela, le patient doit être formé en amont dans la réalisation d'autoprélèvements et doit prélever du sang par effraction cutanée au bout du doigt comme pour la glycémie capillaire puis envoyer ses échantillons au laboratoire pour l'analyse. (24)

### **III. Les antifongiques azolés :**

#### a) Présentation :

Notre microbiote est composé de champignons, certains commensaux et d'autres pathogènes chez l'homme. Les champignons commensaux peuvent aussi avoir un rôle pathogène, chez les personnes immunodéprimées notamment.

Comme espèces fongiques pathogènes on peut retrouver des levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans...*), des champignons filamenteux (*Aspergillus fumigatus*) et des champignons dimorphiques.

Les traitements antifongiques peuvent être utilisés pour traiter les mycoses superficielles, les mycoses systémiques et profondes et les infections opportunistes. Ces dernières sont principalement retrouvées chez les personnes immunodéficientes ou présentant une situation favorisante (cathéter à demeure, interventions chirurgicales lourdes...). (34)

Il existe quatre classes pharmacologiques d'antifongiques : les polyènes, les azolés, les antimétabolites et les echinocandines. Parmi tous les antifongiques, les azolés sont particulièrement à l'origine d'interaction pharmacocinétique avec les immunosuppresseurs.

Les antifongiques azolés sont séparés en deux classes en fonction de leur structure chimique :

- Les **imidazolés**, historiquement les plus anciens, qui sont utilisés actuellement dans le traitement de mycoses locales (candidoses cutanées, onychomycoses, intertrigo...) à cause de leur mauvaise absorption et de leur hépatotoxicité.
- Les **triazolés**, dont l'absorption est meilleure et qui peuvent donc être utilisés par voie systémique. On différencie les triazolés de première génération (fluconazole et itraconazole) des azolés de deuxième génération (voriconazole, posaconazole et isavuconazole).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux triazolés car ils sont administrés par voie systémique et sont fréquemment retrouvés en association avec les immunosuppresseurs.

b) Indications :

Concernant les indications thérapeutiques des antifongiques triazolés, elles sont variables entre chaque molécule et dépendent du spectre activité, de la distribution de la molécule et du type de traitement (prophylactique ou curatif). (35)

	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole	Isavuconazole
Curatif	-Candidoses (sauf <i>Candida glabrata</i> et <i>Candida krusei</i> )  -Cryptococcoses	- Mycoses systémiques ou viscérales : aspergillose invasives et pulmonaire broncho-allergique, histoplasmoses...  -Candidoses orales et/ou œsophagiennes du sujet VIH +	-Aspergillose invasive (2 <sup>ème</sup> ligne)  -Mucormycoses	-Aspergillose invasive  -Infections invasives graves à <i>Candida</i>	-Aspergillose invasive  -Mucormycoses
Prophylaxie	- Candidoses invasives chez le sujet neutropénique		-Infections fongiques invasives après une greffe (cellules souches hématopoïétiques. ..)		

Tableau 9 : Principales indications des antifongiques azolés (35)

c) Mécanisme d'action :

Pour exercer leur effet, les antifongiques azolés inhibent le CYP51 fongique qui est une enzyme catalysant la déméthylation du lanostérol et permettant la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane fongique. L'accumulation des précurseurs de l'ergostérol notamment le 14-méthyl-stérols induit une altération de la membrane fongique.

Ils possèdent une action fongicide sur les champignons filamenteux sauf pour le fluconazole qui n'agit pas sur ce type de champignon et une action fongistatique sur les levures. (35)

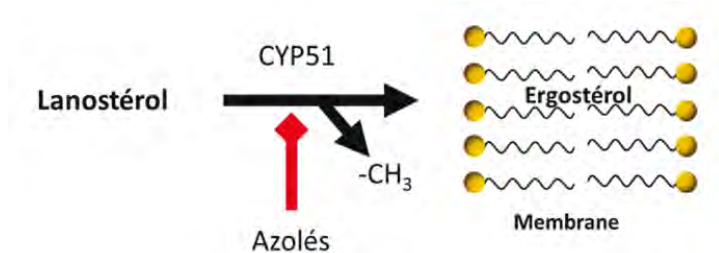


Figure 6 : Schéma du mécanisme d'action des antifongiques azolés (36)

Sur le plan moléculaire, c'est le groupement triazolé (en rouge sur la *figure 7*) qui est à l'origine de l'action. En effet, l'atome d'azote en position 4 de ce groupement se lie à l'atome de fer de l'hème qui est situé au niveau du site actif du CYP51 fongique entraînant une inhibition de manière irréversible de l'activité de ce cytochrome. (36)

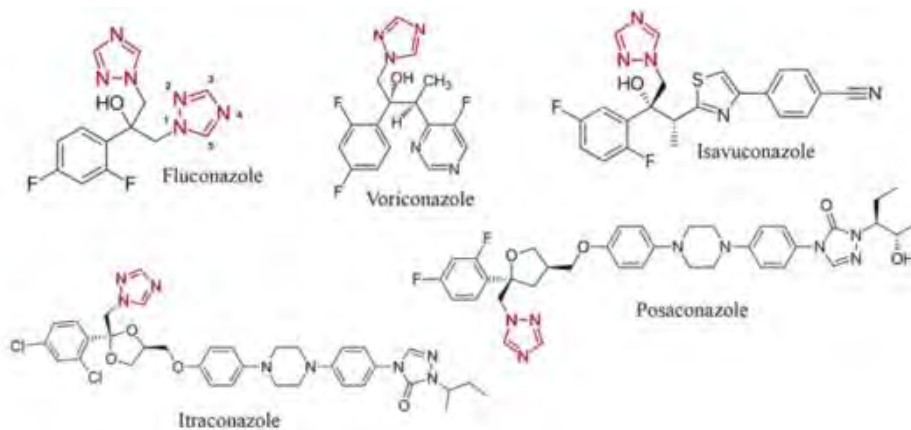


Figure 7 : Structure chimique des principaux antifongiques triazolés (36)

#### d) Interactions médicamenteuses :

- Interactions d'ordre pharmacocinétique :

Les antifongiques sont pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses. En effet, ils ne sont pas totalement spécifiques du CYP 51 fongique et peuvent entraîner une inhibition notamment de CYP450 mammifères avec une inhibition plus ou moins importante en fonction du type de cytochrome et de l'antifongique utilisé. L'inhibition des CYP450 mammifères par les azolés peut s'expliquer par une homologie structurale des centres actifs avec le CYP51 fongique. En effet, la position relative de l'hème par rapport à l'apoprotéine est d'orientation similaire pour le CYP51 et le CYP3A4. (36) (37)

Du fait de l'inhibition des CYP450, le médicament coadministré avec l'antifongique azolé voit son métabolisme diminuer se traduisant par une augmentation de l'exposition du médicament et donc un risque plus élevé d'effets indésirables. Si le médicament coadministré est une prodrogue, une diminution de son efficacité est attendue.

Concernant les immunosuppresseurs (évérolimus, sirolimus, tacrolimus et ciclosporine), ils sont majoritairement métabolisés par les cytochromes 3A4 et 3A5 et donc une augmentation de leur concentration est attendue lors d'une prise d'antifongiques azolés.

Par conséquent, il est conseillé de réduire considérablement la posologie des immunosuppresseurs et d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique rapproché lors de l'association d'antifongiques azolés et d'immunosuppresseurs. Cette approche permet d'éviter une exposition excessive afin de limiter le risque de toxicité lié au médicament. (38)

De plus, cette surveillance est réalisée du début du traitement jusqu'à 7-10 jours après l'arrêt de l'antifongique car cette interaction enzymatique peut se retrouver jusqu'à 10 jours après l'arrêt. (4)

- Interactions d'ordre pharmacodynamiques :

Les antifongiques azolés sont aussi pourvoyeurs d'interaction pharmacodynamiques. Par exemple, ils augmentent le risque d'allongement du QT et donc de torsades de pointes. Il n'est pas recommandé de les associer à d'autre médicament allongeant le QT ou si le patient présente une pathologie cardiaque.



Avant de prescrire des antifongiques azolés, il est nécessaire de réaliser un listing de tous les traitements du patient afin de savoir s'il existe un risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Si c'est le cas il faudra changer d'antifongiques ou adapter les doses en surveillant le risque de toxicité et lorsque c'est possible, effectuer un suivi des concentrations plasmatiques du médicament sujet à l'IM. (38)

e) Paramètres pharmacocinétiques de quelques antifongiques :

Bien qu'ils partagent un mécanisme d'action pharmacologique commun, ces médicaments présentent des variations dans leurs propriétés pharmacocinétiques.

	<b>Fluconazole (38)</b>	<b>Itraconazole (39)</b>
Absorption	Bonne biodisponibilité par voie orale (90%)	Bonne absorption (55%), maximale si prise après un repas pour la forme gélules alors qu'elle est augmentée de 30% si prise à jeun pour la forme buvable
Distribution	Distribution importante et aussi dans le LCR (cryptococcose neuroméningée)	Vd important (> 700 L) donc large pénétration tissulaire Forte liaison à l'albumine (99,9%)
Métabolisation	Faiblement métabolisé (11%)	Métabolisation par le CYP 3A4 en un métabolite actif : l'hydroxy-itraconazole
Élimination	Longue demi-vie : <b>30h</b> Élimination rénale (80% sous forme inchangée) (adaptation de posologie nécessaire chez les patients insuffisants rénaux)	Élimination par voie fécale (54%) et par voie urinaire (35%) Pharmacocinétique non linéaire car saturation du métabolisme hépatique donc accumulation dans le plasma après administrations répétées Demi-vie : - 17h après administration unique - <b>34 à 42h</b> après administrations répétées
Interactions	Inhibiteur du CYP3A4, 2C9 et 2C19	Inhibiteur du CYP3A4

Tableau 10 : Principaux paramètres pharmacocinétiques du fluconazole et itraconazole

	<b>Posaconazole (40)</b>	<b>Voriconazole (41)</b>
Absorption	<p>Biodisponibilité médiocre pour la suspension buvable</p> <p>Excellente biodisponibilité pour la forme comprimés gastro-résistants</p> <p>Pour la solution buvable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'administration pendant un repas riche en graisses ou avec une boisson acide (ex : Coca) augmente sa biodisponibilité</li> <li>- Les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H2 diminuent la biodisponibilité</li> </ul> <p>Pour les comprimés gastro-résistants : pas d'influence de l'alimentation</p>	<p>Biodisponibilité excellente (96%) majorée si prise à jeun</p>
Distribution	<p>Vd central : 112 L</p> <p>Forte liaison aux protéines plasmatiques (&gt; 98%) et préférentiellement à l'albumine</p>	<p>Vd moyen de 4,6 l/kg dans les tissus</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques : 58% et préférentiellement à l'albumine</p>
Métabolisation	<p>Métabolisation par glucurunoconjugaison par l'UGT1A majoritairement</p>	<p>Métabolisation saturable par les CYP 2C19 (+++), 3A4 et 3A5 -&gt; pharmacocinétique non-linéaire</p> <p><b>Polymorphisme génétique du CYP2C19 et du CYP3A5 à l'origine d'une importante variabilité inter-individuelle</b></p>
Élimination	<p>Élimination biliaire majoritaire (77%)</p> <p>Demi-vie de <b>26 à 31h</b></p>	<p>Élimination par voie urinaire majoritairement</p> <p>Demi-vie de <b>6-9h</b></p>
Interactions	<p>Inhibiteur du CYP3A4</p>	<p>Inhibiteur du CYP3A4</p>

Tableau 11 : Principaux paramètres pharmacocinétiques du posaconazole et voriconazole

	<b>Isavuconazole (42)</b>
	Prodrogue biotransformée par les estérases plasmatiques
Absorption	Biodisponibilité excellente (98 %)
Distribution	Large distribution avec un volume moyen apparent de distribution : 450 L Forte liaison aux protéines plasmatiques et préférentiellement à l'albumine (> 99%)
Métabolisation	Métabolisation par les CYP 3A4, 3A5 et les UGT
Élimination	Élimination biliaire et rénale Longue demi-vie de <b>80 à 130 h</b>
Interactions	Inhibiteur du CYP3A4

*Tableau 12 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole*

e) Puissance d'inhibition enzymatique :

La littérature et les observations cliniques indiquent que les médicaments azolés n'ont pas tous la même puissance d'inhibition des cytochromes :

- L'isavuconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP2C9.
- Le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4 et un inhibiteur puissant du CYP2C19.
- Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- Le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. C'est aussi un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP 2C19. (43)

	Fluconazole			Isavuconazole	Posaconazole		Voriconazole	Itraconazole	Kétoconazole
	100 mg	200 mg	400 mg	200 mg	300 mg	800 mg	400-800 mg	100-200 mg	200-400 mg
<b>CYP3A4</b>	73 %	79 %	85 %	56%	74 %	86%	98%	95%	98%
<b>CYP2C9</b>	48 %	54 %	65 %	9%			66%		49%
<b>CYP2C19</b>	78 %	78 %	78 %				64%		

Tableau 13 : Taux d'inhibition enzymatique en fonction de l'antifongique, de son dosage et du cytochrome (43)

L'inhibition des cytochromes par les antifongiques azolés semble être liée à l'exposition en antifongique. En effet, par exemple pour le fluconazole l'inhibition du CYP3A4 est d'autant plus importante que la dose en fluconazole est importante. (43)

#### **Constante d'inhibition (Ki) des différents antifongiques :**

L'inhibition du CYP3A4 par les antifongiques azolés suit les principes de la loi de Michaelis et Menten. La détermination de la constante d'inhibition in vitro,  $K_i$ , quantifie l'interaction entre l'inhibiteur (antifongique azolé) et l'enzyme (cytochrome) ainsi que la force inhibitrice d'un agent. Elle aide à prédire l'ampleur des interactions médicamenteuses in vivo. Le  $K_i$ , en tant que constante propre à une enzyme, reste relativement constant. La valeur du  $K_i$  présente une relation inverse avec l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme signifiant que plus le  $K_i$  est faible, plus l'inhibiteur est puissant. Parmi les inhibiteurs réversibles du CYP3A4, les antifongiques azolés sont reconnus comme étant parmi les plus puissants. (4)

Par exemple, le kétoconazole et le fluconazole sont des inhibiteurs du CYP3A4 hépatique et intestinal humain. Le kétoconazole apparaît comme un inhibiteur très puissant avec des valeurs de  $K_i$  moyennes de  $14,9 \pm 6,7$  et  $17,0 \pm 7,9$  nM pour les microsomes hépatiques et intestinaux, respectivement. En revanche, le fluconazole présente des valeurs de  $K_i$  de  $10,7 \pm 4,2$  et  $10,4 \pm 2,9$   $\mu$ M, respectivement qui sont environ 1000 fois plus élevées. Par conséquent, sur la base de ces données, il est évident que le kétoconazole présente une affinité plus forte pour le CYP3A4 et est un inhibiteur plus puissant du CYP3A4 par rapport au fluconazole. (4)

Une comparaison similaire peut également être appliquée au voriconazole. L'impact du voriconazole sur l'inhibition du CYP3A4 s'explique par une combinaison de modes d'inhibition

non compétitifs et compétitifs, avec des valeurs  $K_i$  respectives de 2,97  $\mu\text{M}$  et 0,66  $\mu\text{M}$ . Donc, le  $K_i$  du voriconazole se situe entre ceux du kétoconazole et du fluconazole.

En résumé, le kétoconazole est un inhibiteur plus puissant que le voriconazole qui, à son tour, est un inhibiteur plus puissant que le fluconazole lorsqu'il s'agit d'inhiber le CYP3A4. (44)

Néanmoins, l'utilisation de paramètres *in vitro* pour prédire les effets *in vivo* de l'administration d'inhibiteurs enzymatiques présente plusieurs limites. Tout d'abord, les études *in vitro* menées sur des préparations de microsomes hépatiques ne prennent pas en compte les contributions potentielles des enzymes extra-hépatiques. De plus, les concentrations d'inhibiteurs sur le site actif de l'enzyme *in vitro* peuvent ne pas refléter précisément les concentrations *in vivo* et les expériences *in vitro* se déroulent souvent dans des conditions qui diffèrent de l'environnement *in vivo* (absence de protéines, niveaux de pH variables).

Enfin, les métabolites de l'inhibiteur peuvent également contribuer aux effets inhibiteurs. Cela explique qu'en général, pour une concentration donnée de l'inhibiteur, l'inhibition tend à être plus puissante *in vivo* qu'*in vitro*. Ces limites soulignent les difficultés à prédire avec précision les interactions médicamenteuses *in vivo* sur la seule base des données *in vitro*. (4)

## Partie 2 : Interactions entre les antifongiques azolés et les immunosuppresseurs dans la littérature :

Comme évoqué précédemment, les antifongiques azolés inhibent l'activité des cytochromes P450 entraînant un ralentissement du métabolisme des immunosuppresseurs, ce qui se traduit par une augmentation de leur concentration sanguine. La puissance de l'interaction médicamenteuse dépend de l'antifongique, de l'immunosuppresseur, des concentrations plasmatiques en inhibiteur, de la voie utilisée (IV ou orale), du type de formulation et de la variabilité inter-individuelle. (4)

L'objectif de cette revue bibliographique est de synthétiser les résultats retrouvés dans la littérature concernant ces interactions. Nous partagerons également les recommandations de DDI predictor, un outil couramment utilisé pour ajuster les dosages en cas d'interactions médicamenteuses. Cette application a été développée par le groupe de travail Genophar basé au CHU de Lyon, en France. Cette équipe collaborative est composée de pharmaciens cliniciens, de pharmacologues, de modélisateurs, d'un biologiste et d'un informaticien. Le site web [www.ddi-predictor.org](http://www.ddi-predictor.org) a été lancé en 2013 et depuis ce jour le groupe de travail maintient et améliore constamment les données, tout en procédant à des évaluations externes. DDI predictor est présent en ligne gratuitement et caractérise les modifications pharmacocinétiques impliquant les principaux CYP lors d'une association avec un inducteur ou inhibiteur du métabolisme en tenant compte d'éventuels cirrhoses ou polymorphismes génétiques chez le patient.

L'algorithme de DDI-Predictor repose sur un modèle mathématique dont les paramètres ont été estimés exclusivement à partir d'études cliniques, sans utilisation de données in vitro. (45)

## 1) Interaction de la ciclosporine avec les antifongiques azolés :

### a) Interaction ciclosporine et fluconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Owoski & Al (47)	Canafax & Al (47)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant		50 patients dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)	21 patients ayant subi une GCSH	16 patients ayant subi une transplantation rénale
Dosage fluconazole	100 mg		400 mg par voie IV	200 mg
Concentration en ciclosporine	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>1,99 (99%)</b>		Augmentation de <b>21%</b>	Augmentation de l'AUC de <b>85%</b>
Clairance d'élimination de la ciclosporine			Diminution de 21%	Diminution de 55%
Doses en ciclosporine	Diminution d'un facteur 1,99	<u>Par voie orale</u> : diminution de <b>33%</b> des doses  <u>Par voie IV</u> : pas de changement	Pas de changement des doses car différence pas cliniquement significative	
Limites	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Niveau de preuve faible	Niveau de preuve faible	Niveau de preuve faible

Tableau 14 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le fluconazole

	Kruger & Al (47)	Manez & Al (47)	Groll & Al (48)
Type d'étude	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude de phase I
Nombre participant/ type de participant	10 patients ayant subi une GCSH	10 patients ayant subi une GCSH	Volontaires sains
Dosage fluconazole	100 mg	100 mg	200 mg 3x/j pendant 2 jours puis 200 mg 1x/j
Concentration en ciclosporine	Pas d'augmentation significative	Pas d'augmentation significative	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2-3 <b>(100-200%)</b>
Limites de l'étude	Petit échantillon	Petit échantillon	Échantillon peu représentatif

Tableau 15 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le fluconazole

Au total, sept études ont étudié l'impact du fluconazole sur le métabolisme de la ciclosporine (tableau 14 et 15).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par le fluconazole était comprise entre 21% et 200%

Les études de *Tina M. Gu & Al*, *Owoski & Al*, *Canafax & Al*, *Kruger & Al* et *Manez & Al* sont contradictoires avec DDI predictor. En effet, elles ne retrouvent pas les mêmes augmentations de l'AUC que DDI predictor.

Mais, *Groll & Al* rapportent que l'introduction de 200 mg de fluconazole double ou triple les concentrations de ciclosporine, ce qui correspond globalement aux prévisions faites par DDI predictor.

Dans l'étude publiée par *Tina M. Gu & Al*, les chercheurs n'ont pas observé ni de changement des doses en IV ni de diminution de la clairance d'élimination de la ciclosporine lors de son association avec le fluconazole. L'hypothèse possible est que l'inhibition enzymatique induite par le fluconazole se situerait uniquement au niveau des cytochromes intestinaux. Ce résultat est contradictoire avec les données concernant l'interaction entre les antifongiques et les immunosuppresseurs qui prévoient une inhibition hépatique et intestinale.

Deux études permettent de mettre en évidence une inhibition dose-dépendante du métabolisme de la ciclosporine par le fluconazole. En effet, aucune augmentation significative des concentrations en ciclosporine n'a été retrouvée lors de l'association avec du fluconazole à 100



mg par *Krunger & Al* et *Manez & Al* alors que pour du fluconazole à 200 mg *Canafax & Al* ont retrouvé une augmentation de l'AUC de la ciclosporine de 85%.

b) Interaction ciclosporine et itraconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Saad & Al (4)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Méta-analyse
Nombre participant/type de participant		Volontaires sains	
Dosage itraconazole	100-200 mg		
Concentrations en ciclosporine	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,82 (182%)	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,7 (170%)	Augmentation d'un facteur 2 (100%)
Doses en ciclosporine	Diminution d'un facteur 2,82		Diminution des doses entre 50 et 60%
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Échantillon peu représentatif	Recommandations générales mais à adapter

Tableau 16 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et l'itraconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact de l'itraconazole sur le métabolisme de la ciclosporine (tableau 16).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par l'itraconazole était comprise entre 100% et 182%. Ces trois études sont plutôt concordantes mais néanmoins, nous ne disposons que de peu d'études dont certaines avec un faible niveau de preuve.

c) Interaction ciclosporine et posaconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Sansone & Al (49)
Type d'étude	(Logiciel)	Étude rétrospective	Étude pharmacocinétique monocentrique
Nombre participant/type de participant		4 patients dans le cadre d'une GCSH	4 patients transplantés cardiaques
Dosage posaconazole	300 mg		200 mg pendant 10j
Concentrations en ciclosporine	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,01 (101%)		
Doses en ciclosporine	Diminution d'un facteur 2,01	Par voie orale : diminution de 12% des doses	Réduction de la posologie de 14 à 29% chez 3 patients
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Petit échantillon - Niveau de preuve faible	- Petit échantillon - Faible niveau de preuve

Tableau 17 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le posaconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact du posaconazole sur le métabolisme de la ciclosporine (tableau 17).

Selon DDI predictor, l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par le posaconazole est de 101%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le posaconazole sur la ciclosporine.

d) Interaction ciclosporine et voriconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Romero & Al (50)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Étude prospective, croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée par un placebo
Nombre participant/type de participant		Volontaires sains	14 transplantés rénaux avec une fonction rénale stable
Dosage voriconazole	400-800 mg		200 mg 2x/j
Concentrations en ciclosporine	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>3 (200%)</b>	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>1,7 (70%)</b>	Augmentation moyenne de l'AUC d'un facteur <b>1,7 (70%)</b>
Diminution des doses en ciclosporine	Diminution d'un facteur <b>3</b>	Diminution des doses d'un facteur <b>1,7</b>	Diminution des doses de <b>50%</b>
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Échantillon peu représentatif	Faible échantillon

Tableau 18 : Études concernant l'interaction entre la ciclosporine et le voriconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact du voriconazole sur le métabolisme de la ciclosporine (tableau 18).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par le voriconazole était comprise entre 70% et 200%. Ces travaux montrent une variabilité de l'inhibition enzymatique de l'antifongique sur la ciclosporine.

e) Interaction ciclosporine et isavuconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Groll & Al (48)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude de phase I
Nombre participant/type de participant		5 patients dans le cadre d'une GCSH	19 volontaires sains
Concentrations en ciclosporine	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>1,61 (61%)</b>		Augmentation de l'AUC de 29% (ou ratio <b>1,29</b> )
Doses en ciclosporine	Diminution d'un facteur <b>1,61</b>	<u>Par voie orale</u> : diminution de <b>31%</b> des doses  <u>Par voie IV</u> : augmentation de <b>45%</b> des doses	
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Petit échantillon - Par voie IV : biais	- Faible échantillon - Échantillon peu représentatif

Tableau 19 : Études concernant la ciclosporine et l'isavuconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact de l'isavuconazole sur le métabolisme de la ciclosporine (tableau 19).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme de la ciclosporine par l'isavuconazole était comprise entre 29% et 61%. Ces travaux montrent une inhibition enzymatique de l'antifongique sur la ciclosporine relativement similaire.

Dans le travail de *Tina M. Gu & Al*, les auteurs ont retrouvé une augmentation de 45% des doses en ciclosporine lors de l'ajout de fluconazole par voie intraveineuse. Ce résultat n'est pas correct car l'isavuconazole est un inhibiteur enzymatique hépatique et intestinal donc une diminution des doses de ciclosporine est attendue.

## 2. Interaction du tacrolimus avec les antifongiques azolés :

### a) Interaction tacrolimus et fluconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Shuqiao Cheng & Al. (51)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant		50 patients dans le cadre d'une GCSH	109 transplantés rénaux
Dosage fluconazole	100 mg		
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,98 <b>(198%)</b>		Augmentation de <b>25%</b>
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur <b>2,98</b>	<u>Par voie orale</u> : diminution de <b>33%</b> des doses <u>Par voie IV</u> : diminution de <b>10%</b> des doses	Diminution de 34% (facteur 1,52)
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Faible niveau de preuve	Faible niveau de preuve

Tableau 20 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le fluconazole

	Owoski & Al (47)	Peksa & Al. (52)	Gaïes & Al. (53)
Type d'étude	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant	21 patients ayant subi une GCSH	21 patients ayant subi une GCSH traités simultanément par tacrolimus et sirolimus	1 patient ayant subi une transplantation rénale
Dosage fluconazole	400 mg par voie IV		100 mg et 200 mg VO
Concentration en tacrolimus	Augmentation de <b>16%</b>		Fluconazole à 100 mg : augmentation d'un facteur entre <b>1,3-2 (30-100%)</b>  Fluconazole à 200 mg : augmentation d'un facteur entre <b>1,7 (70%)</b>
Clairance d'élimination du tacrolimus	Diminution de 16%		
Doses en tacrolimus	Pas de changement des doses car augmentation non significative	<u>Par voie IV</u> : 0,01 mg/kg/j soit diminution d'un facteur <b>2</b>  <u>Par voie orale</u> : 0,038 mg/kg/j	
Limites de l'étude	- Petit échantillon - Faible niveau de preuve	- Petit échantillon - Faible niveau de preuve - Par voie orale : recommandation d'une posologie unique mais variabilité inter-individuelle - Interaction entre le sirolimus et le tacrolimus	- Échantillon très faible - Faible niveau de preuve

Tableau 21 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le fluconazole

Au total, six études ont étudié l'impact du fluconazole sur le métabolisme du tacrolimus (tableau 20 et 21).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le fluconazole était comprise entre 16% et 198%. Ces travaux soulignent la très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le fluconazole sur le tacrolimus.

Dans le travail de *Tina M. Gu & Al*, les chercheurs obtiennent une diminution des doses de tacrolimus plus importante par voie orale que par voie intraveineuse suggérant une inhibition hépatique et extra-hépatique. De plus, dans l'étude d'*Owoski & Al*, une légère augmentation de

la concentration en tacrolimus est retrouvée lors de l'ajout de fluconazole 400 mg par voie intraveineuse suggérant que l'inhibition enzymatique n'est pas seulement hépatique mais aussi extra-hépatique.

Dans la publication de *Gaies & Al*, les auteurs retrouvent une inhibition enzymatique quasiment similaire avec le fluconazole à 100 mg et à 200 mg. Ce résultat est contradictoire avec les données de la littérature qui observent une inhibition enzymatique dépendante de l'exposition en antifongiques.

b) Interaction tacrolimus et itraconazole :

Les données concernant l'interaction entre l'itraconazole et le tacrolimus sont limitées à des études rétrospectives et des rapports de cas.

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Saad & Al (4)	Billaud & Al (54)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Méta-analyse	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant		Volontaires sains		1 patient transplanté rénal
Dosage itraconazole	100-200 mg			100 mg 2 fois/j ou 600 mg 2 fois/j
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 7,38 <b>(638%)</b>	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>5,6</b> <b>(460%)</b>		Pour 1200 mg/j : augmentation des concentrations d'un facteur <b>5</b> <b>(400%)</b>
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur <b>7,38</b>		Diminution de <b>50 à 60%</b>	Pour 200 mg/j : diminution des doses de <b>50 %</b> et l'inhibition a perduré 7 jours après l'arrêt de l'antifongique (longue T1/2h de l'itraconazole)
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Échantillon peu représentatif	A adapter en fonction de chaque patient, manque de données	- Faible échantillon - Faible preuve scientifique

Tableau 22 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et l'itraconazole

Au total, quatre études ont étudié l'impact de l'itraconazole sur le métabolisme du tacrolimus (tableau 22).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par l'itraconazole était comprise entre 400 et 638%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique de l'antifongique sur le tacrolimus.

Dans la publication de *Billaud & Al*, les auteurs retrouvent une inhibition enzymatique plus élevées avec l'itraconazole à 1200 mg par rapport à l'itraconazole à 200 mg. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui observent une inhibition enzymatique dépendante de l'exposition en antifongiques.

c) Interaction tacrolimus et posaconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Peksa & Al. (52)	Groll & Al (48)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude de phase I
Nombre participant/ type de participant		50 patients dans le cadre d'une GCSH	4 patients ayant subi une GCSH traités simultanément par tacrolimus et sirolimus	Volontaires sains
Dosage posaconazole	300 mg			
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 3,6 (260%)			Augmentation de l'AUC d'un facteur 3,6 (260%)
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur 3,06	<u>Par voie orale</u> : diminution de 52%  <u>Par voie IV</u> : diminution de 54%	<u>Par voie IV</u> : 0,01 mg/kg/j soit diminution d'un facteur 2 (100%)  <u>Par voie orale</u> : 0,038 mg/kg/j	
Limites de l'étude	Paramètres estimés à partir d'études cliniques		- Petit échantillon - Par voie orale : recommandation d'une posologie unique mais variabilité inter-individuelle - Interaction sirolimus et tacrolimus	- Échantillon peu représentatif

Tableau 23 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le posaconazole



	Berge & Al (55)	FDA (56)	Sansone & Al (49)
Type d'étude	Étude cas témoins rétrospective		Étude pharmacocinétique monocentrique ouverte
Nombre participant/ type de participant	<u>Cas</u> : 12 patients transplantés hépatiques avec une fibrose kystique et présentant une infection à <i>Aspergillus</i>  <u>Témoins</u> : patients atteints de fibrose kystique qui n'ont pas reçu de coprescription d'azolés	Volontaires sains et patients	36 volontaires adultes
Dosage posaconazole	800 mg	400 mg en suspension orale	400 mg 2x/j pendant 8 j par VO
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 4 ( <b>300%</b> )	Augmentation de l'AUC de 358%	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>4,5 (350%)</b>
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur <b>4</b>	Diminution des doses initiales <b>d'1/3</b>	
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Non connaissance du nombre de participants - Échantillon peu représentatif	Échantillon peu représentatif

Tableau 24 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le posaconazole

Au total, sept études ont étudié l'impact du posaconazole sur le métabolisme du tacrolimus (tableau 23 et 24).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le posaconazole était comprise entre 260% et 358%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le posaconazole sur le tacrolimus.

Dans le travail de *Tina M. Gu & Al*, les chercheurs obtiennent une diminution des doses de tacrolimus quasiment similaire par voie orale et par voie intraveineuse suggérant que l'inhibition enzymatique est seulement hépatique. Ce résultat est contradictoire avec les données concernant l'interaction entre les antifongiques et les immunosuppresseurs qui prévoient une inhibition hépatique et intestinale.

Dans les publications de *Sansone & Al* et *Berge & Al*, les auteurs retrouvent une inhibition enzymatique plus élevée avec le posaconazole à 800 mg par rapport à DDI utilise du posaconazole à 300 mg. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui observent une inhibition enzymatique dépendante de l'exposition en antifongiques.

d) Interaction tacrolimus et voriconazole :

Le voriconazole est métabolisé principalement par le CYP2C19 et ce cytochrome présente un polymorphisme génétique.

Il existe quatre classes de métaboliseurs du CYP2C19 :

- Les métaboliseurs lents (15 à 20% des asiatiques et 3 à 5% de la population blanche et noire) : génotypes \*2/\*2, \*2/\*3 et \*3/\*3
- Les métaboliseurs intermédiaires : génotypes \*1/\*2 et \*1/\*3
- Les métaboliseurs rapides : génotype \*1/\*1, \*1/\*17
- Les métaboliseurs ultra-rapides : génotype \*17/\*17

Plusieurs études ont montré que lors d'une association entre le tacrolimus et le voriconazole, la concentration plasmatique en tacrolimus dépendait du génotypage du CYP2C19. Donc, pour connaître l'ampleur de cette interaction et le risque d'effets indésirables encouru il sera nécessaire de tenir en compte le génotypage du patient. (57) (58)

Certaines études montrent aussi un polymorphisme du CYP3A5 et son influence sur la concentration de tacrolimus lors de l'association avec le voriconazole. (59) (58)

Il existe trois classes de métaboliseurs du CYP3A5 :

- Les métaboliseurs lents (ML) : génotype \*3/\*3
- Les métaboliseurs intermédiaires (MI) : génotype \*1/\*3
- Les métaboliseurs rapides (MR) : génotype \*1/\*1

L'impact du génotype du CYP2C19 et CYP3A5 est aussi valable lors de l'association du voriconazole avec un autre immunosuppresseur comme la ciclosporine.

	DDI predictor (43)	Cheng & Al. (51)	Peksa & Al. (52)	Gaïes & Al. (53)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant		109 transplantés rénaux	3 patients ayant subi une GCSH traités simultanément par sirolimus et tacrolimus	1 patient ayant subi une transplantation rénale
Dosage voriconazole	400-800 mg			400 mg
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 9,24 (824%)	Augmentation de 87%		Augmentation d'un facteur 2,45 (145%)
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur 9,24	Diminution de 64% (facteur 2,79)	Par voie IV : 0,005 mg/kg/j soit diminution d'un facteur 4  Par voie orale : 0,018 mg/kg/j	
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Pas de génotypage	- Petit échantillon - Interaction entre sirolimus et tacrolimus - Pas de génotypage - Dosage unique par voie orale mais variabilité inter-individuelle	- Échantillon très faible - Manque de fiabilité - Pas de génotypage

Tableau 25 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le voriconazole

Le rapport concentration sanguine/dose de tacrolimus (C/D) est un marqueur utilisé pour prédire le taux de métabolisme du tacrolimus. Ce rapport a été déterminé pour chaque patient pendant la coadministration de voriconazole et tacrolimus par rapport aux périodes de tacrolimus seul.

	Groll & Al (48)	Imamura & Al (57)	Zhao & Al (58)
Type d'étude	Étude de phase I	Étude prospective	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant	19 volontaires sains	18 volontaires sains avec 6 volontaires sains de chaque génotype CYP 2C19 : - 6 ML - 6 MI - 6 MR	Pour le CYP3A5 : <b>91</b> transplantés rénaux : - 33 ML - 46 MI - 6 MR  Pour le CYP2C19 : 91 transplantés rénaux : - 4 ML - 52 MI
Dosage voriconazole		200 mg 2x/j	
Concentration en tacrolimus AUC (ng · h/mL) C/D (ng mL <sup>-1</sup> /mg)	Augmentation AUC facteur <b>3</b> <b>(200%)</b>	<u>MR</u> : Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>4,4 (340%)</b>  <u>MI</u> : Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>5 (400%)</b>  <u>ML</u> : Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>6 (500%)</b>	Augmentation du rapport C/D d'un facteur <b>5</b>  <u>CYP3A5</u> : - MR : C/D de 1,88 - MI : C/D de 1,8 - ML : C/D de 5,18  -> Concentration <b>5 x</b> plus élevée pour les métaboliseurs lents du CYP3A5  <u>CYP2C19</u> : Les génotypes <b>*2/*2</b> et <b>*2/*3</b> : augmentation des concentrations avec un C/D de 22,6 et 7,25 respectivement contre 2,2 pour les métaboliseurs rapides
Doses en tacrolimus			Diminution facteur <b>5</b> <b>(400%)</b>
Limites de l'étude	- Échantillon peu représentatif - Pas de génotypage	Petit échantillon	Pas de patient porteur du génotype <b>*3/*3</b> pour le CYP2C19

Tableau 26 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et le voriconazole

Au total, sept études ont étudié l'impact du voriconazole sur le métabolisme du tacrolimus (tableau 25 et 26).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le voriconazole était comprise entre 87% et 824%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le voriconazole sur le tacrolimus. Cette différence pourrait s'expliquer notamment par le polymorphisme des cytochromes 2C19 et 3A5 mais même entre les études d'*Imamura & Al* et *Zhao & Al* des différences d'inhibition enzymatique sont retrouvées pour le même génotype.

e) Interaction tacrolimus et isavuconazole :

	DDI predictor (43)	Tina M. Gu & Al (46)	Groll & Al (48)	Monforte & Al (60)
Type d'étude	Logiciel	Étude rétrospective	Étude de phase I	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant		14 patients dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)	19 volontaires sains	47 patients transplantés (poumons, foie ou rein)
Dosage isavuconazole	200 mg		200 mg	
Concentration en tacrolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,04 (104%)		Augmentation de l'AUC de 125% ou facteur 2,2 (120%)	
Doses en tacrolimus	Diminution d'un facteur 2,04	<u>Par voie orale</u> : augmentation de 60% des doses  <u>Par voie IV</u> : diminution de 22% des doses		Diminution moyenne de 30% chez 40 des transplantés dans les 14j après initiation de l'isavuconazole
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Faible échantillon - Biais par VO	- Échantillon peu représentatif	7 patients n'ont pas terminé l'étude

Tableau 27 : Études concernant l'interaction entre le tacrolimus et l'isavuconazole

Au total, quatre études ont étudié l'impact de l'isavuconazole sur le métabolisme du tacrolimus (tableau 27).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le posaconazole était comprise entre 104 et 120%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par l'isavuconazole sur le tacrolimus.

L'étude de *Tina M. Gu & Al* manque de fiabilité, en effet, les auteurs ont observé une augmentation des doses de tacrolimus après ajout d'isavuconazole par voie orale ce qui est impossible d'un point pharmacocinétique.

### 3. Interaction de l'évérolimus avec les antifongiques azolés :

Pour l'évérolimus, très peu d'études ont été réalisées et donc il y a très peu de données dans la littérature ou alors ce ne sont que des cas cliniques qui manquent de fiabilité.

#### a) Interaction évérolimus et fluconazole :

	DDI predictor (43)	Federico Pea & Al (61)
Type d'étude	Logiciel	Case report
Nombre participant/ type de participant		1 patient de 65 ans transplanté hépatique et présentant un <i>aspergillus</i>
Dosage fluconazole	100 mg	100 mg
Concentration en évérolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 3,26 ( <b>226%</b> )	
Doses en évérolimus	Diminution d'un facteur <b>3,26</b>	Diminution d'un : - Facteur <b>1,33</b> (25%) si la dose départ était de 1 mg 2 fois par jour - Facteur <b>2</b> pour une dose départ de 1,5 mg 2x/j  L'administration de 0,75 mg 2x/j permettrait d'avoir une Cres de 5 ng/ml
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Échantillon très faible - Faible niveau de preuve - Variabilité inter-individuelle

Tableau 28 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le fluconazole

Au total, deux études ont étudié l'impact du fluconazole sur le métabolisme de l'évérolimus (tableau 28).

Selon DDI predictor, l'inhibition du métabolisme de l'évérolimus par le fluconazole était de 226%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le fluconazole sur l'évérolimus.

Dans leur étude *Federico Pea & Al*, concluent à une dose d'évérolimus (0,75 mg 2 fois par jour) valable pour tous les patients lors de l'association de l'évérolimus avec le fluconazole. Cette conclusion est étonnante du fait de la variabilité inter-individuelle concernant cette interaction médicamenteuse.

b) Interaction évérolimus et itraconazole :

Concernant l'interaction entre l'évérolimus et l'itraconazole, il y a peu d'articles qui documentent cette interaction. Seul DDI predictor recommande une diminution des doses en évérolimus d'un facteur **10,26** lors de l'association de l'évérolimus avec l'itraconazole à 100-200 mg. Cela nous fait poser la question de la fiabilité du logiciel DDI predictor et quelles publications sont utilisées pour proposer des recommandations.

c) Interaction évérolimus et posaconazole :

	DDI predictor (43)	Billaud & Al (62)
Type d'étude	Logiciel	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant		1 patient de 54 ans transplanté rénal
Dosage posaconazole	300 mg	
Concentrations en évérolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>3,37 (237%)</b>	
Doses en évérolimus	Diminution d'un facteur <b>3,37</b>	Diminution d'un facteur <b>3,8</b>
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Faible échantillon - Faible niveau de preuve - Variabilité inter-individuelle

Tableau 29 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le posaconazole

Au total, deux études ont étudié l'impact du posaconazole sur le métabolisme de l'évérolimus (tableau 29).

Selon DDI predictor, l'inhibition du métabolisme de l'évérolimus par posaconazole était de 237%.

L'adaptation des doses d'évérolimus réalisées par DDI predictor et *Billaud & Al* sont quasiment similaires mais il manque de données pour pouvoir conclure sur cette adaptation.

d) Interaction évérolimus et voriconazole :

	DDI predictor (43)	Federico Pea & Al (61)	Billaud & Al (62)
Type d'étude	Logiciel	Cas clinique	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant		1 patient de 65 ans transplanté hépatique	1 patient de 54 ans transplanté rénal
Dosage voriconazole	400-800 mg	400 mg 2x/j pendant un jour puis 200 mg 2x/j	
Concentration en évérolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 14,49 <b>(1349%)</b>		Augmentation d'un facteur <b>7,5 (650%)</b>
Doses en évérolimus	Diminution d'un facteur <b>14,49</b>	D'après les auteurs : 0,25 mg deux fois par jour  Soit une diminution d'un : - Facteur <b>4</b> si la dose départ était de 1 mg 2 fois par jour - Facteur <b>6</b> pour une dose départ de 1,5 mg 2x/j  0,25 mg une fois par jour a donné des Cres trop basses et en dehors de l'intervalle des concentrations résiduelles	Diminution d'un facteur <b>7,5</b>
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Faible échantillon - Adaptation à vérifier car seulement une estimation - Variabilité inter individuelle	- Faible échantillon - Variabilité inter-individuelle

Tableau 30 : Études concernant l'interaction entre l'évérolimus et le voriconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact du voriconazole sur le métabolisme de l'évérolimus (tableau 30).



Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme de l'évérolimus par le voriconazole était comprise entre 650% et 1349%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le voriconazole sur l'évérolimus.

De plus, dans l'étude de *Federico Pea & Al*, les auteurs recommandent une posologie unique d'évérolimus à 0,25 mg deux fois par jour. Mais, cette recommandation n'a pas été vérifiée et ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle.

e) Interaction évérolimus et isavuconazole :

Concernant l'interaction entre l'évérolimus et l'isavuconazole, nous n'avons pas identifié d'article qui documente cette interaction. Seul DDI predictor recommande une diminution des doses en évérolimus d'un facteur **2,14** lors de l'association de l'évérolimus avec l'isavuconazole à 200 mg. Comme pour l'itraconazole et l'évérolimus, la question de la fiabilité de DDI predictor se pose ici aussi.

#### 4. Interaction du sirolimus avec les antifongiques azolés :

a) Interaction sirolimus et fluconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Peksa & Al (52)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant		Volontaires sains	21 patients qui ont subis une GCSH et traités simultanément par sirolimus et tacrolimus
Dosage fluconazole	100 mg		400 mg
Concentration en sirolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,59 (159%)	Augmentation d'un facteur 3- 4,7 (200-370%)	
Doses en sirolimus	Diminution d'un facteur <b>2,59</b>		D'après les auteurs : 1,7 mg par jour de sirolimus -> diminution d'un facteur <b>2,35</b>
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Faible représentativité de l'échantillon	- Faible échantillon - Interaction entre sirolimus et tacrolimus - Doses estimées mais pas testées -> variabilité inter-individuelle

Tableau 31 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le fluconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact du fluconazole sur le métabolisme du sirolimus (tableau 31).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du sirolimus par le fluconazole était comprise entre 159% et 370%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le fluconazole sur le sirolimus.

Dans l'étude de *Federico Pea & Al*, les auteurs recommandent une posologie unique de sirolimus à 1,7 mg par jour lors de l'association avec du fluconazole. Mais, cette recommandation n'a pas été vérifiée et ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle.

b) Interaction sirolimus et itraconazole :

Il existe très peu d'études dans la littérature concernant cette association.

	DDI predictor (43)	Kuypers & Al (63)
Type d'étude	Logiciel	Cas clinique
Nombre participant/ type de participant		1 patient de 54 ans transplanté rénal
Dosage itraconazole	100-200 mg	Dose initiale de 600 mg par jour puis 400 mg par jour
Concentration en sirolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 4,95 ( <b>395%</b> )	Augmentation des concentrations de 9,6 ng/ml à 82,5 ng/ml soit d'un facteur <b>8,59 (759%)</b>
Doses en sirolimus	Diminution d'un facteur <b>4,95</b>	Arrêt du traitement par itraconazole
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	- Faible échantillon - Variabilité inter-individuelle

Tableau 32 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et l'itraconazole

Au total, deux études ont étudié l'impact de l'itraconazole sur le métabolisme du sirolimus (tableau 32).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du sirolimus par l'itraconazole était comprise entre 395% et 759%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par l'itraconazole sur le sirolimus.

Mais, il n'est pas possible de conclure car nous ne disposons que de peu d'études dont certaines avec un faible niveau de preuve.

c) Interaction sirolimus et posaconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Peksa & Al (52)	FDA (56)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Étude rétrospective	
Nombre participant/ type de participant		Volontaires sains	4 patients qui ont subis une GCSH	Volontaires sains et patients
Dosage posaconzole	300 mg		600 mg	400 mg en suspension orale
Concentration en sirolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 2,64 <b>(164%)</b>	Augmentation d'un facteur <b>7,9</b> <b>(890%)</b>		Augmentation d'un facteur <b>9</b> <b>(800%)</b>
Doses en sirolimus	Diminution d'un facteur <b>2,64</b>		Dose : 1,3 mg/j de sirolimus -> diminution d'un facteur <b>3,08</b>	
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Faible représentativité de l'échantillon	- Faible échantillon - Interaction entre le sirolimus et le posaconazole - Doses estimées mais pas testées -> variabilité inter- individuelle	

Tableau 33 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le posaconazole

Au total, quatre études ont étudié l'impact du posaconazole sur le métabolisme du sirolimus (tableau 33).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du sirolimus par le posaconazole était comprise entre 164% et 890%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le posaconazole sur le sirolimus.

Dans l'étude de *Federico Pea & Al*, les auteurs recommandent une posologie unique de sirolimus à 1,3 mg par jour lors de l'association avec du posaconazole. Mais, cette recommandation n'a pas été vérifiée et ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle.

d) Interaction sirolimus et voriconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Peksa & Al (52)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Étude rétrospective
Nombre participant/ type de participant		Volontaires sains	3 patients ayant subi une GCSH traités simultanément par tacrolimus et sirolimus
Dosage voriconazole	400-800 mg		400 mg
Concentration en sirolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur 5,66 <b>(466%)</b>	Augmentation d'un facteur <b>11 (1000%)</b>	
Doses en sirolimus	Diminution d'un facteur <b>5,66</b>		Dose : 1,2 mg/j de sirolimus -> diminution d'un facteur <b>3,33</b>
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Faible représentativité de l'échantillon	- Faible échantillon - Interaction sirolimus et tacrolimus - Doses estimées mais pas testées -> variabilité inter-individuelle

Tableau 34 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et le voriconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact du voriconazole sur le métabolisme du sirolimus (tableau 34).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du sirolimus par le voriconazole était comprise entre 466% et 1000%. Ces travaux montrent une très grande variabilité de l'inhibition enzymatique par le voriconazole sur le sirolimus.

Dans l'étude de *Federico Pea & Al*, les auteurs recommandent une posologie unique de sirolimus à 1,2 mg par jour lors de l'association avec du voriconazole. Mais, cette recommandation n'a pas été vérifiée et ne tient pas compte de la variabilité inter-individuelle.

e) Interaction sirolimus et isavuconazole :

	DDI predictor (43)	Groll & Al (48)	Kieu & Al (64)
Type d'étude	Logiciel	Étude de phase I	Étude rétrospective, monocentrique et à un seul bras
Nombre participant/ type de participant		21 volontaires sains	14 patients ayant subi une GCSH et reçu un traitement concomitant par isavuconazole et sirolimus pendant au moins 10 jours
Dosage isavuconazole	200 mg	200 mg	
Concentration en sirolimus	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>1,89 (89%)</b>	Augmentation de l'AUC d'un facteur <b>1,77 (77%)</b>	Augmentation du rapport C/D par un facteur <b>1,56 (56%)</b> à la 2 <sup>ème</sup> semaine puis après les changements ne sont pas statistiquement significatifs
Doses en sirolimus	Diminution d'un facteur <b>1,89</b>		
Limites de l'étude	Paramètres estimés exclusivement à partir d'études cliniques	Faible représentativité de l'échantillon	Faible échantillon

Tableau 35 : Études concernant l'interaction entre le sirolimus et l'isavuconazole

Au total, trois études ont étudié l'impact de l'isavuconazole sur le métabolisme du sirolimus (tableau 35).

Selon les différentes études analysées, l'inhibition du métabolisme du sirolimus par l'isavuconazole était comprise entre 56% et 89%. Ces travaux montrent une petite variabilité de l'inhibition enzymatique par l'isavuconazole sur le sirolimus.

Dans l'étude de Kieu & Al, la dose de charge ou la longue demi-vie de l'isavuconazole pourrait expliquer que les changements du rapport C/D ne sont pas statistiquement significatifs à partir de la deuxième semaine.

Toutes ces études bibliographiques nous montrent une très grande variabilité des résultats ainsi qu'un manque de données concernant les interactions entre certains immunosuppresseurs et antifongiques, particulièrement pour l'itraconazole. En effet, les études retrouvées sont souvent peu fiables avec un niveau de preuve relativement faible : série de cas, pas de population témoins, petit échantillon. Tous ces éléments provoquent des difficultés dans l'adaptation des doses lors de l'association d'un immunosuppresseur avec un inhibiteur enzymatique en pratique hospitalière.

Le recueil et l'analyse de ces différents travaux scientifiques a permis de montrer que la puissance de l'interaction peut être plus élevée lorsque l'antifongique est administré par voie orale par rapport à la voie intraveineuse. En effet, par voie orale, l'inhibition touche non seulement le CYP3A4 hépatique mais aussi le CYP3A4 intestinal. Mais, certaines études présentées ci-dessus ne sont pas en accord avec cette affirmation. (61)

De plus, l'inhibition enzymatique semble dépendre de la dose en antifongique avec une inhibition d'autant plus importante que la concentration en antifongique est importante. Mais, certaines études sont contradictoires sur ce point.

Les adaptations de posologie proposées par DDI predictor n'ont pas été systématiquement retrouvées dans notre étude bibliographique. De plus, nous avons rencontré des difficultés à identifier les sources utilisées par DDI predictor pour proposer ces adaptations de posologie (nombre de publications, types d'études, nombre de patients inclus dans les études...).

## Partie 3 : Case report : évaluation des pratiques chez six patients du CHU de Toulouse sous traitement par tacrolimus +/- évérolimus associé avec un antifongique azolé

### **I. Introduction :**

La transplantation pulmonaire, pratiquée pour la première fois en France en 1987, est devenue un choix thérapeutique dans la prise en charge de certaines maladies respiratoires en **phase terminale**. Bien qu'elle puisse présenter un risque plus élevé de complications par rapport aux types de transplantations d'organes solides, les résultats à court et à long terme s'améliorent continuellement. (65)

Actuellement, selon les données du registre de *l'International Society for Heart and Lung Transplant*, les indications les plus courantes pour les transplantations pulmonaires sont :

- Les bronchopneumopathies obstructives (35%)
- La fibrose et les pathologies interstitielles (32%)
- La mucoviscidose (15 %)
- La bronchectasie (3 %)
- L'hypertension pulmonaire idiopathique (3%)
- La sarcoïdose (2,5 %)
- Les maladies kystiques (1 %) (66)

Les critères d'éligibilité à la transplantation pulmonaire sont adaptés en fonction de la pathologie pulmonaire. Le candidat idéal à la transplantation pulmonaire présente une insuffisance respiratoire terminale et isolée résultant d'une pathologie ayant une indication à la transplantation pulmonaire. De plus, ce patient ne doit pas avoir d'antécédents médicaux significatifs ni de comorbidités et doit présenter un état psychologique stable et disposer d'un soutien familial. (65)

Le traitement post-transplantation est lourd et implique l'association de plusieurs immunosuppresseurs avec un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), un antimétabolite des bases puriques (l'azathioprine ou le mycophénolate) et une corticothérapie.

Lors du suivi des patients en post-transplantation, il est important de surveiller l'apparition de complications liées au traitement avec principalement la néphrotoxicité et la neurotoxicité liées aux anticalcineurines et la toxicité hématologique liée aux antimétabolites.

De plus, le protocole de traitement comprend aussi une prophylaxie antiinfectieuse avec le cotrimoxazole en prévention notamment d'une pneumocystose. Enfin, un patient transplanté peut développer une infection fongique nécessitant un traitement par antifongique qui présente des interactions pharmacocinétiques avec les médicaments immunosuppresseurs. (67)

## **II. Matériels et méthodes :**

Dans cette étude d'analyse de cas, nous avons inclus 6 patients (5 hommes et 1 femme), transplantés pulmonaires du CHU de Toulouse, dont l'âge variait de 52 à 74 ans. Tous ces patients recevaient du tacrolimus et deux d'entre eux prenaient également de l'évérolimus.

Le critère d'inclusion dans cette étude de cas était l'initiation, la modification ou l'arrêt d'un antifongique azolé chez un patient sous immunosuppresseur pour lequel un avis de pharmacocinétique était requis. Entre le 12 mars 2021 et le 17 mai 2023, le service clinique de Pneumologie de Toulouse a sollicité l'avis du laboratoire de Pharmacologie de Toulouse concernant l'ajustement des immunosuppresseurs en réponse à l'utilisation d'antifongiques azolés chez ces 6 patients.

Sur les 6 patients :

- 2 introductions de posaconazole
- 1 arrêt de voriconazole
- 1 introduction de fluconazole
- 1 introduction d'isavuconazole
- 1 changement d'antifongique : du posaconazole au voriconazole

L'objectif de cette étude est d'évaluer les adaptations faites pour ces patients et de déterminer si les recommandations étaient adaptées en s'assurant que les patients n'ont pas subi de surdosage, sous dosage, rejet du greffon ou d'effets indésirables imputables aux immunosuppresseurs.



Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé deux logiciels du CHU de Toulouse : MOLIS, logiciel de laboratoire dans lequel toutes les données biologiques des patients sont stockées (concentrations résiduelles de tacrolimus, fonction rénale, fonction hépatique et albuminémie) et ORBIS, logiciel clinique, dans lequel les comptes rendus d'hospitalisation sont conservés.

### **III. Résultats :**

Nous avons choisi d'analyser la prise en charge de chaque patient avant de faire une synthèse globale.

#### **1. Cas numéro 1 : tacrolimus et posaconazole :**

Le premier patient inclus est Mr L, 66 ans, transplanté bipulmonaires en janvier 2016. Il est traité par tacrolimus et les concentrations cibles recommandées pour Mr L sont comprises entre **6 et 8 ng/mL** pour le tacrolimus.

Un avis de pharmacocinétique a été demandé le 13/03/23 pour introduire du posaconazole dans le cadre d'une infection documentée à *Aspergillus*.

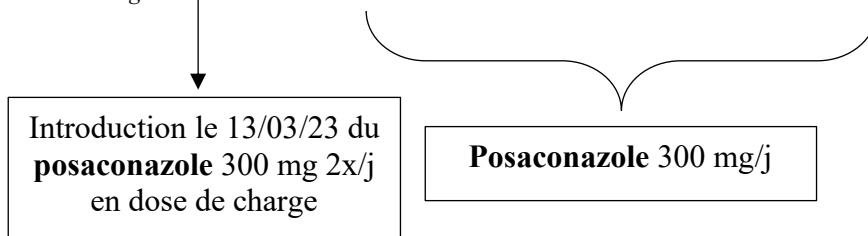
Le protocole proposé pour Mr L par le laboratoire de pharmacologie est :

- Au premier jour : introduction du posaconazole avec doses de charge et diminution d'emblée de la dose de tacrolimus d'un facteur 2 (1,5 mg matin et soir)
- Au deuxième jour : diminution de la posologie du tacrolimus à 1 mg matin et soir
- Au troisième jour : dosage de la concentration résiduelle de tacrolimus juste avant la prise du matin
- Au cinquième jour : dosage de la concentration résiduelle de posaconazole juste avant la prise du matin

Le service clinique a bien appliqué le protocole proposé par les biologistes du laboratoire lors de l'introduction du posaconazole. Les concentrations résiduelles en tacrolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 36.

		13/03/23	14/03/23	15/03/23	17/03/23
Dosage tacrolimus	3 mg 2x/j	1,5 mg 2x/j	1 mg 2x/j	1 mg 2x/j	1 mg 2x/j
Cres tacrolimus (ng/mL)				11,2	8,7

Tableau 36 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr L



Mr L. présentait une insuffisance rénale légère avec un DFG compris entre 60 et 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au moment de l'introduction du traitement. Elle n'a pas été modifiée par l'ajout de l'antifongique. Quant à sa fonction hépatique elle était normale ainsi que son albuminémie ce qui permet de comparer les valeurs de concentrations résiduelles entre-elles.

Après ajout du posaconazole et adaptation de la dose en tacrolimus, la concentration résiduelle de l'immunosuppresseur le 17 mars 2023 est quasiment dans les cibles recommandées pour ce patient. De plus, les comptes rendus d'hospitalisations n'ont mentionné ni surdosage ni sous-dosage ni effet indésirable ni de rejet du greffon chez ce patient. La conduite à tenir donnée par le laboratoire de Pharmacologie était adaptée pour ce patient.

Pour atteindre les concentrations résiduelles cibles souhaitées, des réductions significatives ont été nécessaires pour les doses de tacrolimus dans le cas de Mr L. En effet, ces doses ont dû être réduites d'un facteur 3.

## 2. Cas numéro 2 : tacrolimus, évérolimus et posaconazole :

Le deuxième cas est Mr G, il a 73 ans et il a été transplanté de poumons en mai 2017. Il est sous traitement par tacrolimus et évérolimus et un avis pharmacocinétique a été demandé en mai 2023 dans le cadre d'une introduction de posaconazole pour une infection à *Aspergillus*.

Les concentrations cibles recommandées pour l'évérolimus et le tacrolimus chez Mr G sont comprises entre **4 et 6 ng/mL**

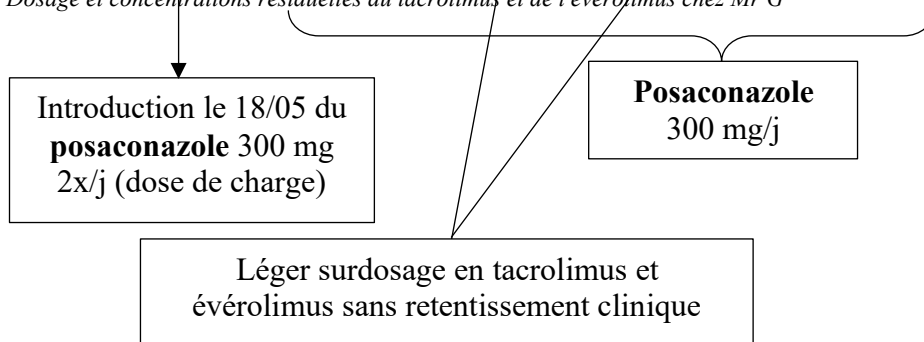
L'avis pharmacocinétique proposé pour Mr G est :

- Au premier jour : introduction du posaconazole avec doses de charge et diminution d'emblée de la dose de tacrolimus à 1,5 mg par jour et celle d'évérolimus à 0,5 mg à partir de la dose du soir
- Au deuxième jour : diminution de la posologie du tacrolimus à 1 mg par jour et maintien de l'évérolimus à 0,5 mg matin et soir
- Au troisième jour : dosage des concentrations résiduelles de tacrolimus et évérolimus juste avant la prise du matin
- Au cinquième jour : dosage des concentrations résiduelles de tacrolimus et évérolimus juste avant la prise du matin
- Au sixième jour : dosage de la concentration résiduelle de posaconazole juste avant la prise

Le service clinique a bien appliqué le protocole proposé par les biologistes du laboratoire lors de l'introduction du posaconazole. Les concentrations résiduelles en tacrolimus et en évérolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 37.

	12/05/23	18/05/23	19/05/23	20/05/23	22/05/23	24/05/23
Dosage tacrolimus	2 mg/j	1,5 mg/j	1 mg/j	1 mg/j	1 mg/j	0,5 mg/j
Cres tacrolimus (ng/mL)	3			7,8	7,9	5,7
Dosage évérolimus	1 mg 2x/j	1 mg matin – 0,5 mg soir	0,5 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,25 mg 2x/j
Cres évérolimus (ng/mL)	5,5			9,7	7,1	6,7

Tableau 37 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus et de l'évérolimus chez Mr G



Concernant la fonction rénale, Mr G présentait une insuffisance rénale modérée avec un DFG compris entre 30 et 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sans changement depuis l'ajout de l'antifongique. Quant à sa fonction hépatique, elle était normale et son albuminémie était sans changement après l'ajout du posaconazole ce qui nous permet de comparer les valeurs de concentrations résiduelles entre-elles.

Après ajout du posaconazole et adaptation de la dose en tacrolimus, les concentrations résiduelles des deux immunosuppresseurs sont proches des cibles le 24 mai 2023. Mr G est sorti de l'hôpital et a réalisé un suivi régulier des concentrations résiduelles en ville.

De plus, les comptes rendus d'hospitalisations n'ont mentionné ni surdosage ni sous-dosage ni effet indésirable ni rejet du greffon chez ce patient. La conduite à tenir donnée par le laboratoire de Pharmacocinétique était adaptée pour ce patient même si un léger surdosage par rapport à ses concentrations cibles a été observé chez ce patient transitoirement. En effet, ce surdosage n'a duré que deux jours et n'a eu aucun retentissement clinique.

Pour atteindre les concentrations cibles souhaitées, des réductions significatives des doses ont été nécessaires pour les doses de tacrolimus et d'évérolimus dans le cas de M. G. En effet, ces doses ont dû être réduites d'un facteur 4.

### **3. Cas numéro 3 : tacrolimus et passage du posaconazole au voriconazole :**

Le troisième patient est Mr T, 52 ans, transplanté pulmonaire en octobre 2020 et traité par tacrolimus et posaconazole. En mars 2021, le service clinique de pneumologie de Toulouse a demandé un avis pharmacocinétique concernant la conduite à tenir lorsque le patient est passé du posaconazole au voriconazole. Les concentrations cibles recommandées pour le tacrolimus chez Mr T sont comprises entre **7 et 9 ng/mL**.

L'avis pharmacocinétique proposé pour Mr T est :

- Le soir de son arrivée : dosage de la posaconazolémie résiduelle, pas de prise de posaconazole, pas de changement de la posologie du tacrolimus : 1 mg deux fois par jour et dosage des résiduelles de tacrolimus
- Au deuxième jour : débiter le voriconazole sans dose de charge à 200 mg matin et soir en dehors des repas

Baisser le tacrolimus à 0,2 mg deux fois par jour

- Dosage des résiduelles de tacrolimus tous les deux jours pour voir la tendance
- Dosage des résiduelles de voriconazole du 4<sup>ème</sup> jour jusqu'au 17<sup>ème</sup> jour

Voici les adaptations qui ont été réalisées en pratique chez Mr T lors du changement d'antifongique en sachant que Mr T a présenté un sous-dosage pendant 8 jours suite au changement d'antifongique. Les concentrations résiduelles en tacrolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 37.

	25/02/21	11/03/21	15/03/21	18/03/21	20/03/21	22/03/21	25/03/21	07/04/21	28/04/21
Dosage tacrolimus	1 mg 2x/J	1 mg 2x/J	1 mg 2x/J	0,2 mg 2x/j	0,2 mg 2x/j	0,2 mg matin 0,5 mg soir	0,5 mg 2x/j	1 mg matin 0,5 mg soir	1 mg 2x/j
Cres tacrolimus (ng/mL)	8,5	7,5	9,6	4	3	2,9	3,4	6,5	8,8

Tableau 38 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr T

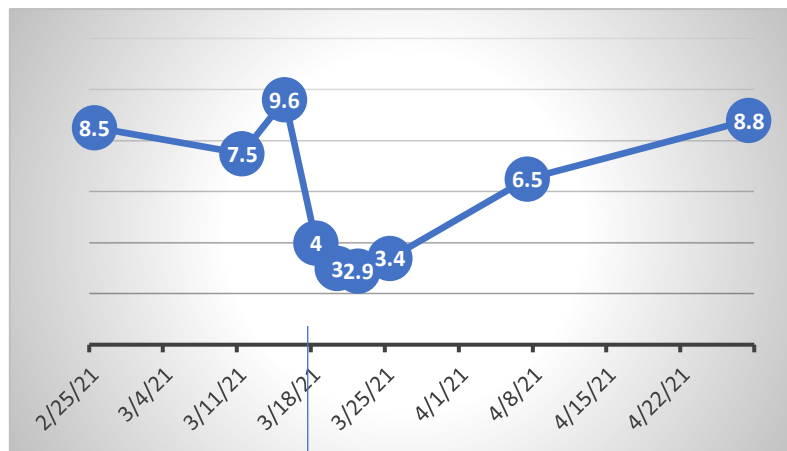
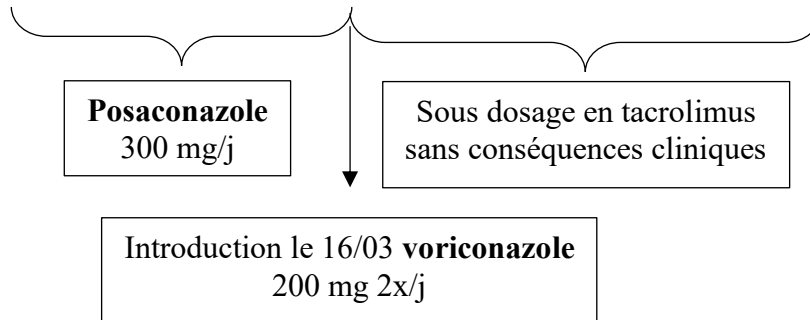


Figure 8 : Évolution des concentrations résiduelles en tacrolimus chez Mr T

Changement d'antifongique

Concernant la fonction rénale de Mr T, elle était normale avec un DFG de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sans variation significative depuis l'ajout de l'antifongique. Quant à sa fonction hépatique, les gammas GT étaient élevées (70 UI/L) mais indépendamment du changement d'antifongique. Son albuminémie n'avait pas changé depuis l'ajout du voriconazole ce qui nous permet de comparer les valeurs de concentrations résiduelles entre-elles.

De plus, les comptes rendus d'hospitalisations n'ont mentionné ni surdosage ni sous-dosage ni effet indésirable ni rejet du greffon imputable aux antifongiques. Seuls des tremblements diffus très fluctuants sont présents chez Mr T mais non imputable au tacrolimus après recherche. En effet, le laboratoire de Pharmacologie a réalisé une cinétique des concentrations résiduelles de tacrolimus qui ne montrait pas de surexposition.

Enfin, après changement et adaptation de la dose en tacrolimus, la concentration résiduelle de l'immunosuppresseur était dans les cibles le 7 avril. Mais, après l'introduction du voriconazole et sur une période de plus de huit jours le patient est resté en sous-dosage de tacrolimus et finalement la dose a été augmentée au même niveau que celle utilisée lors de l'association avec le posaconazole. Bien que sans conséquences pour ce patient, il aurait été préférable de maintenir la posologie initiale de Tacrolimus chez Mr T. Néanmoins, au vu des données bibliographiques disponibles à ce jour, l'inhibition enzymatique du CYP3A4 par le voriconazole était attendue supérieure à celle du posaconazole. Ce sous-dosage était donc difficilement prédictible. Il aurait été peut-être plus judicieux d'augmenter les doses de tacrolimus plus rapidement chez ce patient car une période de sous-dosage de huit jours est considérée comme longue.

#### **4. Cas numéro 4 : arrêt du voriconazole chez un patient sous tacrolimus :**

##### *Suite cas numéro 3*

Mr T, il a 52 ans et il a été transplanté de poumons en octobre 2020. Il est sous traitement par tacrolimus et voriconazole pour une infection documentée à *Aspergillus*. En octobre 2021, le service clinique de Pneumologie de Toulouse interroge le laboratoire de Pharmacologie de Toulouse sur la conduite à tenir pour l'arrêt du voriconazole. Les concentrations cibles recommandées pour le tacrolimus chez Mr T sont comprises entre **7 et 9 ng/mL**.

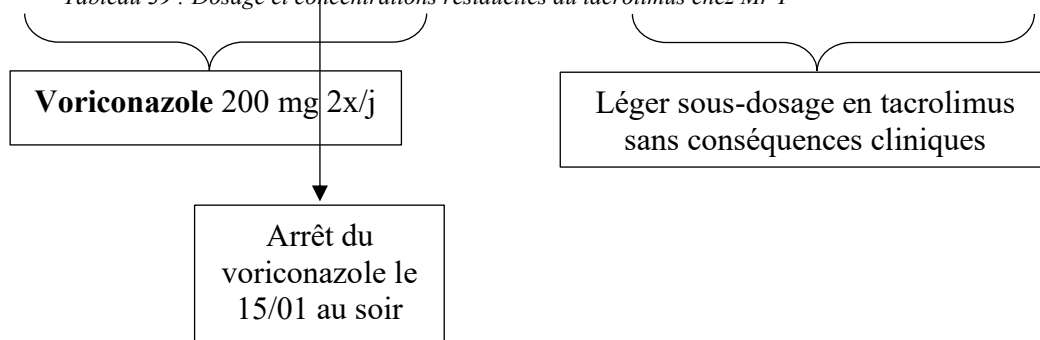
L'avis pharmacocinétique proposé pour Mr T est :

- Le premier jour : arrêt du voriconazole le soir et garder la même posologie pour le tacrolimus
- Au deuxième jour : garder la même posologie de tacrolimus le matin et le soir augmenter de 50% soit 1 mg de tacrolimus
- Au troisième jour : dosage des concentrations résiduelles en tacrolimus et changement dosage avec 1 mg tacrolimus le matin et 1,4 mg de tacrolimus le soir
- Au quatrième jour : dosage des concentrations résiduelles en tacrolimus, 1 mg de tacrolimus le matin et le soir adapter en fonction des dosages

Le service clinique a bien appliqué le protocole proposé par les biologistes du laboratoire lors de l'arrêt du voriconazole. Les concentrations résiduelles en tacrolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 39.

	22/10/21	15/01/21	16/01/21	17/01/21	18/01/21
Dosage tacrolimus	0,5 mg matin - 0,7 mg soir	0,7 mg 2x/j	0,7 mg matin - 1 mg soir	1 mg matin - 1,4 mg soir	1,4 mg 2x/j
Cres tacrolimus (ng/mL)	8,6	8		5,6	5,1

Tableau 39 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mr T



La fonction rénale de M. T était normale avec un DFG compris entre 90 et 94 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Quant à sa fonction hépatique, les gamma gt étaient plus élevées que les normes (126 UI/L) le 15 janvier 2021 mais ont largement diminuées après l'arrêt du voriconazole. Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'hépatotoxicité des antifongiques azolés. L'albumine était normale, nous permettant de pouvoir comparer les valeurs de concentrations résiduelles entre-elles.

Concernant les comptes rendus d'hospitalisations, il n'y a pas de notion ni de sur ou sous dosage

ni d'effet indésirable ni de rejet pour ce patient.

Après arrêt du voriconazole, les doses en tacrolimus ont été augmentées d'un facteur 2,4 pour la dose du matin et d'un facteur 2 pour la dose du soir. Mais, après adaptation, les concentrations résiduelles en tacrolimus le 18 janvier 2021 étaient légèrement basses. Cependant, le patient est quand même sorti de l'hôpital le 18 janvier avec des prescriptions de contrôles hebdomadaires des concentrations résiduelles en ville. Pour ce patient, la prise en charge est plutôt adaptée mais quelques optimisations sont possibles.

### **5. Cas numéro 5 : tacrolimus et fluconazole :**

La cinquième patiente inclus est Mme G, elle a 63 ans, transplanté bipulmonaires en décembre 2022. Elle est traitée par tacrolimus et en avril 2023, le service clinique de Pneumologie de Toulouse interroge le laboratoire de Pharmacologie sur la conduite à tenir pour l'introduction du fluconazole dans le traitement d'une candidose œsophagienne. Une notion importante est que cette patiente avait déjà reçue du fluconazole à 400 mg par jour 6 semaines avant et avait développé une insuffisance rénale à cause d'un surdosage en tacrolimus (Cres tacrolimus à J3 : 17,4 ng/mL).

Les concentrations résiduelles recommandées pour Mme G ne sont pas connues.

L'avis pharmacocinétique proposé pour Mme G est :

- Le premier jour :
  - o Matin : administration de 3,5 mg de tacrolimus et introduction du fluconazole 200 mg par jour
  - o Soir : administration de 1,5 mg de tacrolimus
- Le deuxième jour :
  - o Matin : administration de 1,5 mg de tacrolimus et dosage des concentrations résiduelles en tacrolimus
  - o Soir : administration de 1 mg de tacrolimus mais adaptation en fonction des résultats de tacrolémies

Le service clinique a bien appliqué le protocole proposé par les biologistes du laboratoire lors de l'introduction de fluconazole. Les concentrations résiduelles en tacrolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 40.



Non connaissance par le laboratoire du changement de posologie du tacrolimus le 28/04/23 donc recommandation par le laboratoire de 3,5 mg le 29/04/23 au lieu de 3 mg

	18/04/23	28/04/23	29/04/23	30/04/23	01/05/23	02/05/23	04/05/23
Dosage tacrolimus	3,5 mg 2x/j	3mg 2x/j	3,5 mg matin et 1,5 mg soir	1,5 mg matin et 1 mg soir	1 mg 2x/j	1 mg matin et 0,5 mg soir	1 mg matin et 0,5 mg soir
Cres tacrolimus (ng/L)		11,9		14,3	12,5	9,4	8,3

Tableau 40 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus chez Mme G

Introduction du fluconazole 200 mg/j le 29/04/23

Surdosage en tacrolimus sans conséquences cliniques

Concernant la fonction rénale de cette patiente, son DFG était légèrement abaissé avec une fonction rénale de base comprise entre 80 à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> qui était déjà présente avant l'ajout de l'antifongique. Quant à sa fonction hépatique, les gamma gt étaient plus élevées que les normes comme avant l'ajout du fluconazole. L'albumine était un peu abaissée (32 g/L) mais sans changement depuis le fluconazole ce qui nous permet de pouvoir comparer les valeurs de concentrations résiduelles entre-elles.

Concernant les comptes rendus d'hospitalisations, il n'y a pas de notion ni de sur ou sous dosage ni de rejet du greffon ni d'effet indésirable cette fois-ci pour cette patiente.

Mme G est une patiente à risque car elle a déjà présenté antérieurement une insuffisance rénale aigue lors de l'association du tacrolimus avec le fluconazole. En avril dernier, il lui a été prescrit de nouveau du fluconazole et elle a présenté un léger surdosage en tacrolimus entre le 30 avril et 01 mai 2023. Bien que ce surdosage ne fût pas majeur et qu'il n'a pas eu de conséquences cliniques immédiates chez cette patiente, compte tenu de ses antécédents médicaux, il aurait pu provoquer des effets indésirables.

La conduite à tenir de Mme G est adaptée mais pourrait être optimisée avec par exemple une diminution plus rapide des doses en tacrolimus.

## 6. Cas numéro 6 : tacrolimus, évérolimus et isavuconazole :

Mr B, 74 ans, est un transplanté rénal et pulmonaire. Depuis sa transplantation, en octobre 2020 il est sous traitement par tacrolimus et évérolimus. En avril 2021, le service clinique de Pneumologie de Toulouse interroge le laboratoire de Pharmacologie de Toulouse sur la conduite à tenir pour l'introduction de l'isavuconazole chez ce patient.

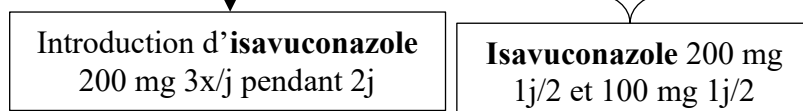
Les concentrations cibles recommandées pour le tacrolimus et l'évérolimus sont comprises entre **4 et 6 ng/mL** pour ce patient.

La conduite à tenir donnée par le laboratoire de Pharmacologie de Toulouse pour Mr B était de ne pas diminuer les doses de tacrolimus et d'évérolimus dans un premier temps puis d'évaluer deux, trois jours après si une diminution de la posologie était nécessaire en fonction des concentrations résiduelles. En effet, les concentrations résiduelles en immunosuppresseurs étaient trop basses et l'ajout d'isavuconazole devrait permettre d'obtenir des concentrations résiduelles dans les cibles.

Le service clinique de pneumologie n'a pas totalement appliqué le protocole proposé par les biologistes du laboratoire lors de l'introduction d'isavuconazole. En effet, ils ont augmenté la posologie de tacrolimus alors que l'avis pharmacocinétique préconisait de ne pas toucher à la posologie des immunosuppresseurs avant de doser les concentrations résiduelles quelques jours après l'introduction d'isavuconazole. Les concentrations résiduelles en tacrolimus et en évérolimus mesurées au laboratoire sont présentées dans le tableau 41.

	14/04/21	22/04/21	25/04/21	26/04/21	02/05/21	03/05/21
Dosage tacrolimus	0,5 mg 2x/j	0,7 mg 2x/j	0,7 mg 2x/j	0,7 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,7 mg 2x/j
Cres tacrolimus (ng/L)	3,1 ↳ sous - dosage	3	5,7	6,9	3,3	
Dosage évérolimus	0,75 mg matin et 0,5 soir	0,75 mg matin et 0,5 soir	0,75 mg 2x/j	0,75 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j	0,5 mg 2x/j
Cres évérolimus (ng/L)	4	2,9 ↳ sous - dosage	5,2	6,6	5,1	

Tableau 41 : Dosage et concentrations résiduelles du tacrolimus et de l'évérolimus chez Mr B



Concernant la fonction rénale de Mr B, il souffrait d'une insuffisance rénale modérée (stade 3A) avec une clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sans changement depuis l'ajout de l'antifongique. Sa fonction hépatique était normale sauf les gammas GT qui étaient augmentées (80-100 UI/L) mais comme avant l'introduction de l'antifongique azolé. L'albumine n'avait pas été dosée chez ce patient.

Après examen des comptes rendus d'hospitalisations, il n'y a pas de notion ni de sur ou sous dosage pour ce patient ni d'effet indésirable ni de rejet. Nous ne pouvons pas déterminer si la conduite à tenir a été adaptée chez M. B, car le service de pneumologie ne l'a pas entièrement suivie.

De plus, chez ce patient, il n'est pas possible de connaître le facteur de diminution des doses en tacrolimus et en évérolimus lors de l'introduction d'isavuconazole car au départ le patient était sous-dosé en tacrolimus.

#### **IV. Discussion :**

Dans notre analyse de cas cliniques, la majorité des patients ont reçu une conduite à tenir adaptée mais quelques optimisations auraient été nécessaires. En effet, nous avons constaté des sous-dosages ou surdosages transitoires chez certains patients.

Par exemple, pour Mr T, (*cas numéro 3*), la conduite à tenir initialement proposée s'est avérée inappropriée chez ce patient. Mais, l'avis pharmacocinétique proposé était adapté car pour la majorité des patients l'inhibition enzymatique est plus importante avec le voriconazole que le posaconazole. Cet exemple illustre la grande variabilité inter-individuelle de ces interactions médicamenteuses.

Quelques mois après, le voriconazole a été arrêté chez Mr T et une nouvelle conduite à tenir a été demandée (*cf cas numéro 4*). La conduite à tenir a été plutôt adaptée mais Mr T est sorti de l'hôpital alors qu'il était en léger sous-dosage. Une optimisation possible de cette pratique aurait été de garder quelques jours de plus Mr T en hospitalisation afin d'obtenir des concentrations résiduelles de tacrolimus dans les cibles avant sa sortie de l'hôpital. Cependant, en raison du contexte hospitalier tendu, il peut être difficile de garder les patients en hospitalisation.

Dans le cas de Mme G (*cas numéro 5*), cette patiente a présenté à deux reprises des surdosages en tacrolimus lors de l'ajout de fluconazole, ce qui met en évidence la complexité de l'ajustement

des doses d'immunosuppresseurs et souligne l'importante variabilité inter-individuelle.

Pour Mr B (*cas numéro 6*), les doses d'immunosuppresseurs ont été augmentées d'emblée pour ensuite les diminuer puis les réaugmenter ce qui montre toute la difficulté pour équilibrer les patients.

En comparant avec les études présentées dans la *partie 2*, nous constatons que les adaptations effectuées pour Mr L (*cas numéro 1*) s'alignent sur les recommandations de DDI Predictor. Dans le cas de Mr L, nous avons réduit les doses de tacrolimus d'un facteur 3 lors de l'ajout du posaconazole à 300 mg par jour, ce qui correspond étroitement à la recommandation du DDI predictor d'un facteur moyen de 3,06 (43).

D'autre part, pour Mr G (*cas numéro 2*), lorsque le posaconazole a été introduit à raison de 300 mg par jour, la réduction des doses de tacrolimus d'un facteur 4 semble conforme aux recommandations de la littérature. En effet, *Berge & Al* (55) suggèrent un facteur 4 mais pour une dose de posaconazole de 800 mg, tandis que *Groll & Al* (48) recommandent un facteur 3,6. Quant à DDI Predictor, il préconise une réduction d'un facteur 3,06 pour une dose de 300 mg de posaconazole. (43) Pour les doses d'évérolimus, elles ont été réduites d'un facteur 4 chez Mr G et DDI predictor recommande une diminution d'un facteur moyen de 3,37 pour un dosage de posaconazole de 300 mg.

En cas d'utilisation concomitante du tacrolimus et du fluconazole, DDI Predictor suggère une réduction de la dose par un facteur de 3,56 (43) et les recommandations de *Shuqiao Cheng & Al* (51) préconisent une réduction du tacrolimus par un facteur de 1,52. Dans le cas de Mme G (*cas numéro 5*), elle a reçu du fluconazole à une dose quotidienne de 200 mg et sa dose de tacrolimus a été ajustée d'un facteur 3,5. Cette adaptation est très proche des recommandations proposées par DDI predictor.

	Tacrolimus + Posaconazole ( <i>cas numéro 1</i> )	Tacrolimus + Posaconazole ( <i>cas numéro 2</i> )	Évérolimus + Posaconazole ( <i>cas numéro 2</i> )	Tacrolimus + Fluconazole ( <i>cas numéro 5</i> )
Étude de 6 cas du CHU de Toulouse	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>3</b>	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>4</b>	Diminution des doses d'évérolimus d'un facteur <b>4</b>	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>3,5</b>
DDI predictor	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>3,06</b>	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>3,06</b>	Diminution des doses d'évérolimus d'un facteur <b>3,37</b>	Diminution des doses de tacrolimus d'un facteur <b>3,56</b>

Tableau 42 : Comparaison des adaptations faites chez 3 patients avec les recommandations de DDI predictor

Dans les données bibliographiques, les doses en immunosuppresseurs sont réduites brusquement lors de l'association à un antifongique. Or, il serait préférable de réduire progressivement les doses comme fait dans les six cas cliniques. En effet, l'inhibition enzymatique par les antifongiques n'est pas immédiate et cela permet d'éviter un sous-dosage transitoire dû à la diminution trop précoce des posologies d'immunosuppresseurs. En général, les concentrations efficaces d'antifongiques sont atteintes 24h à 48h après l'instauration du traitement mais cette inhibition peut être accélérée lors de l'administration de doses de charge pour l'antifongique. Dans ce cas, l'inhibition enzymatique est considérée comme maximale à la fin de l'administration des doses de charge.

## Conclusion :

Lors de l'association des immunosuppresseurs avec les antifongiques azolés, les médecins et pharmaciens rencontrent des difficultés dans l'adaptation des doses d'immunosuppresseurs. Ces adaptations sont difficiles notamment car les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique étroite et l'inhibition induite par les antifongiques nécessite des adaptations de doses. Ces difficultés s'expliquent en plus par le manque d'études fiables, de données et de recommandations générales. Plusieurs facteurs contribuent à cette pénurie de données : des essais cliniques limités sur le sujet, des études surtout rétrospectives et observationnelles avec un faible niveau de preuve et une hétérogénéité des patients.

Actuellement, les pharmaciens et médecins utilisent beaucoup l'outil DDI predictor pour adapter la posologie des immunosuppresseurs lors de leur association avec un antifongique azolé. Les biologistes du laboratoire de Pharmacocinétique proposent des adaptations de posologie des immunosuppresseurs à partir des recommandations faites par cet outil. Ce travail interrogeait la justesse prédictive de ce logiciel et des avis pharmacocinétiques dispensés. Dans l'étude que nous avons réalisée, pour trois des patients nous avons des adaptations proches de celles recommandées par DDI predictor et pour les trois autres patients nous n'avons pas pu comparer l'adaptation réalisée avec les recommandations de DDI predictor.

Une des limites de notre étude est que nous n'avons pu inclure que 6 patients. Bien que la conduite à tenir proposée semble adaptée à nos patients, du fait du faible effectif de notre étude, il n'est pas possible de proposer une conduite à tenir type qui serait applicable à tous les patients du CHU de Toulouse. Un travail plus approfondi est maintenant nécessaire pour répondre à cette question.

Nous pensons qu'une étude de cohorte sur un plus grand échantillon permettrait d'obtenir des résultats probants qui pourraient déboucher sur des recommandations fiables.

Enfin, une prise en charge multidisciplinaire entre cliniciens et pharmaciens semble favorable à l'amélioration de l'optimisation thérapeutique des patients sujets à une interaction médicamenteuse.

## Bibliographie :

1. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société*. 2002;25 / 103(4):93-106.
2. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
3. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. juill 2013;18(7):601-10.
4. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors Influencing the Magnitude and Clinical Significance of Drug Interactions Between Azole Antifungals and Select Immunosuppressants. *Pharmacotherapy*. déc 2006;26(12):1730-44.
5. Manitpisitkul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. sept 2009;18(5):404-11.
6. Padoin C. Interactions antifongiques et immunosuppresseurs. *J Mycol Médicale*. 1 juin 2015;25(2):e100.
7. Anticalcineurines [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
8. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm>
9. anx\_154697\_fr.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220216154697/anx\\_154697\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220216154697/anx_154697_fr.pdf)
10. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
11. Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2001;4(3):217-27.
12. VIDAL [Internet]. [cité 27 juin 2023]. évérolimus : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/everolimus-22714.html>
13. Thervet E. Apports récents de la pharmacologie des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe. *médecine/sciences*. nov 2008;24(11):961-6.

14. \*Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
15. Coutte L, Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond É. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. Bull Cancer (Paris). févr 2012;99(2):173-80.
16. Ly A, Shevelev A, Andres C, Pan XY, Trojan J. Mécanismes et pathologies du vieillissement. J Afr Cancer Afr J Cancer. 1 mai 2013;5(2):103-13.
17. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219150.htm>
18. afinitor-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_fr.pdf)
19. votubia-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_fr.pdf)
20. rapamune-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_fr.pdf)
21. Résumé des caractéristiques du produit - CERTICAN 1,0 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62507754&typedoc=R>
22. RAPAMUNE®Clinical Pharmacology (sirolimus) | Pfizer Medical Information - US [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/rapamune/clinical-pharmacology>
23. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. Clin Pharmacol Ther. janv 1998;63(1):48-53.
24. Monchaud C, Bonneau A, Lemaître F. Le suivi des patients greffés. Actual Pharm. avr 2021;60(605):26-30.
25. Tsunoda SM, Aweeka FT. The use of therapeutic drug monitoring to optimise immunosuppressive therapy. Clin Pharmacokinet. févr 1996;30(2):107-40.
26. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K, Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. Transplantation. 15 mai 2002;73(9 Suppl):S12-18.



27. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, et al. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol*. mai 2001;41(5):542-51.
28. Bäckman L, Nicar M, Levy M, Distant D, Eisenstein C, Renard T, et al. FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical events and side effects. *Transplantation*. 27 févr 1994;57(4):519-25.
29. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. avr 2009;31(2):139-52.
30. Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J*. 15 oct 2004;6(4):e28.
31. Goirand F, Royer B, Hulin A, Saint-Marcoux F. Évaluation du niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'évérolimus. *Therapies*. janv 2011;66(1):57-61.
32. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol*. juin 2014;31(1):22-32.
33. Strong D. MEDICATION GUIDELINES FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTS.
34. \*Antifongiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifongiques-les-points-essentiels>
35. Antifongiques azolés [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antifongiques-azoles>
36. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM). *Pharmacologie des anti-infectieux*. Elsevier Masson; 2018. 224 p.
37. Lamb DC, Kelly DE, Baldwin BC, Kelly SL. Differential inhibition of human CYP3A4 and *Candida albicans* CYP51 with azole antifungal agents. *Chem Biol Interact*. 15 mars 2000;125(3):165-75.
38. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0256229.htm>
39. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221871.htm>
40. posaconazole-accord-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/posaconazole-accord-epar-product-information_fr.pdf)

41. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278661.htm>
42. cresemba-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresemba-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_fr.pdf)
43. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
44. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive In Vitro Analysis of Voriconazole Inhibition of Eight Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Major Effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2009;53(2):541-51.
45. Moreau F, Simon N, Walther J, Dambrine M, Kosmalski G, Genay S, et al. Does DDI-Predictor Help Pharmacists to Detect Drug-Drug Interactions and Resolve Medication Issues More Effectively? *Metabolites.* 17 mars 2021;11(3):173.
46. Gu TM, Lewis JS, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *J Oncol Pharm Pract.* sept 2022;28(6):1357-62.
47. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, Mullins RE, Geller RB, Wingard JR. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation.* 27 avr 1996;61(8):1268-72.
48. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults: *Clinical Pharmacology in Drug Development.* Clin Pharmacol Drug Dev. janv 2017;6(1):76-85.
49. Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, Kantesaria B, Gelone S, Mant TG. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Pharmacotherapy.* juin 2007;27(6):825-34.
50. Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2002;71(4):226-34.
51. Cheng S, Tang M, Du J, Yin T. Effects of antifungal drugs on the plasma concentrations and dosage of tacrolimus in kidney transplant patients. *Eur J Hosp Pharm.* juill 2022;29(4):202-6.
52. Peksa GD, Schultz K, Fung HC. Dosing algorithm for concomitant administration of sirolimus, tacrolimus, and an azole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract.* déc 2015;21(6):409-15.

53. Gaïes E, Salouage I, Sahnoun R, Trabelsi S, Jebabli N, Lakhal M, et al. Interaction médicamenteuse entre des antifongiques azolés et le tacrolimus chez quatre greffés rénaux. *J Mycol Médicale*. mars 2011;21(1):46-50.
54. Billaud EM, Guillemain R, Tacco F, Chevalier P. Evidence for a pharmacokinetic interaction between itraconazole and tacrolimus in organ transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. sept 1998;46(3):271-2.
55. Berge M, Chevalier P, Benammar M, Guillemain R, Amrein C, Lefeuvre S, et al. Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit*. juin 2009;31(3):396-9.
56. 022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf)
57. Imamura CK, Furihata K, Okamoto S, Tanigawara Y. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(4):408-13.
58. Zhao YC, Xiao CL, Hou JJ, Li JK, Zhang BK, Xie XB, et al. The Effect of Voriconazole on Tacrolimus in Kidney Transplantation Recipients: A Real-World Study. *Pharmaceutics*. 7 déc 2022;14(12):2739.
59. Zhang Y, Du Y, Ren S, Li Y, Zhang X, Cao X, et al. CYP3A5 Genotype-Dependent Drug-Drug Interaction Between Tacrolimus and Voriconazole in Chinese Kidney Transplant Patients. *Ann Pharmacother*. 13 sept 2023;10600280231197399.
60. Monforte A, Los-Arcos I, Martín-Gómez MT, Company-Herrero D, Sacanell J, Berastegui C, et al. Safety and Effectiveness of Isavuconazole Treatment for Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients (ISASOT Study). *Microbiol Spectr*. 16 févr 2022;10(1):e01784-21.
61. Pea F, Baccarani U, Tavio M, Cojutti P, Adani GL, Londero A, et al. Pharmacokinetic interaction between everolimus and antifungal triazoles in a liver transplant patient. *Ann Pharmacother*. nov 2008;42(11):1711-6.
62. Billaud EM, Antoine C, Berge M, Abboud I, Lefeuvre S, Benammar M, et al. Management of metabolic cytochrome P450 3A4 drug-drug interaction between everolimus and azole antifungals in a renal transplant patient. *Clin Drug Investig*. 2009;29(7):481-6.
63. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vandecasteele S, Vanrenterghem Y, et al. Drug interaction between itraconazole and sirolimus in a primary renal allograft recipient. *Transplantation*. 27 mars 2005;79(6):737.
64. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug-drug interaction study. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):e13007.

65. Kanaan R. Indications et contre-indications à la greffe pulmonaire : sélection du receveur. Rev Pneumol Clin. 1 févr 2010;67(1):5-14.
66. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - TTX Registry Slides [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides>
67. Transplantation pulmonaire. EMC - Médecine. 1 déc 2004;1(6):547-54.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ENTRE ANTIFONGIQUES AZOLES ET IMMUNOSUPPRESSEURS : EVALUATION DES PRATIQUES

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

Les interactions médicamenteuses font partie des principales causes d'iatrogénie médicamenteuse. Lorsque les antifongiques azolés sont associés à des immunosuppresseurs, tels que les anticalcineurines et les anti-mTOR, ils inhibent le métabolisme de ceux-ci et augmentent leurs concentrations plasmatiques.

Cette association, fréquemment retrouvée dans le traitement post-transplantation, peut conduire à un surdosage en immunosuppresseur et ainsi être à l'origine d'effets indésirables graves. Pour éviter cela, il est nécessaire d'ajuster les doses des anticalcineurines et des anti-mTOR et de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique par la surveillance de leurs concentrations résiduelles plasmatiques.

Actuellement, il manque de données bibliographiques et de recommandations générales fiables concernant cette interaction et c'est pourquoi, nous avons jugé intéressant d'analyser les adaptations faites chez six patients du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Cette étude servira de support et d'aide pour les adaptations futures.

---

### TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :

#### DRUG INTERACTIONS BETWEEN AZOLE ANTIFUNGALS AND IMMUNOSUPPRESSANTS : EVALUATION OF PRACTICES

Drug interactions are one of the main causes of drug iatrogenicity. When azole antifungals are combined with immunosuppressants such as anticalcineurins and anti-mTOR agents, they inhibit their metabolism and increase their plasma concentrations.

This combination, frequently found in post-transplant treatment, can lead to immunosuppressant overdosage and thus to serious adverse effects. To avoid this, it is necessary to adjust the doses of anticalcineurins and anti-mTOR agents, and to monitor their residual plasma concentrations.

Actually, there is a lack of reliable bibliographical data and general recommendations concerning this interaction, which is why we thought it would be interesting to analyze the adjustments made in six patients at Toulouse University Hospital. This study will serve as a support and aid for future adaptations.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** immunosuppresseurs, antifongiques, transplantation, interactions médicamenteuses, inhibition enzymatique, effets indésirables

---

### INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Pharmacologie - Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers 31400 Toulouse

---

Directeur de thèse : Baklouti Sarah