

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 / TOU3 / 2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Alexandre HERNANDEZ

**LES INTERACTIONS ENTRE LES IMMUNOSUPPRESSEURS
ET LES ANTI-INFECTIEUX EN TRANSPLANTATION
D'ORGANES SOLIDES DANS LE MILIEU OFFICINAL**

Mercredi 24 Avril 2024

Directeur de thèse : GANDIA Peggy

JURY

Président : GANDIA Peggy
1er assesseur : CHAMPANET Bernard
2ème assesseur : CARPENTIER-DELORT Amandine

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 DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT 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 le Professeur Peggy GANDIA, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer pour cette thèse, ainsi que d'en être la présidente du jury. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance, vos relectures et vos conseils, et tous vos cours dispensés à la faculté de pharmacie de Toulouse pendant mes années d'étude.

A Monsieur le Pharmacien Bernard CHAMPANET, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour vos interventions au cours de nos études à la faculté de pharmacie de Toulouse, notamment en 6^{ème} année de pharmacie.

A Madame le Docteur Amandine CARPENTIER-DELORT, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as appris lorsque nous étions collègues. Ta spontanéité et ta capacité à gérer les patients difficiles au comptoir m'épateront toujours.

A Monsieur Jonathan CAILLEAU, Docteur en pharmacie, pour avoir m'autorisé à recueillir des données dans votre officine dans le cadre de cette thèse. Merci pour votre confiance.

A Madame Catherine DUBOUT et Monsieur Xavier ANDRES, Docteurs en pharmacie, pour m'avoir pris en stage de 6^{ème} année, m'avoir transmis vos connaissances, ainsi que m'avoir fait découvrir les différentes facettes du métier de pharmacien d'officine.

A mes parents et ma soeur, pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études à la faculté.

A mes amis de la fac de pharma : Camille, Geoffrey, Gwenaëlle, Moriba, Sophie M et Sophie U, pour nos discussions et nos fous rires pendant toutes ces années sur les bancs de la faculté.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	4
INDEX DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES.....	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I : LE PATIENT TRANSPLANTE, SON TRAITEMENT ET SES PROBLEMATIQUES	13
I.A. EPIDEMIOLOGIE ET PROBLEMATIQUES DU PATIENT TRANSPLANTE EN POPULATION FRANÇAISE.....	13
I.A.1. Définition	13
I.A.2. Epidémiologie et causes de transplantation	13
I.A.3. Notions de pharmacologie	16
I.A.4. Médicaments à marge thérapeutique étroite	18
I.A.5. Interactions médicamenteuses.....	20
I.B. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR ET ANTI-INFECTIEUX DU PATIENT TRANSPLANTE	21
I.B.1. Physiologie de la réponse allo-immune	21
I.B.1.a. Signal 1	22
I.B.1.b. Signal 2	23
I.B.1.c. Signal 3.....	23
I.B.2. Stratégie thérapeutique immunosuppressive chez le patient transplanté.....	23
I.B.2.a. Les inhibiteurs du signal 1 : les anti-calcineurines	25
I.B.2.b. Les inhibiteurs du signal 3 : les inhibiteurs de mTOR	29
I.B.2.c. Les inhibiteurs du signal 3 : les anti-métabolites	33
I.B.2.c.i. Azathioprine	33
I.B.2.c.ii. Acide Mycophénolique	35
I.B.2.d. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	39
I.B.3. Risque infectieux et agents infectieux opportunistes	42
I.C. LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTI-CALCINEURINES ET ANTI-MTOR, ET LES ANTI-INFECTIEUX.....	44
I.C.1. Interactions avec les antibiotiques	45
I.C.1.a. Macrolides et apparentés.....	45
I.C.1.b. Autres antibiotiques	49
I.C.1.c. Anti-mycobactériens : Rifampicine, Rifabutine.....	52
I.C.2. Interactions avec les antifongiques	55
I.C.2.a. Dérivés triazolés	55
I.C.2.b. Dérivés imidazolés : Kétoconazole et Miconazole.....	62
I.C.2.c. Autres antifongiques.....	63
I.C.3. Interactions avec les antiviraux	66
I.C.3.a. Inhibiteurs de protéase	66
I.C.3.b. Autres principales classes d'antiviraux.....	70
I.C.3.c. Inhibiteurs de l'hépatite C chronique	73
I.C.3.d. Autres antiviraux	76
I.D. LES INTERACTIONS ENTRE LES ANTI-METABOLITES ET LES ANTI-INFECTIEUX	77
I.D.1. Azathioprine	77
I.D.2. Acide Mycophénolique (forme sodique ou ester morpholinique).....	77
I.E. INTERACTIONS ENTRE CORTICOÏDES ET ANTI-INFECTIEUX	85
PARTIE II : ANALYSE DES ORDONNANCES ET DES DELIVRANCES D'ANTI-INFECTIEUX CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES DANS UNE OFFICINE DE JANVIER 2019 A AOUT 2023	87
II.A. INTRODUCTION	87
II.B. MATERIEL ET METHODE	88
II.C. RESULTATS	92
II.D. DISCUSSION ET CONCLUSION	104
II.E. PERSPECTIVES	109
ANNEXES.....	111
BIBLIOGRAPHIE	136

INDEX DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES

6-MP : 6-mercaptopurine

6-TGN : 6-thioguanine nucléotide

AcMPAG : acyl-glucuronide du MPA

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AP-1 : activating protein-1

ASC : aire sous la courbe

ASC(0-12) = ASC₀₋₁₂ : aire sous la courbe de 0 à 12 heures

ASC(6-12) = ASC₆₋₁₂ : aire sous la courbe de 6 à 12 heures

BCRP : protéine de résistance aux cancers

CL : clairance

C_{max} : concentration maximale

C_{min} = C₀ : concentration minimale = concentration résiduelle

C_{min}/D : rapport de la concentration minimale sur la dose administré

CME : concentration minimale efficace

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CsA : Ciclosporine

CT : concentration toxique

CYP450 = CYP : cytochrome P450

DCI : dénomination commune internationale

DFG : débit de filtration glomérulaire

EI : effets indésirables

EMA : European Medicines Agency

Evéro : Evérolimus

F : biodisponibilité

FDA : Food and Drug Administration

FkBP-12 : Fk binding protein 12

GMPS : guanosine monophosphate synthétase

GST : glutathion-S-transférase

HPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase

ID : inhibiteurs de l'intégrase

IL-2 : interleukine-2
IMPDH : inosine-5'-monophosphate déshydrogénase
INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP : inhibiteurs de protéase
IS/AI : Immunosuppresseurs/Anti-infectieux
MDR1 : protéine 1 de multirésistance médicamenteuse
MMF : Mycophénolate Mofétil
MMS : Mycophénolate Sodique
MPA : Acide Mycophénolique
MPAG : glucuronide phénolique de l'Acide Mycophénolique
MRP2 : protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments
MTE : marge thérapeutique étroite
mTOR : mammalian target of rapamycin
NFAT : nuclear factor of activated T-cells
NF-κB : nuclear factor-kappa B
OATP2 : organic anion-transporting protein 2
OATPs : polypeptides transporteurs d'anions organiques
P-gp : glycoprotéine-P
P-NFAT : nuclear factor of activated T-cells phosphorylé
PRPP : phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase
PXR : pregnane X receptor
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RXR : retinoid X receptor
Siro : Sirolimus
STP : suivi thérapeutique pharmacologique = monitoring
 $T_{1/2}$: demi-vie d'élimination
TAC : Tacrolimus
TCP : T cell receptor
 T_{max} : temps d'obtention de la concentration maximale
TPMT : thiopurine S-méthyltransférase
UGT : UDP-glucuronyltransférase
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Causes des transplantations cardiaques effectuées en 2021 (1,5,6)	14
Figure 2 : Causes des transplantations pulmonaires effectuées en 2021 (1,7)	15
Figure 3 : Causes des transplantations hépatiques effectuées en 2021 (1)	15
Figure 4 : Causes des transplantations rénales effectuées en 2021 (1)	16
Figure 5 : Notion de zone thérapeutique (image modifiée (12))	18
Figure 6 : Les différentes étapes de l'activation lymphocytaire T par les cellules présentatrices d'antigènes (16)	22
Figure 7 : Les principales cibles pharmacologiques des immunosuppresseurs avec leurs classes pharmacologiques associées (20)	24
Figure 8 : Structure du Tacrolimus et de la Ciclosporine (23)	25
Figure 9 : Structure du Sirolimus et de l'Évérolimus (23)	30
Figure 10 : Métabolisme de l'Azathioprine et de la 6-mercaptopurine (32)	34
Figure 11 : Action du Mycophénolate au sein de la synthèse <i>de novo</i> des purines (12)	36
Figure 12 : Schéma synthétique de la pharmacocinétique du Mycophénolate (12) ..	37
Figure 13 : Structures des corticostéroïdes physiologiques, et de synthèse utilisés contre le rejet d'allogreffe (23)	39
Figure 14 : Chronologie de survenue des infections après transplantation rénale selon Lavillegrand (40)	44
Figure 15 : Mode d'emploi outil Excel (partie 1/2)	94
Figure 16 : Mode d'emploi outil Excel (partie 2/2)	95
Figure 17 : Nombre de délivrances et d'ordonnances par année	96
Figure 18 : Nombre d'associations IS/AI détectées par année	97
Figure 19 : Nombre d'associations IS/AI détectées par spécialité de praticien	98
Figure 20 : Nombre et niveau d'interaction des associations IS/AI en fonction de la spécialité du prescripteur	99
Figure 21 : Nombre d'associations IS/AI détectées en fonction de l'immunosuppresseur	100
Figure 22 : Nombre d'associations détectées en fonction du niveau d'interaction ..	101
Figure 23 : Nombre d'associations IS/AI par année classées en fonction du niveau d'interaction	101
Figure 24 : Nombre et niveau d'interaction en fonction de l'immunosuppresseur ...	102
Figure 25 : Proportions des catégories d'anti-infectieux prescrites chez le sujet transplanté	102
Figure 26 : Proportions des catégories d'anti-infectieux responsables d'interactions médicamenteuses chez le sujet transplanté	103
Figure 27 : Nombre d'association en fonction de l'anti-infectieux	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de transplantations par an et par organe entre 2017 et 2021 (1)	13
Tableau 2 : Caractéristiques pharmacocinétiques du Tacrolimus et de la Ciclosporine	27
Tableau 3 : Posologies de Tacrolimus en fonction de l'indication et de l'organe transplanté (17,21) ND : Non documenté dans les RCP	27
Tableau 4 : Posologies de Ciclosporine chez le patient transplanté solide (17,21)	27
Tableau 5 : Objectifs thérapeutiques des anti-calcineurines (21)	28
Tableau 6 : Les principaux effets indésirables des anti-calcineurines (12,21)	29
Tableau 7 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques du Sirolimus et de l'Évérolimus (21,28–30)	31
Tableau 8 : Posologies du Sirolimus en transplantation d'organe solide (21)	32
Tableau 9 : Posologies de l'Évérolimus selon la fonction hépatique (21)	32
Tableau 10 : Les principaux effets indésirables des anti-mTOR (12,21)	33
Tableau 11 : Posologies de l'Acide Mycophénolique en transplantation d'organe solide	38
Tableau 12 : Les principaux effets indésirables de l'Acide Mycophénolique (21)	38
Tableau 13 : Caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes utilisés en transplantation (21,38,39)	41
Tableau 14 : Tableau récapitulatif des effets indésirables des corticoïdes (21)	42
Tableau 15 : Liste des principaux pathogènes opportunistes chez le patient transplanté (40–42)	43
Tableau 16 : Critères utilisés par l'EMA et la FDA pour définir la puissance d'un inhibiteur enzymatique (50)	46
Tableau 17 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec des macrolides (et apparentés macrolides)	48
Tableau 18 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antibiotiques (hors macrolides et anti-mycobactériens)	51
Tableau 19 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec la Rifampicine	54
Tableau 20 : Indications des antifongiques triazolés (21,47)	55
Tableau 21 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Fluconazole	57
Tableau 22 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Voriconazole	60
Tableau 23 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec l'Itraconazole	61

Tableau 24 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les antifongiques imidazolés	64
Tableau 25 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antifongiques (hors triazolés et imidazolés).....	65
Tableau 26 : Protocole d'administration des anti-rejet lors de la prise de PAXLOVID® (140–142)	68
Tableau 27 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les inhibiteurs de protéase	69
Tableau 28 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antiviraux (hors inhibiteurs de protéases, Enfuvritide, Maraviroc, et Fostemsavir)	72
Tableau 29 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les inhibiteurs de l'hépatite C chronique.....	75
Tableau 30 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Létermovir.....	75
Tableau 31 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions de l'Acide Mycophénolique avec les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique.	80
Tableau 32 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions de l'Acide Mycophénolique avec les médicaments affectant la glucuronidation	83
Tableau 33 : Les interactions entre les corticoïdes (Prednisone, Prednisolone) et les anti-infectieux	85
Tableau 34 : Profil des patients	92
Tableau 35 : Interactions recueillies sur un panel de 14 patients entre janvier 2019 et août 2023.....	104

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Outil Excel – Feuille 1 : Zone de recueil des données et mise en évidence des interactions médicamenteuses

Annexe 2 : Outil Excel – Feuille 2 : Immunosuppresseurs et Codes Immunosuppresseurs associés

Annexe 3 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antifongique et des Codes Anti-infectieux associés

Annexe 4 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antibiotiques et des Codes Anti-infectieux associés

Annexe 5 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antiviraux et des Codes Anti-infectieux associés

Annexe 6 : Outil Excel – Feuille 3 : Récapitulatif des niveaux d'interaction et des Codes Interactions associés

Annexe 7 : Outil Excel – Feuille 3 : Récapitulatif des messages « Commentaire interaction »

Annexe 8 : Outil Excel – Feuille 3 : Récapitulatif des messages « Prise en charge interaction »

Annexe 9 : Document Cespharm utilisable pour former le personnel officinal aux problématiques et aux risques chez le patient transplanté

Introduction

En France, en 2021, le nombre de patients transplantés est estimé à 65 952 pour un total de 20 318 officines métropolitaines, soit en moyenne 3,25 patients transplantés par officine. D'après l'Agence de Biomédecine, le nombre de personnes transplantées augmente d'année en année. (1) En revanche, selon l'Ordre des Pharmaciens, le nombre d'officines a tendance à diminuer. (2) Dans les prochaines années, les officines seront amenées à délivrer des médicaments à de plus en plus de patients transplantés. Ces patients ont besoin de médicaments immunosuppresseurs afin de bien tolérer les allo-greffons qui leur ont été transplantés. Les médicaments immunosuppresseurs utilisés (principalement anti-calcineurines, anti-mTOR) sont des médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitant un contrôle rigoureux des concentrations sanguines. Un surdosage de ces médicaments cause une toxicité ; à l'inverse, un sous-dosage de ces derniers cause un échec thérapeutique et potentiellement un rejet de transplant. Cependant, la problématique du risque infectieux causé par l'immunosuppression iatrogène de ces immunosuppresseurs apparaît. Ce risque nécessite une prophylaxie anti-infectieuse ciblée sur les pathogènes opportunistes, mais aussi sur les pathogènes communautaires. Ainsi, les patients transplantés sont plus sensibles à ces pathogènes, et davantage d'anti-infectieux leur sont prescrits. Les interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux chez ces patients nécessitent une grande vigilance et un monitoring des concentrations en immunosuppresseurs. Le mécanisme d'interaction le plus fréquent est le métabolisme de ces médicaments par les cytochromes P450 hépatiques et entériques (3A4, 3A5,...). Les anti-infectieux sont composés de nombreux principes actifs fortement substrats, inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques, responsables de fortes variations des concentrations circulantes en médicaments métabolisés par les cytochromes P450. Les principes actifs les plus connus sont les macrolides, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéase, la rifampicine, la rifabutine,...

De nos jours, les prescriptions sont majoritairement rédigées informatiquement via des logiciels d'aide à la prescription. Ces logiciels d'aide à la prescription possèdent des détecteurs d'interactions permettant de prévenir le risque d'interactions médicamenteuses entre les médicaments présents sur une même ordonnance. Cependant, les ordonnances manuscrites restent toujours un moyen

courant de prescription de médicaments. L'analyse pharmaceutique du pharmacien d'officine a alors toute son importance lors de la délivrance des médicaments. Les patients transplantés sont régulièrement suivis par les médecins spécialistes habitués à prescrire les médicaments immunosuppresseurs, connaissant les protocoles de prophylaxie anti-infectieuse compatibles, et sachant adapter la posologie des immunosuppresseurs si nécessaire. Cependant, les patients sont suivis par d'autres médecins (généralistes ou spécialistes). Ainsi, nous pouvons nous poser la question de la présence et de l'étendue à l'officine des risques d'interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux chez le patient transplanté. Afin d'estimer cela, nous nous sommes intéressés, dans cette thèse, à documenter le nombre d'interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux chez des patients transplantés prenant des immunosuppresseurs sur une période de délivrance allant de janvier 2019 à août 2023 au sein d'une pharmacie d'officine de la métropole toulousaine.

Cette thèse est composée de deux parties. Dans une première partie, nous avons une synthèse bibliographique autour du patient transplanté, de son traitement immunosuppresseur et des interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux. Puis dans une seconde partie, nous décrivons une étude expérimentale basée sur les interactions observées entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux dans une officine du département de la Haute-Garonne.

Partie I : Le patient transplanté, son traitement et ses problématiques

I.A. Epidémiologie et problématiques du patient transplanté en population française

I.A.1. Définition

La transplantation d'organe solide est une opération consistant à l'implantation d'un organe fonctionnel sein (rein, cœur, poumon,...) provenant d'un donneur (vivant ou décédé) dans le corps d'un receveur dans le but de remplacer l'organe malade de ce receveur. Cette opération se différencie de la greffe de tissus (peau, cornée,...) ou de cellules souches hématopoïétiques via la nécessité de restaurer, par anastomose, la continuité entre les principaux vaisseaux sanguins de l'organe transplanté avec les vaisseaux sanguins du receveur. (3,4)

I.A.2. Epidémiologie et causes de transplantation

En 2021, il y a eu 5 276 transplantations d'organes, dont 522 issues de donneurs vivants (Tableau 1). En France, seuls six organes peuvent être transplantés chez l'adulte : le cœur, les poumons (seuls ou associés avec le cœur), le rein, le foie, le pancréas et l'intestin. Chez l'enfant, cinq organes sont autorisés à être transplantés : le cœur, les poumons (seuls ou associés avec le cœur), le rein, le foie et l'intestin. (1)

	Nombre de transplantations tout âge confondu (et les enfants seulement)				
	A+E (E) 2017	A+E (E) 2018	A+E (E) 2019	A+E (E) 2020	A+E (E) 2021
Cœur	467 (26)	450 (33)	425 (24)	370 (27)	409 (29)
Cœur-poumon	6 (1)	9 (1)	9 (0)	8 (0)	6 (1)
Poumon	378 (12)	373 (11)	384 (10)	283 (11)	316 (4)
Foie	1 374 (88)	1 325 (82)	1 356 (90)	1 128 (84)	1 225 (97)
Intestin	2 (1)	4 (1)	0 (0)	3 (1)	1 (1)
Pancréas	96 (1)	78 (0)	84 (0)	34 (0)	67 (0)
Rein	3 782 (122)	3 567 (108)	3 643 (108)	2 595 (96)	3 252 (115)
Total	6 105 (251)	5 806 (236)	5 901 (232)	4 421 (219)	5 276 (247)

Tableau 1 : Nombre de transplantations par an et par organe entre 2017 et 2021 (1)

Le tableau ci-dessus nous renseigne sur le nombre de transplantations réalisées par an et par organe chez les adultes (A) et chez les enfants (E) entre 2017 et 2021. Ainsi, nous observons que le nombre de greffes est relativement stable entre 2017 et

2019. Ces valeurs s'inscrivent néanmoins dans une dynamique croissante du nombre de transplantations par an. En effet, d'après l'Agence de Biomédecine, nous sommes passés de 4 945 à 5 891 transplantations entre 2011 et 2016 avec une augmentation du nombre de transplantations par an jusqu'en 2017. Cependant, en 2020, nous constatons une diminution significative du nombre de transplantation, notamment rénale. Cela s'explique par l'apparition de la pandémie mondiale de COVID-19 et la suspension de certaines transplantations. (1)

Au cours de l'année 2021, la campagne de vaccination contre la pandémie de COVID-19 a permis, malgré un nombre important de patients COVID en unité de soins intensifs, d'augmenter l'activité de transplantation en France d'environ 1 000 transplantations. (1) Malgré la pandémie, l'augmentation du nombre de transplantation au fil des années persiste. (1) Cette population croissante de patients transplantés va être amenée à solliciter davantage le pharmacien d'officine pour la délivrance de médicaments ou la demande de conseils sur leurs nouveaux traitements immunosuppresseurs.

Il existe de multiples raisons de transplanter un organe, mais le point commun de ces raisons est que l'organe devant être remplacé est reconnu comme étant malade, dysfonctionnel ou non fonctionnel. Les pourcentages présentés dans les figures ci-dessous correspondent aux proportions de chaque indication conduisant à une transplantation par rapport au total des transplantations par organe en 2021 (Figures 1 à 4).

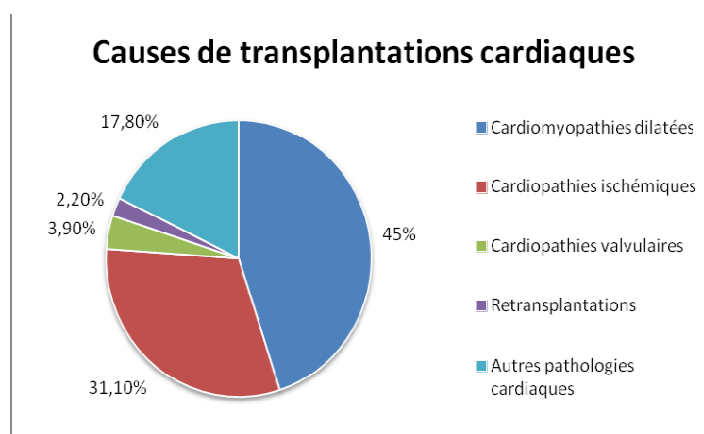


Figure 1 : Causes des transplantations cardiaques effectuées en 2021 (1,5,6)

Les autres pathologies cardiaques (17,80 %) évoquées dans la figure 1 peuvent être aussi bien des cardiomyopathies du ventricule droit (hypertrophiques, restrictives ou arythmogènes), ou des cardiopathies congénitales, que des troubles du rythme ou une insuffisance cardiaque,... (1,5,6)

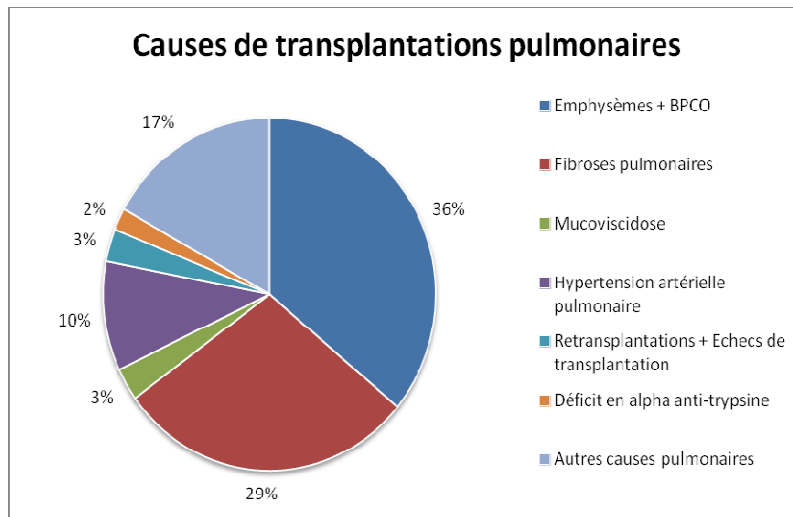


Figure 2 : Causes des transplantations pulmonaires effectuées en 2021 (1,7) (BPCO = Broncho-Pneumopathie Chronique Obstrucives)

Les autres causes pulmonaires (17 %) de transplantations pulmonaires indiquées dans la figure 2 comprennent les pneumopathies interstitielles, les bronchectasies, mais aussi les infections au SARS-CoV-2 (une transplantation pulmonaire suite à une infection au SARS-CoV-2 a été réalisée en 2021). (1)

Pour les transplantations cardio-pulmonaires, nous retrouvons les mêmes causes que pour les transplantations pulmonaires, mais il peut plus rarement s'agir du Syndrome d'Eisenmenger (causant de l'hypertension artérielle pulmonaire) ou de divers troubles pulmonaires avec une dysfonction ventriculaire sévère,... (1,7)

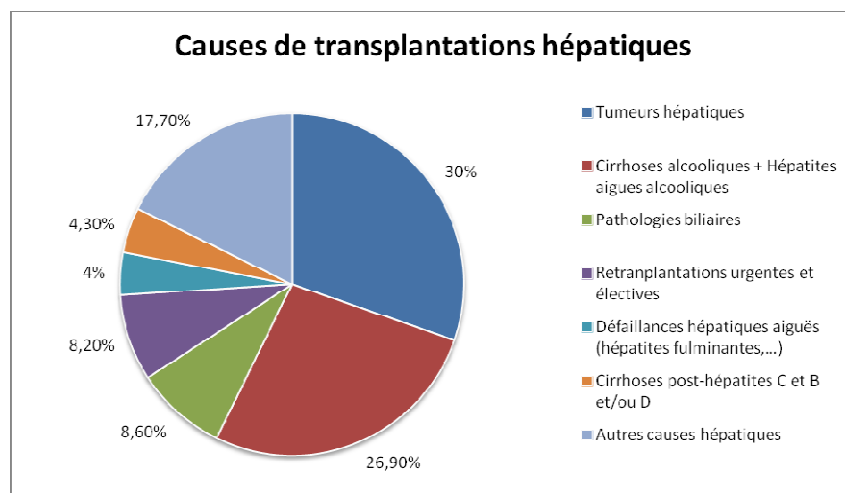


Figure 3 : Causes des transplantations hépatiques effectuées en 2021 (1)

Dans la figure 3, l'indication « Pathologies biliaires » représente les cirrhoses d'origine biliaire, les atrésies des voies biliaires, les cholangites sclérosantes et les maladies congénitales des voies biliaires. Les autres causes responsables de

transplantation hépatiques sont les pathologies métaboliques, les cirrhoses auto-immunes, les stéatohépatites non-alcoolique, les intoxications,... (1)

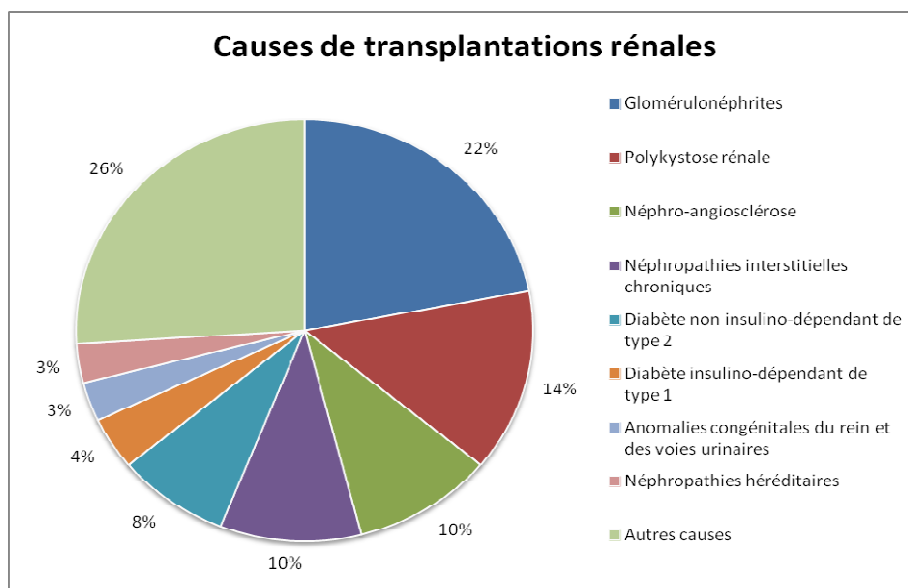


Figure 4 : Causes des transplantations rénales effectuées en 2021 (1)

La principale cause des transplantations pancréatiques est le diabète insulino-dépendant de type 1. Généralement, une greffe rénale y est associée. (8)

Il existe une seule indication pour la transplantation intestinale. Elle sera mise en place pour remplacer la fonction de l'intestin grêle dans les cas où la nutrition parentérale réalisée au long court induit des complications (vasculaires, métaboliques, hépatiques,...) nécessitant son arrêt. (1)

I.A.3. Notions de pharmacologie

La pharmacologie correspond à l'étude des médicaments. Cette science est composée de plusieurs branches, notamment :

- La **pharmacodynamique** consistant à étudier les effets et les actions des médicaments dans le corps humain ;
- La **pharmacocinétique** dont le but est l'étude du devenir du médicament dans le corps humain de son absorption jusqu'à son élimination ;
- La **pharmacogénétique** qui se définit comme étant l'étude de l'action des variations génétiques sur les effets des médicaments. (9,10)

La pharmacodynamie permet de qualifier un principe actif comme :

- **Agoniste** : un ligand reconnu par son récepteur et capable de déclencher une réponse cellulaire physiologique ;
- **Antagoniste** : un ligand reconnu par son récepteur, mais ne déclenchant pas de réponse cellulaire. L'antagoniste peut être **compétitif** (liaison sur le même site de liaison que le ligand physiologique, et empêcher la liaison du ligand physiologique), ou **non compétitif** (liaison sur un autre site de liaison) ;
- **Entier** : un ligand permettant une réponse égale à 100 % de la réaction physiologique ;
- **Partiel** : un ligand permettant une réponse inférieure à 100 % de la réaction physiologique. (9)

La pharmacocinétique permet de définir entre-autres les caractéristiques suivantes des médicaments :

- La **biodisponibilité** (F) qui correspond à la fraction de principe actif qui atteint le compartiment central en tenant compte de la vitesse à laquelle ce compartiment est atteint ;
- Les **concentrations sanguines maximales** (C_{max}) et **minimales** (C_{min}) ;
- Le **temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine maximale** (T_{max}) ;
- La **clairance** (CL) qui permet de quantifier l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance. Il s'agit du débit d'épuration d'une substance donnée ;
- La **demi-vie d'élimination** ($T_{1/2}$) qui représente le temps nécessaire pour que le corps élimine 50 % de la concentration sanguine en médicament ;
- Le **métabolisme** de phase I (métabolisme oxydatif hépatique des CYP) ou de phase II (glucuronidation). (9,10)

L'**induction enzymatique** est un phénomène où le métabolisme oxydatif du système microsomal hépatique (via les cytochromes P450 (CYP)) est augmenté. A l'inverse, l'**inhibition enzymatique** est un phénomène où ce métabolisme oxydatif est diminué.

Le polymorphisme génétique des cytochromes P450 conduit à des variations interindividuelles du métabolisme oxydatif hépatique. Par exemple l'allèle CYP3A5*3 majoritaire du CYP3A5 permet la synthèse d'un CYP3A5 tronqué et inactif diminuant

ainsi la clairance des médicaments métabolisés par ce dernier (par rapport au CYP produit via l'allèle CYP3A5*1). Les patients possédant l'allèle CYP3A5*1 minoritaire en population caucasienne auront besoin de posologies supérieures en médicaments (ex : Tacrolimus). (10)

I.A.4. Médicaments à marge thérapeutique étroite

Les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) ont des concentrations minimales efficaces (CME) et des concentrations toxiques (CT) proches. Ils ont un index thérapeutique étroit comparé aux autres médicaments à index thérapeutique plus large. Il faut davantage faire attention lors de l'instauration du traitement ou des changements de posologie afin d'éviter d'être, soit en excès, soit en défaut de médicament dans le compartiment sanguin. En effet, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques. (11)

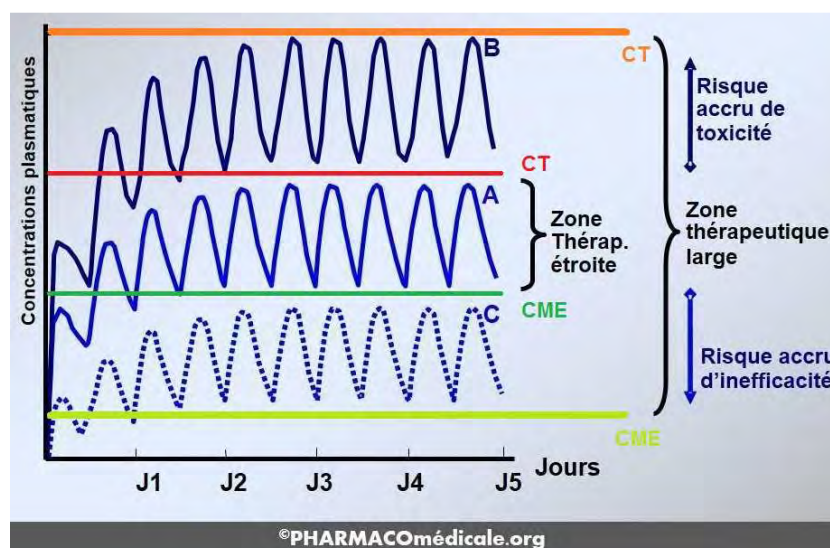


Figure 5 : Notion de zone thérapeutique (image modifiée (12))

Les termes « zone thérapeutique étroite » et « zone thérapeutique large » correspondent respectivement aux notions de « marge thérapeutique étroite » et « marge thérapeutique large ». Les limites tracées en rouge (CT) et en vert (CME) concernent les médicaments à MTE. Les limites tracées en orange et en vert-anis concernent les médicaments à marge thérapeutique large.

Un excès de médicament à MTE (Figure 5, courbe B) dans la circulation sanguine sera à l'origine d'une intoxication à ce dernier avec les effets toxiques et indésirables caractéristiques du médicament. Un défaut de médicament à MTE (Figure 5, courbe C) dans la circulation sanguine conduira à une baisse ou une absence d'efficacité de ce médicament.

Afin de favoriser l'équilibre thérapeutique des patients et de limiter les effets de la variabilité intra-individuelle des médicaments, la non substitution des princeps par les génériques est possible et définie pour certains médicaments dont les dénominations communes internationales (DCI) sont citées par les arrêtés du 12 novembre 2019 et du 20 juillet 2022 ; arrêtés permettant de préciser l'article L. 5125-23 du Code de la Santé Publique. Grâce à ces arrêtés, il est possible pour le médecin d'apposer la mention « Non substituable (MTE) » à côté des médicaments étant composés des 15 principes actifs suivant : (13)

- Lamotrigine
- Prégabaline
- Lévétiracétam
- Zonisamide
- Valproate de sodium
- Topiramate
- Lacosamide
- Oxcarbazépine
- Lévothyroxine
- Buprénorphine
- Mycophénolate mofétil
- Mycophénolate sodique
- Azathioprine
- Ciclosporine
- Evérolimus

Nous retrouvons donc la majorité des principes actifs indiqués et utilisés contre le rejet de transplant chez les patients transplantés solides, à l'exception du Tacrolimus. Le Tacrolimus ne faisant partie d'aucun groupe au répertoire des génériques, il n'a pas été ajouté à cette liste de médicament. Cependant, il n'y a également aucun générique pour le RAPAMUNE® (Sirolimus) et le MYFORTIC® (Mycophénolate Sodique).

Le pharmacien peut, sous réserve de prévenir le prescripteur, pour ces mêmes DCI, appliquer la mention manuscrite « Non substituable (MTH-PH) » sur l'ordonnance et de délivrer le princeps afin de permettre au patient de préserver la stabilité de son traitement à marge thérapeutique étroite. (13)

Les médicaments indiqués dans la prévention et le traitement du rejet de greffe sont des médicaments ayant une forte variabilité intra- et interindividuelle de leurs paramètres pharmacocinétiques. De plus, les interactions entre les anti-infectieux et les immunosuppresseurs sont très variables. Elles dépendent des médicaments co-administrés, des posologies administrées, du terrain génétique du patient,... Tous ces facteurs impactent sur l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'élimination des médicaments anti-rejets. Ayant une influence sur les concentrations

sanguines en principe actif et l'effet thérapeutique recherché, ces différents aspects sont des points pour lesquels le pharmacien d'officine doit être attentif lors de la délivrance des médicaments, notamment pour les médicaments à marge thérapeutiques étroites.

I.A.5. Interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse se définit par la prise d'une substance (principe actif médicamenteux, aliment, boisson,...) ayant une incidence sur l'effet d'un médicament pris de manière concomitante ou rapprochée dans le temps. (14,15)

Cette interaction peut être de plusieurs natures :

- **Pharmacodynamique**, notamment avec des effets thérapeutiques synergiques (addition des effets agonistes) ou antagonistes ;
- **Pharmacocinétique**, avec des effets sur les quatre étapes clés de la vie du médicament au sein du corps humain (administration (augmentation ou diminution), distribution (modification), métabolisation (induction, inhibition, compétition), élimination). (14,15)

On peut classer ces interactions en plusieurs niveaux de gravité :

- « **A prendre en compte** » : l'interaction existe. Il s'agit souvent d'une addition d'effets indésirables, mais en pratique aucune recommandation n'existe.
- « **Précaution d'emploi** » : l'association entre les deux principes actifs est possible. Seules quelques précautions sont nécessaires pour prévenir ces interactions (adaptation de posologie, surveillance clinique ou biologique, électrocardiogramme,...).
- « **Association déconseillée** » : l'interaction est fortement déconseillée. Elle reste cependant possible sous conditions. Le rapport bénéfice/risque doit être étudié et le patient doit être étroitement surveillé (cliniquement et/ou biologiquement).
- « **Contre-indication** » : il s'agit d'une interdiction à ne pas transgresser. L'interaction est trop importante et a été documentée. Une alternative thérapeutique doit être trouvée si le traitement est nécessaire. (15)

Ces niveaux d'interactions sont fondamentaux pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

I.B. Traitement immunosuppresseur et anti-infectieux du patient transplanté

I.B.1. Physiologie de la réponse allo-immune

La présence d'un transplant venant d'un donneur induit une réponse allo-immune chez le receveur. Cela est dû à la présence d'antigènes étrangers au receveur issus de molécules présentes sur les cellules du transplant. Les antigènes sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui vont présenter ces derniers aux lymphocytes T naïfs afin de les activer et d'induire cette réponse allogénique. (16,17) L'activation et la prolifération des lymphocytes T passent par trois signaux (16,17) :

- Le **signal 1**, nécessaire mais insuffisant, activé par la reconnaissance par le lymphocyte naïf de l'antigène présenté par la cellule présentatrice d'antigène ;
- Le **signal 2**, correspond aux interactions entre la CPA et le lymphocyte T naïf. Les signaux de co-stimulation sont secondaires au signal 1 ;
- Le **signal 3**, étant la reconnaissance de l'interleukine-2 (IL-2) par son récepteur sur le lymphocyte T ; ce qui conduit à la prolifération des lymphocytes T.

Ce système d'activation et de prolifération à trois signaux des lymphocytes est déclenché en présence d'anticorps étrangers non reconnus par le système immunitaire comme faisant partie du soi. Ceci est valable pour les antigènes provenant d'un transplant ou d'un agent pathogène (bactérie, virus, micromycètes, parasites). (Figure 6)

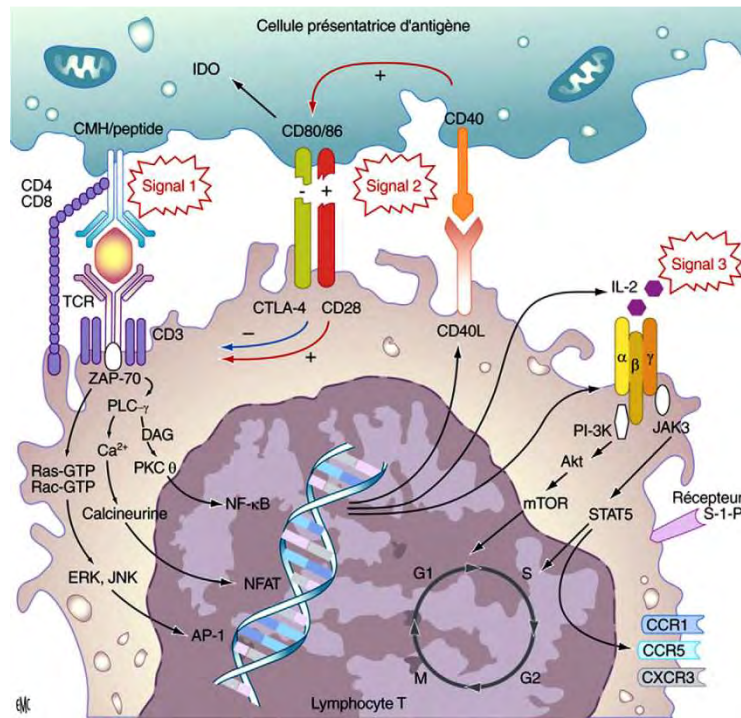


Figure 6 : Les différentes étapes de l'activation lymphocytaire T par les cellules présentatrices d'antigènes (16)

AP-1 : activating protein-1, IL-2 : Interleukine-2, m-TOR : mammalian target of rapamycin, NFAT : nuclear factor of activated T-cells, NF-κB : nuclear factor-kappa B, PKC θ : protéine kinase C thêta, TCR : T cell receptor, Ras-GTP, Rac-GTP, ERK, et JNK : intervenants de la voie des MAP-kinases

I.B.1.a. Signal 1

L'antigène présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de la CPA est reconnu par le récepteur de l'antigène TCR à la surface du lymphocyte et active ce signal 1. En intracellulaire, nous retrouvons l'activation, via la molécule CD3, de trois voies de signalisation (la voie des MAP-kinases, la voie calcium dépendante avec le couple calcium-calcineurine, et la voie passant par la protéine kinase C thêta). Ces trois voies de signalisation activent respectivement les facteurs de transcription cytosoliques suivant : l'activating protein-1 (AP-1), le nuclear factor of activated T-cells (NFAT) et le nuclear factor-kappa B (NF-κB). Ces facteurs de transcriptions permettent la production du ligand de CD40 (CD154), de l'interleukine-2 et de CD25 (chaîne alpha du récepteur à l'interleukine-2) ; molécules nécessaires pour les signaux 2 et 3 de la réponse immunitaire. (16,17) (Figure 6)

Concernant la voie calcium dépendante de la calcineurine, l'activation du récepteur TCR conduit à un influx de calcium extracellulaire. Le calcium se lie à la calmoduline et le complexe calcium/calmoduline se lie aux deux sous-unités de la calcineurine et l'active. Une fois activée, la calcineurine déphosphoryle le facteur de transcription NFAT et l'active. Il peut ainsi être transloqué dans le noyau du

lymphocyte et déclencher la transcription des ligands et des cytokines nécessaires pour les deuxième et troisième signaux. (17,18) (Figure 6)

I.B.1.b. Signal 2

Les interactions entre la cellule présentatrice d'antigènes et le lymphocyte T naïf relatives au signal 2 sont basées sur la liaison entre CD154 et son récepteur CD40. Le ligand CD154 produit par le lymphocyte T naïf se lie à son récepteur CD40 à la surface de la cellule présentatrice d'antigènes. Cela induit une production des ligands de co-stimulations CD80 et CD86 par la cellule présentatrice d'antigène qui se lient à leurs récepteurs CTLA-4 et CD28 à la surface du lymphocyte T. Ce deuxième signal de co-stimulation vient augmenter le premier signal médié par le TCR en activant le complexe AP-1/NFAT. (16) (Figure 6)

I.B.1.c. Signal 3

Le troisième signal correspond à la fixation de l'interleukine-2 à son récepteur sur le lymphocyte T. Ce signal est secondaire aux deux premiers via la production de d'interleukine-2 et de CD25 (la chaîne alpha du récepteur à l'IL-2). Cette action autocrine de l'IL-2 permet, via deux voies de signalisation intracellulaires, la production de mammalian target of rapamycin (m-TOR) et des protéines STATS qui permettent respectivement la prolifération cellulaire des lymphocytes en leur permettant de passer du stage G1 au stade S de leur cycle cellulaire, et l'expression de récepteurs aux chimiokines (CCR1, CXCR3, CCR5) et de molécules d'adressage leur permettant de quitter l'organe lymphoïde secondaire pour rejoindre l'élément étranger au corps (pathogène ou organe du receveur). (16,17) (Figure 6)

La prolifération cellulaire des lymphocytes T nécessite des nucléotides puriques et pyrimidiques respectivement produits par l'inosine-5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) et la dihydroorotate déshydrogénase. (16,17)

I.B.2. Stratégie thérapeutique immunosuppressive chez le patient transplanté

Le principe du traitement immunosuppresseur est d'inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Pour prévenir et inhiber les rejets de transplantation

(17). Le traitement anti-rejet d'entretien est basé sur un panel de médicaments immunosuppresseurs que l'on peut regrouper en quatre classes pharmacologiques :

(19) (Figure 7)

- Les anti-calcineurines : Tacrolimus (TAC) et Ciclosporine (CsA)
- Les inhibiteurs de signal de prolifération (anti-mTOR) : Sirolimus (Siro) et Évérolimus (Evéro)
- Les anti-métabolites : Azathioprine et Acide Mycophénolique (MPA)
- Les corticostéroïdes : Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisone.

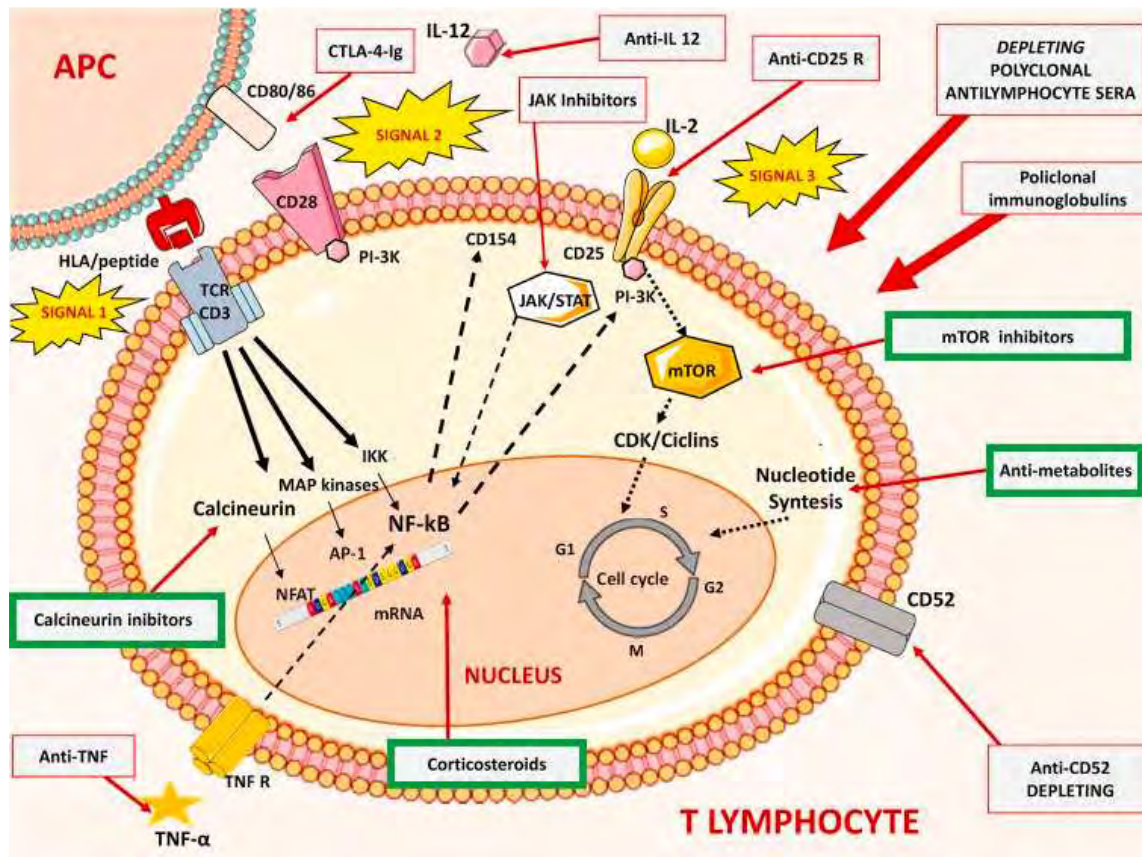


Figure 7 : Les principales cibles pharmacologiques des immunosuppresseurs avec leurs classes pharmacologiques associées (20)

En vert : classes pharmacologiques utilisées en traitement anti-rejet d'entretien

Le schéma de référence du traitement anti-rejet d'entretien des patients transplantés est composé d'une trithérapie basée sur un anti-calcineurine auquel il est rajouté un anti-métabolite (principalement l'Acide Mycophénolique) et un corticostéroïde. (17,19) L'anti-calcineurine peut être remplacé par un inhibiteur du signal de prolifération afin d'éviter une néphrotoxicité trop importante causée par ces derniers. (16,19) Le corticostéroïde est souvent retiré au bout de 3 à 6 mois post-greffe, mais il peut-être administré au long cours à faible dosage (généralement 5 mg par jour). (16)

I.B.2.a. Les inhibiteurs du signal 1 : les anti-calcineurines

Dans la classe des anti-calcineurines, deux molécules sont utilisées dans la prévention et traitement du rejet de l'allogreffe :

- Le **Tacrolimus**, une lactone macrocyclique naturellement produite par l'actinobactérie *Streptomyces tsukubaensis*,
- La **Ciclosporine**, un cyclopeptide naturellement produit par le micromycète *Beauveria nivea* (ou *Tolyocladium inflatum* Gams). (21–23) (Figure 8)

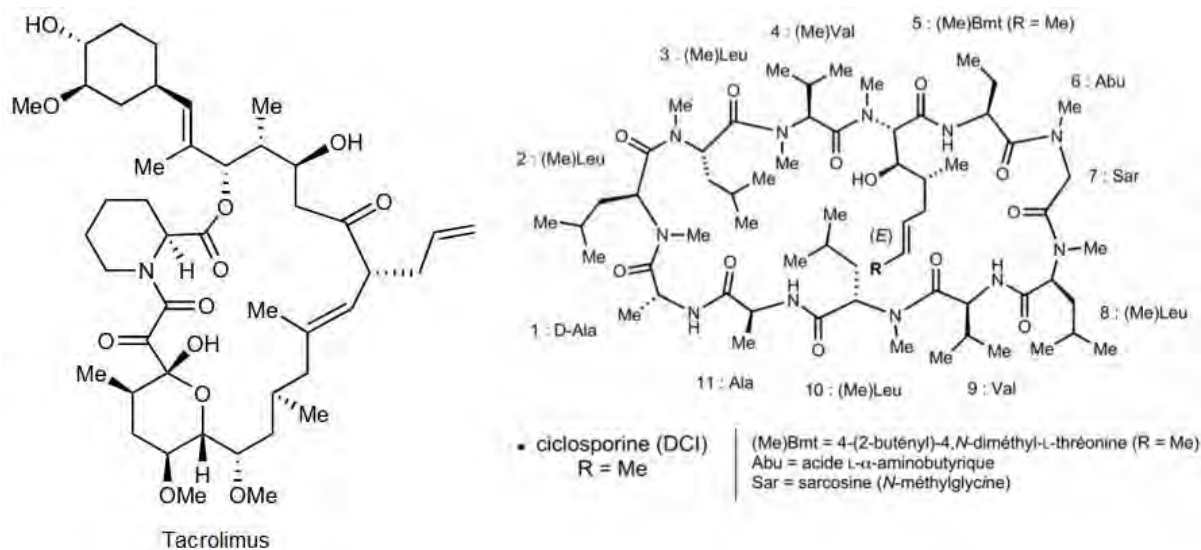


Figure 8 : Structure du Tacrolimus et de la Ciclosporine (23)

❖ Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des anti-calcineurines se base sur la liaison entre le principe actif et une immunophiline. Cette liaison est spécifique et compétitive. Le complexe principe actif/immunophiline se lie à la calcineurine et inhibe son activité par liaison allostérique. Ainsi, la calcineurine, qui est une sérine-thréonine phosphatase, ne pourra pas déphosphoryler le facteur de transcription P-NFAT en NFAT. L'absence de translocation de NFAT dans le noyau du lymphocyte empêche le signal 1 et la synthèse des molécules qui en découle (CD54, IL-2,...). Il y a ainsi une suppression de l'activation des lymphocytes T et de la prolifération des lymphocytes B T-dépendants. (16,21)

Les immunophilines intervenant dans cette inhibition sont la cyclophiline pour la Ciclosporine et la Fk binding protein 12 (FkBP-12) pour le Tacrolimus (anciennement appelé FK-506). (17,21)

❖ Pharmacocinétique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du Tacrolimus et de la Ciclosporine sont résumées dans le tableau ci-dessous. (Tableau 2)

La faible F moyenne du Tacrolimus est sujette à de grandes variabilités interindividuelles. La forme pharmaceutique (libération immédiate ou libération prolongée) influe aussi sur F et sur les concentrations sanguines. En effet, pour les formes à libération prolongée, la concentration moyenne dans le sang est augmentée de 50 %, et les variations des C_{max} et C_{min} sont réduites par rapport aux formes à libération immédiate. Par exemple, le PROGRAF® à libération immédiate possède une F orale de 20-25 %. En revanche, ENVARSUS® est décrit comme ayant une F orale 40 % supérieure à celle de PROGRAF® (soit 28-35 %). (21,24)

L'absorption limitée du Tacrolimus est causée par l'effet de la glycoprotéine-P (P-gp ou ABCB1) au niveau de l'intestin grêle. Etant substrat de la P-gp, le Tacrolimus est efflué dans la lumière intestinale diminuant ainsi son absorption et sa biodisponibilité, malgré une absorption présente toute au long de l'intestin. (24)

Le métabolisme du Tacrolimus est principalement hépatique et légèrement intestinal via les cytochromes P450 3A4 et 3A5. Le métabolisme du Tacrolimus est soumis polymorphisme génétique du CYP3A5 (*voir partie Définitions de pharmacologie*). (21,24,25) Le métabolisme de la Ciclosporine est aussi hépatique, mais il est seulement réalisé par le CYP 3A4. Les métabolites produits sont inactifs. Le CYP 3A4 catalyse sur des monohydroxylations, des dihydroxylations, N-déméthylations à divers endroits de la Ciclosporine. Malgré ces modifications, la structure peptidique de la CsA est conservée dans ses 15 métabolites. (21,26)

❖ Posologies

Dans le tableau 3 sont regroupées les posologies du Tacrolimus en fonction de l'indication et de l'organe transplanté. Pour la population pédiatrique, les doses nécessaires pour avoir une même concentration sanguine en Tacrolimus doivent être 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte. (21)

Les posologies issues des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de Tacrolimus et de Ciclosporine synthétisées dans les tableaux 3 et 4, ne sont présentées qu'à titre indicatif. Elles sont applicables quelque soit la forme utilisée (libération immédiate ou prolongée). Il reste bien précisé dans les RCP que la posologie de ces médicaments repose sur les signes cliniques de rejet et de

tolérance, ainsi que sur les dosages des concentrations résiduelles sur sang total. Ce suivi des dosages est appelé suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et permet de contrôler au mieux les concentrations sanguines. (21)

Caractéristique pharmacocinétique	Tacrolimus		Ciclosporine
	Libération immédiate	Libération prolongée	
F	20-25 %	≥ 20-25 %	20-50 %
T_{max}	1-3 h	6 h	1-2 h
Distribution	Forte liaison aux érythrocytes (> 98,8 %) 1 % : liaison aux protéines plasmatiques (albumine, α-1-glycoprotéine acide)		Extravasculaire +++ <u>33-47 %</u> : plasma (liaison à 90 % aux lipoprotéines) <u>4-9 %</u> : lymphocytes, 5-12 % : granulocytes <u>41-58 %</u> : érythrocytes
Métabolisme	Hépatique : CYP 3A4, 3A5		Hépatique : CYP 3A4
Métabolites	Inactifs		15 métabolites inactifs
Élimination des métabolites	95 % biliaire, 2 % urinaire		> 90 % biliaire, 6 % urinaire
Clairance	Sujet sain : 2,25 L/h Sujet transplanté : 4-6 L/h		ND
T_{1/2}	Sujet sain : 43 h Sujet transplanté : 10-15 h		4-25 h

Tableau 2 : Caractéristiques pharmacocinétiques du Tacrolimus et de la Ciclosporine (21,24-26) ND : non documenté dans le RCP

Organe transplanté	Prévention du rejet de greffe	Traitement du rejet de greffe
Foie	<u>Adulte</u> : 0,10-0,20 mg/kg/j <u>Enfant</u> : 0,30 mg/kg/j	Posologie au moins équivalente à la prévention du rejet de greffe
Reins	<u>Adulte</u> : 0,20-0,30 mg/kg/j <u>Enfant</u> : 0,30 mg/kg/j	Posologie au moins équivalente à la prévention du rejet de greffe
Cœur	<u>Adulte</u> : - Soit 0,075 mg/kg/j - Soit 2-4 mg/j en association avec MPA + corticoïdes ou Sirolimus + corticoïdes <u>Enfant</u> : 0,10-0,30 mg/kg/j	Posologie au moins équivalente à la prévention du rejet de greffe : - <u>Adulte</u> : 0,15 mg/kg/j - <u>Enfant</u> : 0,20-0,30 mg/kg/j
Poumons	ND	0,10-0,15 mg/kg/j
Pancréas	ND	0,2 mg/kg/j
Intestinale	ND	0,3 mg/kg/j

Tableau 3 : Posologies de Tacrolimus en fonction de l'indication et de l'organe transplanté (17,21) ND : Non documenté dans les RCP

Posologie d'initiation	10-15 mg/kg/j en 2 prises
Posologie d'entretien (après 15 jours de posologie d'initiation)	2-6 mg/kg/j en 2 prises
Posologie lors d'une tri- ou quadrithérapie	3-6 mg/kg/j

Tableau 4 : Posologies de Ciclosporine chez le patient transplanté solide (17,21)

Les spécialités avec une forme à libération immédiate se prennent deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, alors que les spécialités à libération prolongée se prennent qu'une fois par jour. Les différentes spécialités ne sont pas interchangeables, un changement de spécialité engendre une autre posologie ainsi qu'un STP. (21)

Les objectifs thérapeutiques usuels des concentrations sanguines en Tacrolimus et en Ciclosporine sont dans le tableau ci-dessous. (Tableau 5)

Anti-calcineurine	Objectifs thérapeutiques	
Tacrolimus	C_{min} en début de période post-transplantation immédiate	<u>Transplantations hépatiques</u> : 5-20 ng/mL <u>Transplantations rénales et cardiaques</u> : 10-20 ng/mL
	C_{min} en traitement d'entretien	5-15 ng/mL
Ciclosporine	C_{min}	100-150 ng/mL
	C_{max} (mesurée 2h après la prise)	600-1800 ng/mL

Tableau 5 : Objectifs thérapeutiques des anti-calcineurines (21)

❖ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des anti-calcineurines sont résumés dans le tableau 6 ci-dessous. Dans les tableaux 6, 10 et 12, les termes utilisés pour qualifier la fréquence et la gravité des effets indésirables (EI) sont définis comme suivant :

- « **Fréquent** » : EI très fréquent à fréquent (21)
- « **Peu fréquent** » : EI peu fréquent à rare (21)
- « **Grave** » : EI nécessitant une possible hospitalisation, voir engageant le pronostic vital (12)
- « **Modérément grave** » : EI causant exceptionnellement une hospitalisation, potentiellement invalidant ou nécessitant un arrêt généralement temporaire du traitement (12)
- « **Faiblement grave** » : EI potentiellement gênant, mais ne justifiant pas l'arrêt du traitement (12)

Principaux effets indésirables		Fréquence et gravité	
		Tacrolimus	Ciclosporine
Infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires		+++	+++
Néphrotoxicité aiguë et chronique		+++	+++
Neurotoxicité	Tremblements, convulsions, céphalées, neuropathies	+++	+++
	Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible	++	++
Cardiotoxicité et troubles vasculaires	Hypertension artérielle, coronaropathies ischémiques, tachycardie, accidents vasculaires emboliques et ischémiques	+++	+++
	Torsades de pointes	++	++
Hépatotoxicité		+++	+++
Troubles du métabolisme	Hyperglycémie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie	+++	+++
Anomalies électrolytiques	Hyper- et hypokaliémie, hypomagnésémie	+	+
Cancers et syndromes lymphoprolifératifs	Tumeurs cutanées, syndrome lymphoprolifératifs	++	++
Hématotoxicité		+	+
Troubles digestifs		+	+
Troubles divers	Hyperplasie gingivale	+/-	+/-
	Hirsutisme	-	+/-

Tableau 6 : Les principaux effets indésirables des anti-calcineurines (12,21)

+++ : Fréquent et grave, ++ : Peu fréquent et grave, + : Fréquent et modérément grave, +/- : Peu fréquent et faiblement grave, - : Absent

La néphrotoxicité des anti-calcineurines est d'abord composée de lésions aiguës fonctionnelles et réversibles (doses-dépendantes), puis de lésions chroniques structurelles et irréversibles caractérisées par une hyalinose artériolaire progressive, une glomérulosclérose ischémique progressive (irréversible), une fibrose interstitielle et des lésions tubulo-interstitielles. (27)

I.B.2.b. Les inhibiteurs du signal 3 : les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs du mTOR sont représentés par deux molécules dont l'indication est la prévention du rejet de greffe :

- Le **Sirolimus** ou Rapamycine, une lactone macrocyclique lipophile naturellement produit par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*,
- L'**Évérolimus**, une lactone macrocyclique hémisynthétique obtenue par alkylation d'un hydroxyéthyl sur la fonction alcool du carbone 40 du Sirolimus. (21,23) (Figure 9)

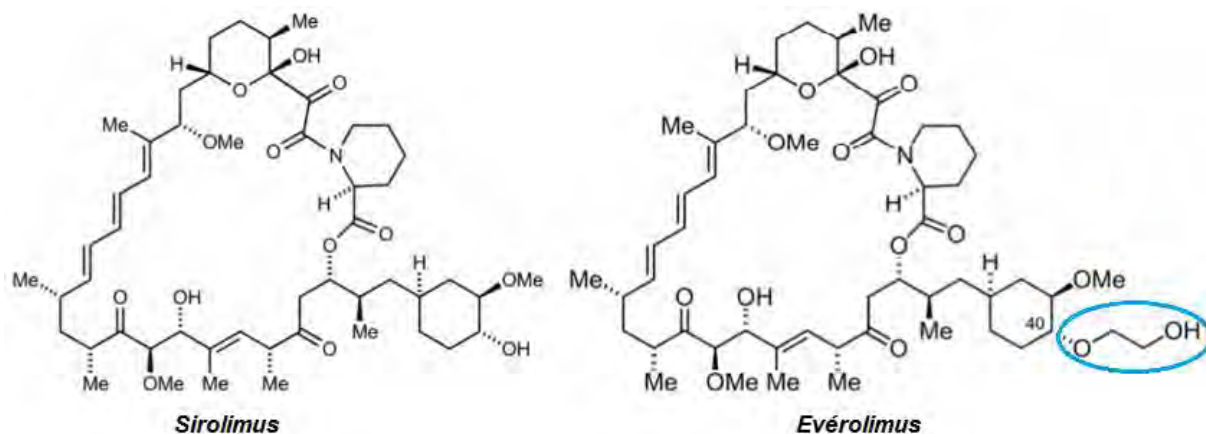


Figure 9 : Structure du Sirolimus et de l'Évérolimus (23)

❖ Pharmacodynamie

Le mécanisme de cette classe de médicaments est de bloquer la molécule mTOR qui intervient lors de la mitose des cellules (hématopoïétiques et non hématopoïétiques (cellules musculaire lisses vasculaires,...)), notamment lors de la prolifération des lymphocytes T activés. Le principe actif se lie à FkBP-12, mais il n'a pas d'effet sur ce ligand. En revanche, le complexe principe actif/FkBP-12 va se lier (liaison de forte affinité) à la kinase mTOR et empêche la phosphorylation de la protéine kinase p70S6k et de 4E-BP1. Ces deux composés sont, sans phosphorylation par mTOR, incapables d'initier la traduction des composés nécessaires à la mitose. Ainsi, le cycle cellulaire est arrêté en phase G1 ; la prolifération des lymphocytes T activés reste bloquée. (16,21,28)

❖ Pharmacocinétique

Le tableau 7 présente les principales caractéristiques pharmacocinétiques de Sirolimus et de l'Évérolimus. L'hydroxyéthyl (entouré en bleu dans la figure 9) de l'Évérolimus est responsable des différences pharmacocinétiques entre le Sirolimus et l'Évérolimus.

Ces deux principes actifs ont, tous les deux, une large distribution cellulaire, une faible corrélation entre la dose et l'exposition systémique, une étroite corrélation entre l'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations résiduelles. Les anti-mTOR subissent de fortes variabilités intra et interindividuelles. Leur affinité pour la P-gp tend à diminuer la F via le système d'efflux des entérocytes. Les différences entre

leur métabolisme, leur lipophilie et leur affinité pour FkBP-12 sont responsables de leur différence de distribution cellulaire. (21,28–30)

Caractéristique pharmacocinétique	Sirolimus	Évérolimus
T_{max}	1-2 h	1-2 h
F per os	15 %	30 %
T_{1/2}	62 +/- 16 h	28 h +/- 7h
Temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre	5-7 jours	4 jours
Distribution	Large distribution cellulaire dans les éléments figurés du sang : <ul style="list-style-type: none"> - 95 % érythrocytes, - 1 % lymphocytes - 1 % granulocytes) Fraction plasmatique : 3 % de la dose administrée (40 % de la fraction plasmatique lié aux lipoprotéines)	Large distribution cellulaire Fraction plasmatique : 74 % de liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	Hépatique +++ (3A4)	Hépatique +++ (3A4)
Métabolites	7 métabolites inactifs, principalement o-déméthylés ou hydroxylés	6 métabolites inactifs hydroxylés
Élimination des métabolites	91,1 % biliaire 2,2 % urinaire	80 % biliaire 20 % urinaire
Substrat de la P-gp	Oui	Oui

Tableau 7 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques du Sirolimus et de l'Évérolimus (21,28–30)

❖ Posologies

Les différences de structures chimiques entre ces deux anti-mTOR induisent les différences pharmacocinétiques évoquées ci-dessus. Ces dernières sont à l'origine des différences de posologie indiquées dans le rejet de transplantation (Tableaux 8 et 9). La T_{1/2} étant plus grande pour le Sirolimus, la prise sera quotidienne et unique. En revanche, les prises d'Évérolimus sont biquotidiennes et espacées de 12 heures.

Contrairement à l'Évérolimus, un délai de 5 à 7 jours est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec le Sirolimus. Pour pallier ce délai, une dose de charge unique trois fois supérieure à la dose quotidienne (soit 6 mg) est possible (Tableau 8).

Dose de charge en début de traitement	6 mg	
Dose quotidienne unique	3-5 mg (généralement 2 mg)	
Dose maximale	40 mg/j	
Objectif thérapeutique	Association avec Cyclosporine	4-12 ng/mL
	Hors association avec Cyclosporine	12-20 ng/mL

Tableau 8 : Posologies du Sirolimus en transplantation d'organe solide (21)

Les posologies de l'Évérolimus dépendent de l'état de la fonction hépatique et du type d'organe transplanté (Tableau 9). Elles sont majoritairement comprises entre 1 et 3 mg/j, réparties en deux prises. L'objectif thérapeutique des concentrations sanguines en Évérolimus en traitement d'entretien entre 4 et 20 ng/mL.

Organe transplanté	Fonction hépatique normale	Insuffisance hépatique		
		Légère	Modérée	Sévère
Reins, cœur	0,75 mg, 2x/j	0,5 mg, 2x/j	0,5 mg, 2x/j	0,25 mg, 2x/j
Foie	1 mg, 2x/j	0,75 mg, 2x/j	0,5 mg, 2x/j	0,5 mg, 2x/j

Tableau 9 : Posologies de l'Évérolimus selon la fonction hépatique (21)

Tout comme pour les anti-calcineurines, les posologies des anti-mTOR évoquées ci-dessus sont données à titre indicatives et sont valables en initiation de traitement. En effet, le Sirolimus et l'Évérolimus nécessitent des ajustements de posologie guidés par un STP. Compte-tenu de la longue $T_{1/2}$ des anti-mTOR, les ajustements se font à 4-5 jours d'intervalle les uns des autres.

❖ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des anti-mTOR sont listés dans le tableau 10 ci-dessous. Les termes utilisés pour qualifier la fréquence et la gravité sont les mêmes que ceux utilisés dans le tableau 6 présentant les EI des anti-calcineurines.

Principaux effets indésirables		Fréquence et gravité
Infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires		+++
Neurotoxicité	Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible	++
	Céphalées	+
Cardiotoxicité et troubles vasculaires	Tachycardie, épanchement péricardique, hypertension artérielle, accident thromboembolique veineux et pulmonaires, lymphocèle/lymphoedèmes	+++
Troubles du métabolisme	Hyperglycémie, hyperlipidémie	+++
Anomalies électrolytiques	Hypokaliémie	+
Cancers et syndromes lymphoprolifératifs	Tumeurs cutanées, syndrome lymphoprolifératifs, carcinome neuroendocrinien cutané	+++
Hématotoxicité	Thrombocytopenie, leucopénie, anémie, pancytopenie	+++
Troubles hépatiques	Bilan hépatique anormal	+++
Troubles digestifs, musculo-squelettiques, psychiatriques, endocriniens	Douleur abdominale, nausée, vomissements, troubles du transit, pancréatite, stomatite/aphtes buccaux, arthralgie, ostéonécrose, cutanés, menstruels, érectiles, insomnie, anxiété,...	+

Tableau 10 : Les principaux effets indésirables des anti-mTOR (12,21)

+++ : Fréquent et grave, ++ : Peu fréquent et grave, + : Fréquent et modérément grave, +/- : Peu fréquent et faiblement grave, - : Absent

Malgré leurs effets indésirables nombreux, les anti-mTOR ont l'avantage d'être moins néphrotoxique que les anti-calcineurines. Ils possèdent également des propriétés antinéoplasiques utiles chez les patients transplantés avec des antécédents oncologiques. (16)

I.B.2.c. Les inhibiteurs du signal 3 : les anti-métabolites

I.B.2.c.i. Azathioprine

L'Azathioprine est un anti-métabolite indiqué dans la prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. (21)

❖ Pharmacodynamie et métabolisme

L'Azathioprine est une pro-drogue dérivée de la purine et de l'imidazole, dont les produits du métabolisme cellulaire bloquent la synthèse *de novo* des purines et perturbent le cycle cellulaire lors de la formation des brins d'ADN. Une fois absorbé au niveau intestinal, l'azathioprine est rapidement métabolisée par la glutathion-S-transférase (GST) en une deuxième pro-drogue : la 6-mercaptopurine (6-MP), et un

composé méthyl-nitro-imidazole. Seule la 6-mercaptapurine diffuse dans les cellules pour être métabolisée par trois voies enzymatiques cellulaires :

- La xanthine oxydase transforme la 6-MP en acide 6-thiourique inactif et éliminé par les urines ;
- La thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) méthyle le résidu thiol en 6-méthylmercaptapurine inactive ;
- En revanche, l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HPRT) et l'IMPDH permettent la formation de 6-thioinosine monophosphate puis de la 6-thioxanthosine monophosphate. Ensuite, via l'action de la guanosine monophosphate synthétase (GMPS) et de kinases, il y a formation de dérivés polyphosphatés de la 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) (16,21,23,31)

Il s'agit de ces derniers dérivés de la 6-TGN qui permettent l'activité cytotoxique et immunosuppressive induite par la prise d'azathioprine. En effet, ils sont intégrés lors de la synthèse des brins d'ADN lors de la phase S du cycle cellulaire et ils produisent des cassures simples brins et des anomalies de synthèse. Le cycle est alors bloqué en phase G2-M et un arrêt de la réplication cellulaire. En plus de cette activité cytotoxique, les dérivés de la 6-TGN inhibent de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase (PRPP) ; cela conduit à une inhibition de la synthèse *de novo* des purines. L'effet immunosuppresseur est aussi permis par l'action des métabolites de l'azathioprine sur l'enzyme Rho guanosine triphosphatase permettant l'apoptose des lymphocytes T. (16,21,23,31) (Figure 10)

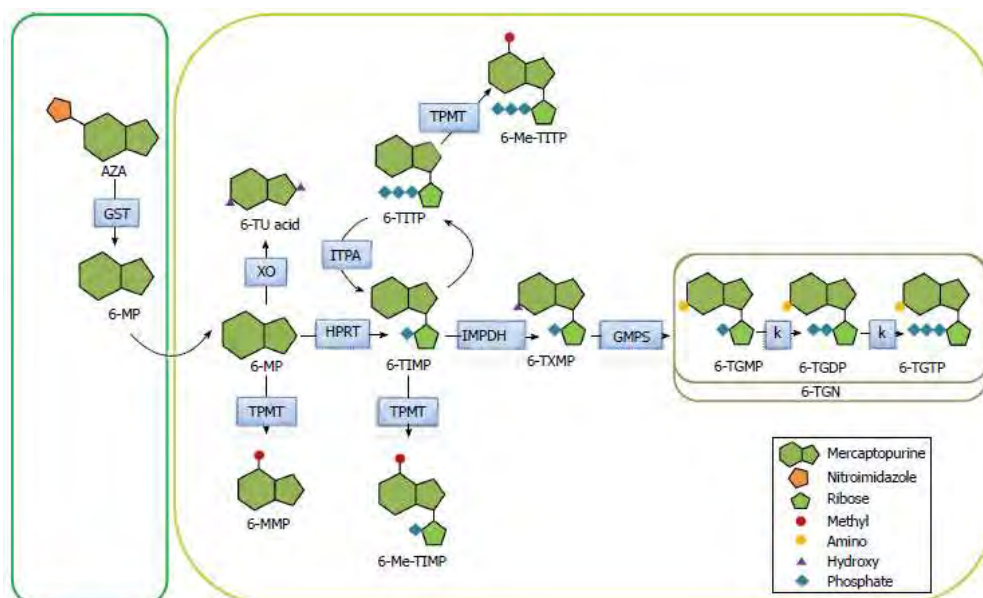


Figure 10 : Métabolisme de l'Azathioprine et de la 6-mercaptapurine (32)

❖ Pharmacocinétique

L'Azathioprine a une absorption incomplète et variable allant de 50 à 72 %. La T_{max} du 6-MP est de 2 heures. La distribution du 6-MP est uniforme dans tout le corps (excepté le cerveau) et l'Azathioprine est liée à 30 % aux protéines plasmatiques. L'élimination est urinaire à 50 % au bout de 24h (sous forme d'acide thiourique) et biliaire à 12 % au bout de 48 %. La demi-vie de la 6-MP est assez courte, au maximum 2 heures. (21,33)

❖ Posologie de l'azathioprine

Dans le cadre de la transplantation, l'Azathioprine est prise entre 1 et 3 mg/kg/j chez l'adulte. Tout changement de posologie doit être espacé de 2 semaines depuis le dernier changement de posologie. (17,21,33)

❖ Effets indésirables

Outre les risques plus fréquents d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires, les principaux effets indésirables de l'Azathioprine sont une hématotoxicité (leucopénie, myélosuppression, thrombopénie,...) et des tumeurs bénignes et malignes et non précisées (tumeurs, lymphomes, cancers de la peau, sarcomes, leucémies,...). (21)

I.B.2.c.ii. Acide Mycophénolique

L'Acide Mycophénolique est un autre anti-métabolite que l'Azathioprine. L'Acide Mycophénolique est indiqué en association à la Ciclosporine et aux corticoïdes, dans la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. (21) Cependant en pratique, il est davantage utilisé en association avec le Tacrolimus et les corticoïdes ; l'Acide Mycophénolique ayant peu à peu remplacé l'Azathioprine dans les protocoles d'immunosuppression de maintien.

❖ Pharmacodynamie

Le Mycophénolate Sodique (MMS) et le Mycophénolate Mofétil (MMF) sont deux formes différentes, respectivement un sel sodique et un ester 2-morpholinoéthylrique, du même principe actif : l'Acide Mycophénolique. Ce produit de fermentation du *Penicillium brevicompactum* est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-5'-monosphosphate déshydrogénase de type 2 que l'on retrouve présent dans les lymphocytes B et T. L'inhibition exercée sur l'IMPDH conduit au blocage de la synthèse *de novo* des purines ; il en découle un arrêt de la prolifération des lymphocytes B et T. De plus, l'Acide Mycophénolique induit des processus transcriptionnels catalytiques chez les lymphocytes les faisant devenir insensibles aux antigènes dont ils sont spécifiques. (16,21,23) (Figure 11)

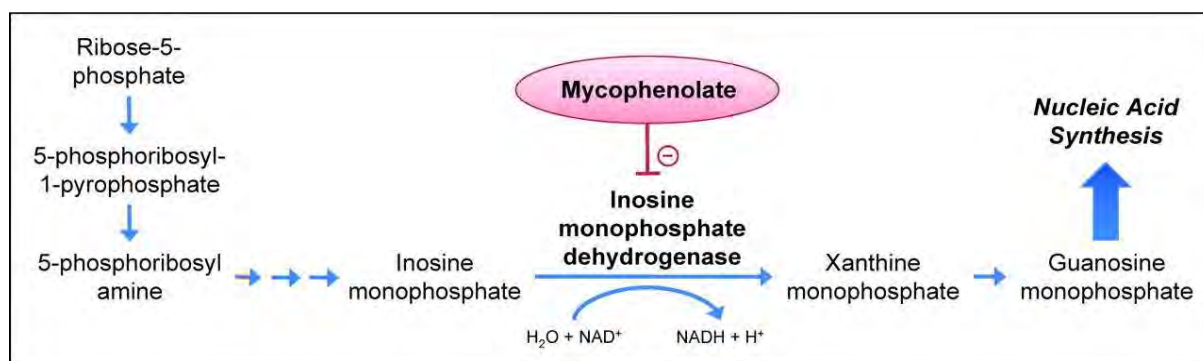


Figure 11 : Action du Mycophénolate au sein de la synthèse *de novo* des purines (12)

❖ Pharmacocinétique

Le MMF est une pro-drogue du MPA. Une fois administré, le MMF est absorbé en grande partie par l'intestin (via la protéine 1 de multirésistance médicamenteuse (MDR1)) et subit une hydrolyse par les estérases intestinales ; il est transformé en MPA actif. Quelque soit la forme du médicament (MMS ou MMF), l'absorption est quasiment complète ainsi que la biodisponibilité (94 % pour le MMF). La T_{max} du MPA est aux alentours d'1,5 à 2 heures. (21,34)

Une fois dans le système vasculaire, le MPA se retrouve à 99,99 % dans la fraction plasmatique et seule 0,01 % de la dose absorbée se retrouve au niveau des éléments cellulaires. La liaison du MPA aux protéines plasmatiques et surtout l'albumine est forte (97 %). A l'état d'équilibre, le MPA possède un volume de distribution de 50 L. (21,34)

Le MPA est métabolisé en glucuronide phénolique du MPA (MPAG) inactif par l'UDP-glucuronyl transférase (isoforme UGT1A9). Une petite partie du MPA est aussi métabolisée en acyl-glucuronide du MPA (AcMPAG) actif et potentiellement responsable de certains effets indésirables notamment gastro-intestinaux. Le MPAG est quant à lui lié à 82 % aux protéines plasmatiques. Il semblerait qu'il y ait un métabolisme minoritaire via les CYP450 qui produirait du 6-O-desmethyl-MPA en très faible quantité. (21,34)

Les demi-vies du MPA et du MPAG sont respectivement 12 et 16 heures, avec des clairances respectives de 8,6 et 0,45 L/h. On retrouve moins d'1 % du MPA éliminé dans les urines. Le reste est métabolisé en MPAG principalement éliminé par les urines (93%), mais aussi par voie biliaire (6%). Cette fraction éliminée par voie biliaire va bénéficier du cycle entéro-hépatique. En effet, lors de l'excrétion de la bile au repas suivant, et au contact de la flore intestinale (principalement *Escherichia coli* et sa β -glucuronidase), le MPAG va être déconjugué par cette dernière. Il y a de nouveau du MPA dans l'intestin ; le MPA est réabsorbé et nous observons ainsi un 2^{ème} pic d'absorption du MPA environ 6 à 12 heures après le premier pic d'absorption. Cette réabsorption représente en moyenne 40 % de la dose totale absorbée. (34,35)

L'élimination du MPAG dans les urines se fait grâce à des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATPs) et à la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2). L'excrétion biliaire des glucuronides (dont le MPAG) est permise par d'autres protéines d'élimination : certains isoformes des OATPs, MRP2 et la protéine de résistance aux cancers (BCRP). (21,34) (Figure 12)

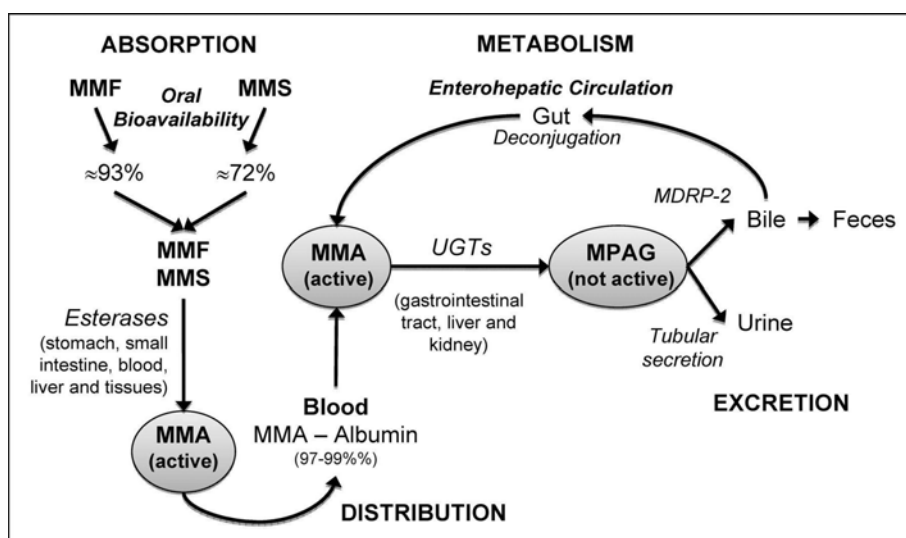


Figure 12 : Schéma synthétique de la pharmacocinétique du Mycophénolate (12)

❖ Posologie

Les doses et posologies ci-dessous sont indiquées dans la prévention du rejet de transplantation. Dans le cas du MPA, le rejet de greffe n'a pas d'incidence sur sa pharmacocinétique, il n'y a donc pas de différence de posologie entre le traitement préventif et curatif. (17,21) (Tableau 11)

Spécialité	Adulte		Enfant
	Posologie classique	Transplantation rénale, insuffisance rénale sévère, personne âgée	
CELLCEPT®	1,5 g, 2x/j	1 g, 2x/j	750 mg à 1 g, 2x/j
MYFORTIC®	720 mg, 2x/j (dose maximale chez l'insuffisant rénal)		ND
<u>Equivalence de posologie</u> : 720 mg 2x/j de MYFORTIC® = 1 g 2x/j de CELLCEPT®			

Tableau 11 : Posologies de l'Acide Mycophénolique en transplantation d'organe solide
ND : Non documenté dans les RCP

❖ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de l'Acide Mycophénolique, ainsi que leur fréquence et leur gravité sont récapitulés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 12)

Principaux effets indésirables		Fréquence et gravité
Infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires		+++
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Papillome cutané, épithéliomes, sarcome de Kaposi, syndrome lymphoprolifératif	+++
Hématotoxicité	Thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, pancytopenie, anémie	+++
Troubles digestifs	Diarrhées doses-dépendantes, constipation, dyspepsie, nausées, vomissements,...	+
Troubles cardiaques et vasculaires	Tachycardie, hypo- et hypertension, thrombose veineuse, vasodilatation, lymphocèle	+++
Troubles du métabolisme	Hyperglycémie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie	+++
Anomalies électrolytiques	Hyper- et hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie	+++
Troubles neurologiques et psychiatriques	Céphalées, vertiges, anxiété, confusion, dépression, agitation	+
Troubles respiratoires	Toux, dyspnée, pneumopathie interstitielle, épanchement pleural,...	+++
Troubles hépatiques et rénaux	Anomalies du bilan hépatique et augmentation de la créatininémie	+
Troubles divers	Acné, prurit, arthralgie, myalgie, asthénie, pyrexie, œdèmes,...	+/-

Tableau 12 : Les principaux effets indésirables de l'Acide Mycophénolique (21)

+++ : Fréquent et grave, ++ : Peu fréquent et grave, + : Fréquent et modérément grave, +/- : Peu fréquent et faiblement grave, - : Absent

L'avantage de l'Acide Mycophénolique est l'absence de néphrotoxicité, et une certaine néphroprotection pouvant être utile chez le patient sous anti-calcineurines. En revanche, contrairement aux autres immunosuppresseurs, l'Acide Mycophénolique est contre-indiqué en cas de grossesse.

I.B.2.d. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Dans le traitement immunosuppresseur d'entretien, les corticostéroïdes utilisés sont principalement : la Prednisone et la Prednisolone. Ces corticostéroïdes de synthèse ont des structures semblables aux glucocorticoïdes physiologiques comme la Cortisone et l'Hydrocortisone. En revanche, ils possèdent une activité glucocorticoïde plus importante (action anti-inflammatoire et immunosuppressive) et une activité minéralocorticoïde plus faible (rétention hydro sodée), d'où leur indication dans le cadre de la prévention et du traitement de rejet d'allogreffe. (21,23,36) (Figure 13)

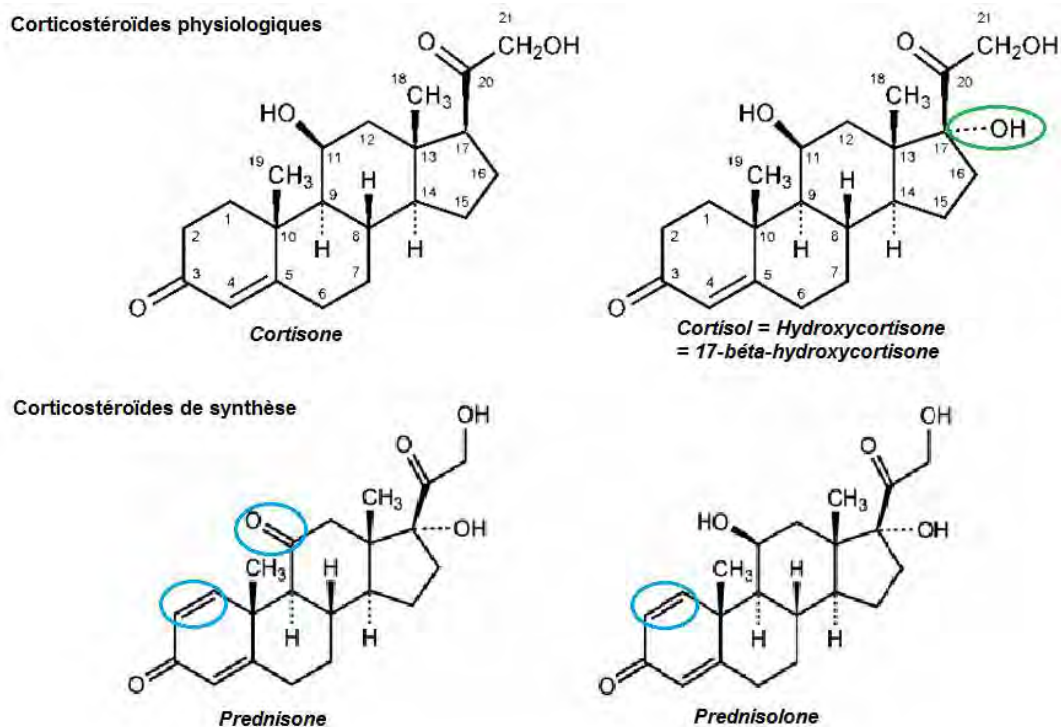


Figure 13 : Structures des corticostéroïdes physiologiques, et de synthèse utilisés contre le rejet d'allogreffe (23)

Entouré en vert : différence entre l'Hydrocortisone et la Cortisone

Entouré en bleu : différences entre les corticoïdes de synthèse et l'Hydrocortisone

❖ Pharmacodynamie

Les glucocorticoïdes sont des molécules lipophiles ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Leur action immunosuppressive, principalement ciblée sur l'immunité cellulaire, est à la fois qualitative et quantitative. Leurs effets dépendent principalement de la liaison des corticoïdes à leur récepteur intracellulaire, une fois lié le complexe est transloqué au niveau du noyau pour inhiber la transcription des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) et immunitaires (IL-2, IL-4, IL-12, INF γ , GM-CSF). NF κ B et AP-1, des facteurs de transcription essentiels pour la réponse immunitaire, sont aussi inhibés. (37)

Au niveau de l'**immunité innée**, les effets des corticoïdes sont :

- Une baisse des monocytes-macrophages, des polynucléaires éosinophiles et basophiles, et des mastocytes circulants causée par une redistribution vasculaire vers les organes lymphoïdes ;
- Une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose des monocytes et macrophages, mais aussi des polynucléaires neutrophiles (malgré leur augmentation dans le système vasculaire) à cause de la diminution de leur adhésion aux cellules endothéliales ;
- Une diminution de la production de monoxyde d'azote responsable de la vasodilatation, de l'extravasation des cellules vers le site inflammatoire et de l'œdème ;
- L'activité immunitaire des cellules est diminuée et leur activation inhibée (dégranulation, phagocytose,...). (37)

Au niveau des **lymphocytes T**, les corticoïdes effectuent :

- Une diminution significative des lymphocytes circulants surtout les TCD4 via une redistribution vers le secteur lymphoïde et une induction de l'apoptose ;
- Une diminution de la prolifération et de leur activité (cytotoxicité) causée par la diminution de production de cytokines précédemment décrite. (37)

Nous retrouvons une légère action sur l'immunité humorale représentée par les lymphocytes B, eux aussi redistribués vers le secteur lymphoïde. Nous retrouvons également une diminution de la production des immunoglobulines et un catabolisme des ces immunoglobulines. (37)

❖ Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes sont résumées dans le tableau ci-dessous. (Tableau 13) Après une très bonne absorption orale rapide, la Prednisone et la Prednisolone sont inter-converties via les 11- β -hydroxystéroïde deshydrogénase de types 1 et 2, avec une tendance vers la production de Prednisolone active (la Prednisone inactive étant une pro-droge). (21,38,39)

Paramètre PK	Prednisone	Prednisolone
T _{max}	1-2 h	5 h
F	93 %	86 %
Métabolisme	Hépatique avec réactions de phase I et II CYP 3A4 et 3A5	
Métabolites	Métabolites hydroxylés et plus hydrophiles : 20 β -hydroxyprednisone et 6 β -hydroxyprednisolone	
Élimination	Mixte : urinaire et biliaire Majoritairement sous forme de métabolites Très faible fraction de la dose administrée éliminée par voie rénale sous forme inchangée	
T _{1/2} plasmatique	3,4-3,8 h	2,5-3,5 h

Tableau 13 : Caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes utilisés en transplantation (21,38,39)

❖ Posologies

Actuellement, dans le cadre de la prévention du rejet de greffe, les corticoïdes sont utilisés à faible dose quotidienne (5-20 mg/j). En traitement curatif du rejet de greffe, ils sont utilisés à plus forte dose en injectable avec des molécules ayant un effet uniquement anti-inflammatoire et immunosuppresseur. (17,36)

❖ Effets indésirables

Les nombreux effets indésirables des corticoïdes sont récapitulés dans le tableau suivant (Tableau 14). Ces effets indésirables sont d'autant plus présents et importants que les corticoïdes sont utilisés au long cours et à forte dose.

Principaux effets indésirables des corticoïdes per os	
Troubles endocriniens	Syndrome de Cushing, déficit/insuffisance/atrophie surrénalienne, diabète latent, retard de croissance,....
Troubles psychiatriques	Insomnie, agitation, nervosité, humeur euphorie,...
Troubles gastro-intestinaux	Ulcère gastro-duodéal, ulcère de l'intestin grêle, perforations et hémorragies digestives,...
Troubles oculaires	Vision floue, glaucome, cataracte
Troubles vasculaires	Hypertension artérielle
Troubles musculo-squelettiques	Atrophie musculaire précédée par faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fractures pathologiques, ruptures tendineuses,...
Troubles cutanés	Retard de cicatrisation, atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose,...
Infections bactériennes, virales et fongiques	

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des effets indésirables des corticoïdes (21)

I.B.3. Risque infectieux et agents infectieux opportunistes

De multiples causes sont responsables d'infections post-transplantations ; certaines sont liées au receveur, d'autres au transplant,... Cependant, la problématique du risque infectieux est principalement liée à la prise de traitements immunosuppresseurs. Ces derniers vont rendre le système immunitaire moins réactif vis-à-vis des agents pathogènes, notamment à cause des déficits de l'immunité cellulaire et humorale et de la neutropénie, tous secondaires à la prise de ces médicaments. (40) Le patient va donc être davantage sensible à des maladies infectieuses communautaires, mais aussi aux agents pathogènes opportunistes. Concernant les bactériémies, le risque infectieux est multiplié par 40. (40)

Les pathogènes responsables des complications infectieuses sont, par ordre décroissant d'incidence, les suivants : les bactéries (50 % à 66 %), les virus (15 à 40 %), les micromycètes (5 à 11 %), et les parasites (< 1 %). (40)

Fishman et *Lavillegrand et al.* ont chacun défini 3 périodes post-transplantations mettant en évidence les risques d'infections et les pathogènes responsables de complications infectieuses après une transplantation (tout organe confondu pour *Fishman*, rénale pour *Lavillegrand et al.*). D'abord, apparaissent les infections nosocomiales liées à l'opération et aux conditions de transport du greffon. Puis, vient la période des infections opportunistes causée par une forte immunosuppression. Enfin, nous observons la période des infections communautaires. Dans cette dernière période, certaines infections opportunistes peuvent se développer chez les

patients sensibles ou à risque. Ces derniers ayant besoin d'une immunosuppression plus forte (risque de rejet). (40,41) (Figure 14)

Les principaux pathogènes opportunistes sont consignés dans le tableau 15. Cependant, les pathogènes responsables d'infections précoces sont différents, nous retrouvons notamment *Staphylococcus aureus* résistant ou non à la méticilline, les bacilles Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, les entérocoques, *Candida spp.*, *Influenzae spp.*, *Parainfluenzae spp.*, le virus respiratoire syncytial, le métapneumovirus, *Pneumocytis jirovecii*, *Aspergillus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*,... (40)

	Agents pathogènes	Maladie infectieuse Remarques
Micromycètes	<i>Aspergillus spp.</i> (<i>Aspergillus fumigatus</i> +++)	Aspergilloses pulmonaires invasives
	<i>Candida albicans</i>	Candidoses invasives
	<i>Candida glabrata</i>	
	Cryptococcus neoformans	Cryptococcose
	<i>Pneumocytis jirovecii</i> = <i>Pneumocytis carinii</i>	Pneumocystose
	Champignons filamenteux	Mucormycoses, fusarioses et phaeohyphomycoses
	Champignons endémiques : - Histoplasma - Coccidioides - Blastomyces - Paracoccidioides	Très rares en France : - Histoplasmose - Coccidioïdomycose - Blastomycose - Paracoccidioïdomycose
Virus	<i>Cytomégalovirus</i> (CMV)	Augmentation du risque de survenue d'autres infections opportunistes et de rejet de greffe
	<i>Herpes simplex</i> 1 et 2 (HSV 1 et HSV 2)	
	Virus varicelle-zona (VZV)	
	Herpèsvirus humain 6 (HHV-6)	
	Virus d'Epstein-Barr (EBV ou HHV-4)	
	Parvovirus B19	
	Virus BK	
Bactéries à croissance lente	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose
	<i>Rhodococcus equi</i>	
	<i>Nocardia spp.</i>	Nocardiose
Bactéries	<i>Clostridium difficile</i> = <i>Clostridioides difficile</i>	Colite infectieuse
Parasites	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Anguillulose

Tableau 15 : Liste des principaux pathogènes opportunistes chez le patient transplanté (40–42)

Du fait du grand nombre de pathogènes susceptibles d'infecter les patients transplantés, les anti-infectieux sont davantage prescrits en préventif et en curatif. Il se pose donc la question des potentielles interactions existantes entre les anti-infectieux et les immunosuppresseurs, ainsi que de leurs effets sur les concentrations sanguines de ces derniers et de leurs effets thérapeutiques chez les patients.

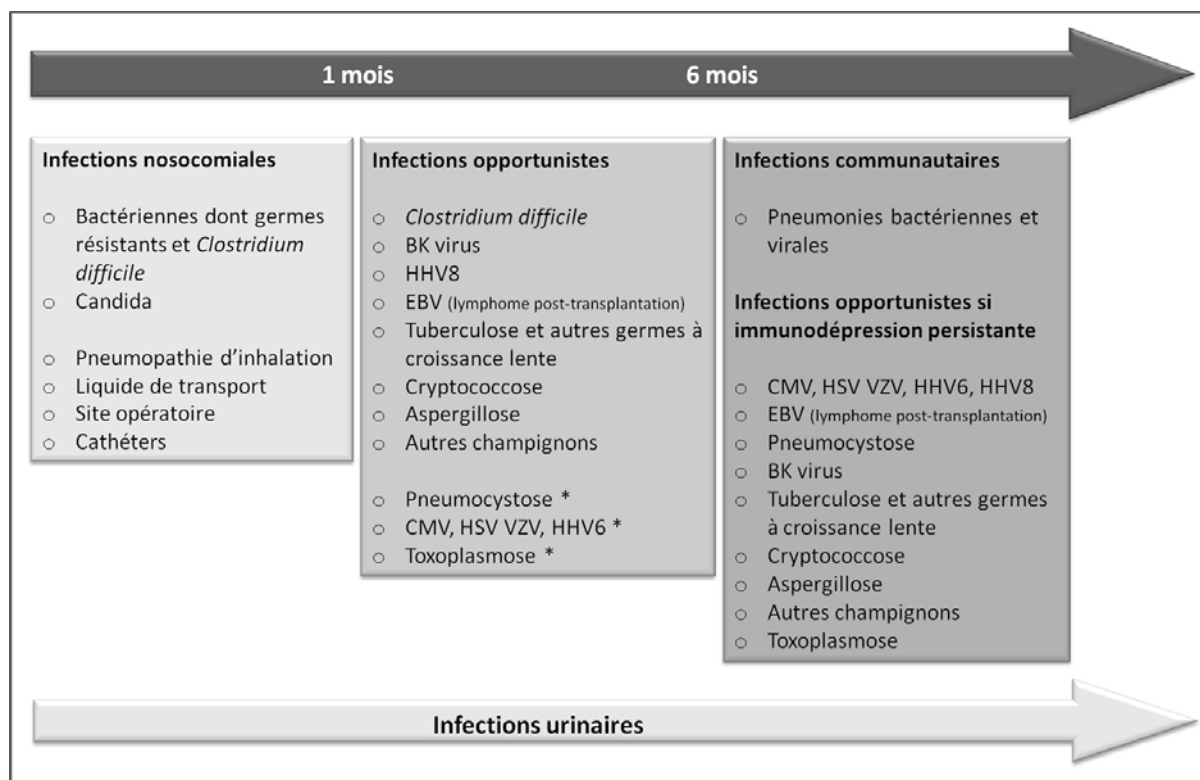


Figure 14 : Chronologie de survenue des infections après transplantation rénale selon Lavillegrand (40)

*Infections opportunistes théoriquement couvertes par les prophylaxies anti-infectieuses recommandées dans les trois à six premiers mois suivant la greffe

I.C. Les interactions entre les anti-calcineurines et anti-mTOR, et les anti-infectieux

Dans cette partie, ainsi que dans les autres parties détaillant les interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux, nous nous intéresserons uniquement aux médicaments disponibles en pharmacie de ville dont la forme pharmaceutique permet une administration par voie entérale (comprimés, gélules, solutions et suspensions buvables,...) et parentérale (injectable,...) ; excluant ainsi les formes topiques (crèmes, pommades, gels), les collyres et pommades ophtalmiques, les gouttes auriculaires, et les autres formes locales tels que les inhalateurs.

I.C.1. Interactions avec les antibiotiques

I.C.1.a. Macrolides et apparentés

Les macrolides sont usuellement prescrits en traitement des infections ORL et broncho-pulmonaires, les infections cutanées bénignes, les infections odontostomatologiques et intra-abdominales, mais aussi dans certaines infections génitales non gonococciques, infections à *Mycobacterium avium* chez les personnes VIH positives, la toxoplasmose de la femme enceinte, et en prophylaxie méningocoque contre-indiqué à la rifampicine. Malgré leurs effets connus sur le CYP 3A4, cette classe d'antibiotique est susceptible d'être prescrite chez les patients transplantés autant par les médecins que par les dentistes. (21,43)

Les **macrolides**, ainsi que la **Pristinamycine** sont responsables de fortes augmentations des C_{min} , des C_{max} et des ASC des anti-calcineurines et des anti-mTOR. Seuls la Spiramycine et l'Azithromycine font exception et n'augmentent pas ou peu les paramètres pharmacocinétiques de ces immunosuppresseurs. (Tableau 17)

Selon *Kovarik et al.*, l'Erythromycine augmente la biodisponibilité de l'Évérolimus par une inhibition modérée du CYP 3A4. Dans cette même étude, 33 effets indésirables légers à modérés, et réversibles à l'arrêt de l'étude ont été imputés à l'Évérolimus. (44)

Le Sirolimus n'est pas néphrotoxique. Cependant, d'après *Capone et al.*, une insuffisance rénale aiguë est observée lors de la co-administration Clarithromycine/Sirolimus (clairance de la créatinine augmentée de 2,65 fois et la créatininémie diminuée de 38,6). Cette néphrotoxicité imputée à l'association Clarithromycine/Sirolimus est réversible au bout de 8 jours après arrêt de l'association. (45)

La co-administration Évérolimus et Clarithromycine a nécessité une adaptation de posologie (diminution de 75 % de la dose initiale) afin de limiter l'augmentation de la C_{min} . Seul l'arrêt de l'Évérolimus a permis un retour progressif dans les concentrations résiduelles cibles. Après 10 jours d'arrêt de l'Évérolimus, les valeurs biologiques sont revenues à la normale et l'insuffisance rénale observée s'est atténuée. (46)

Suite à une décision industrielle, la Josamycine n'est plus commercialisée par le laboratoire Astellas Pharma depuis la fin du mois de mars 2023. (15)

Mécanisme d'inhibition enzymatique des macrolides

Les résultats constatés dans le Tableau 17 mettent en évidence le mécanisme d'inhibition enzymatique des macrolides sur les cytochromes P450 (en l'occurrence du 3A4) et de la P-gp. Parmi toutes les familles d'antibiotiques utilisés en médecine de ville, les macrolides est la seule famille composée d'inhibiteurs enzymatiques aussi puissants.

Les macrolides, excepté la Spiramycine, forment grâce au CYP3A4 des métabolites de type nitrosoalcane. Ces derniers forment des complexes inactifs avec les CYP3A4 en se liant au fer ferreux du cytochrome. Ainsi, les macrolides exercent une inhibition du métabolisme des anti-calcineurines et des anti-mTOR par inactivation des CYP3A4. (47) Cette liaison CYP3A4/macrolide est réversible, et dépendante de l'affinité du macrolide pour le cytochrome. (48,49)

En effet, les autorités de sécurité du médicament européenne (European Medicines Agency (EMA)) et américaine (Food and Drug Administration (FDA)) ont classé les agents inhibiteurs enzymatiques en trois catégories en fonction de leurs effets sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par les CYP450 co-administrés. (50) (Tableau 16)

Catégorie d'inhibiteur enzymatique	Variations pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par les CYP450	
	Aire sous la courbe	Clairance
Inhibiteurs forts	↑ ≥ 5 fois	↓ ≥ 80 %
Inhibiteurs modérés	↑ ≥ 2 fois et < 5 fois	↓ ≥ 50 % et < 80 %
Inhibiteurs faibles	↑ ≥ 1,25 fois et < 2 fois	↓ ≥ 20 % et < 50 %

Tableau 16 : Critères utilisés par l'EMA et la FDA pour définir la puissance d'un inhibiteur enzymatique (50)

L'ASC (= Aire Sous la Courbe) correspond à l'exposition du patient au médicament.

Plus l'affinité du macrolide pour le CYP3A4 est forte, plus les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique seront importantes. Ainsi, elles auront d'autant plus d'effets sur les concentrations circulantes en anti-rejet que l'affinité est grande.

Pour conclure, les macrolides sont des substrats du CYP3A4, certains sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (Erythromycine, Clarithromycine), d'autres seulement du CYP3A4 (Roxithromycine). Nous distinguons 3 groupes de macrolide en fonction de leur affinité pour le CYP 3A4 : (49,51)

- Ceux ayant une **forte affinité** : l'Erythromycine et la Clarithromycine ;
- Ceux ayant une **affinité moyenne** : la Josamycine et la Roxithromycine ;
- Ceux ayant **pas ou peu d'affinité** : la Spiramycine ou l'Azithromycine.

En plus de l'effet sur le métabolisme hépatique des anti-calcineurines, il semblerait qu'il y ait un effet sur leur absorption due à la présence des CYP3A4 au sein des entérocytes. L'inhibition des CYP3A4 au sein de ces cellules épithéliales intestinales conduit à une diminution du métabolisme pré-systémique des anti-calcineurines. L'inhibition de la P-gp, quant à elle, augmente aussi la biodisponibilité des anti-calcineurines par diminution de l'efflux de ces dernières dans la lumière intestinale par la P-gp des entérocytes. Dans un premier temps, il y a une augmentation de la biodisponibilité, puis dans un second temps une augmentation des concentrations sanguines (48,49,52,53). Selon certains auteurs, les inhibiteurs de la P-gp tels que Clarithromycine peuvent augmenter la concentration intracellulaire en anti-rejet, augmentant ainsi les effets indésirables tels que la néphrotoxicité. (45)

Concernant la Pristinamycine, le mécanisme est mal connu, mais il semblerait qu'une inhibition du métabolisme hépatique couplé avec une inhibition de la P-gp située au niveau des cellules épithéliales intestinales augmenterait respectivement les concentrations sanguines et la biodisponibilité orale des anti-calcineurines (54).

	Tacrolimus			Ciclosporine			Sirolimus			Évérolimus		
	Posologie ATB	Résultats	Sources	Posologie ATB	Résultats	Sources	Posologie ATB	Résultats	Sources	Posologie ATB	Résultats	Sources
Erythromycine	250 mg, 2-4x/j pdt 2-4j	Cmin ↑ 4,6 à 6,5 fois *	(48,55)	500 mg/j	Cmin ↑ 3-10 fois *	(49)		Cmin ↑ 4,4 fois Tmax ↑ 1,4 fois ASC ↑ 4,2 fois	(21)	500 mg, 3x/j pdt 5j	Cmax ↑ 2 fois * ASC ↑ 4,4 fois * T1/2 ↑ 39 %	(44)
	250 mg/j, 2-7j	$\frac{Cmin}{D}$ ↑ 3 fois * AIM : 1,4 à 4,6 fois *	(55)				1 g, 3x/j pdt 5-7j	Cmin ↑ 5 fois °	(56)			
Clarithromycine	500 mg, 2x/j	Cmin ↑ 5,83 fois à J5	(57)	500 mg, 3x/j pdt 21j	Cmin ↑ 10 fois *	(48)	250 mg, 2 fois/j	J7 : Cmin ↑ 8,41 fois	(45)	500 mg, 2x/j	Évéro 1 mg 2x/j : Cmin ↑ 11,4 fois Évéro 0,25 mg, 2x/j : Cmin ↑ 5,70 fois	(51)
	J0-3 : 500 mg, 2x/j J4 et + : 250 mg, 2x/j	J3 : Cmin ↑ 3,22 fois * J4 et + : Cmin ↑ 4,33 fois *	(58)							500 mg, 2x/j pdt 14j	Cmin ↑ 7,33-22 fois	(46)
		Cmin ↑ 2,45-2,3 fois	(59)									
Josamycine				2g/j pdt 5j	Cmin ↑ 3-5 fois	(60)						
					Cmin ↑ 4 fois	(49)						
Roxithromycine				150 mg, 2x/j pdt 11j	Cmin ↑ 50 % **	(52)						
					Cmin ↑ 25 % **	(49)						
Azithromycine	500 mg/j, 3j	↑	(61)									
	+ Ceftriaxone	↑	(62)									
Spiramycine					PK ↔	(49)						
				3 MUI, 2x/j pdt 10-14j	Cmin ↔	(63,64)						
Pristinamycine	1 g, 2x/j pdt 5-6j	Cmin ↑ 2,5-6,9 fois	(54,65)		Cmin ↑ 65 %	(49)						

* Résultats significatifs
** Résultats non significatifs
° Résultat malgré une diminution de dose en Sirolimus

↑ : Augmentation
↓ : Diminution
↔ : Pas de modification

$\frac{Cmin}{D}$: concentration minimale rapportée à la dose

AIM : ampleur de l'interaction médicamenteuse
PK : Pharmacocinétique

Tableau 17 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec des macrolides (et apparentés macrolides)

I.C.1.b. Autres antibiotiques

Outre les macrolides, d'autres classes d'antibiotiques interagissent avec anti-calcineurines et anti-mTOR. Leurs effets et mécanismes y sont renseignés dans le tableau suivant (Tableau 18).

La **Clindamycine** est métabolisée majoritairement par le CYP3A4 (S-oxydation) et légèrement par le 3A5 (N-déalkylation) (66,67). De plus, la Clindamycine a une activité d'inducteur enzymatique des CYP3A4 responsable d'un excès de métabolisme hépatique des anti-rejets (anti-calcineurines et anti-mTOR), et d'une diminution plus rapide de leurs concentrations sériques résiduelles. (67)

L'**Acide Fusidique** est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques cutanées, osseuses et articulaires. (21) Malgré l'absence d'interaction d'après le thésaurus des interactions médicamenteuses, il semblerait que l'Acide Fusidique soit un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp (53). L'acide fusidique serait, via ce mécanisme, à l'origine d'augmentation des concentrations sériques de plusieurs principe actifs (statines, rifampicine, inhibiteurs de protéases,...) (68,69). Les effets décrits restent cependant peu documentés et non observés jusqu'à présent avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR.

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses, nous retrouvons un effet inhibiteur faible du CYP 3A4 pour la **Doxycycline** (53,70). Cependant, cet effet reste très peu documenté et non observé avec les anti-calcineurines.

Les **aminosides** (Tobramycine, Gentamycine, Amikacine) et les **polymyxines** (Colistine = polymyxine E utilisée sous forme d'aérosol) sont connues pour leur néphrotoxicité. Leur co-administration avec les anti-calcineurines néphrotoxiques conduit à un risque majoré de néphrotoxicité et à une augmentation de la créatininémie des patients. Une surveillance de la fonction rénale est nécessaire, ainsi qu'une adaptation de posologie si nécessaire. (14,71)

Les **fluoroquinolones**, utilisées pour les infections à germes sensibles, ne sont pas substrat des acteurs du métabolisme oxydatif. Le PYLERA® est la quadrithérapie en première intention probabiliste du traitement contre *Helicobacter pylori*. (14) Quelques interactions sont notées dans les RCP de la Ciprofloxacine, de la Lévofloxacine et du PYLERA® (Tableau 18).

Les **sulfamides** sont indiqués dans le traitement infections à germes sensibles comme *Pneumocystis jirovecii*. BACTRIM® (= **Cotrimoxazole** = Triméthoprim + Sulfaméthoxazole) est usuellement utilisé à faible dose en prophylaxie anti-infectieuse chez le patient transplanté, notamment dans les trois à six premiers mois post-transplantation (AMM dans la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé (VIH,...)). (21,72) Cependant, l'utilisation de **Triméthoprim** peut induire une hyperkaliémie chez les patients sujets aux troubles du métabolisme potassique ou souffrant d'une insuffisance rénale. Le risque d'hyperkaliémie est d'autant plus important lors de son utilisation avec les médicaments potentiellement hyperkaliémisants (TAC, CsA) (addition d'effets indésirables). (21) Un risque d'augmentation de la créatininémie et de la ciclosporinémie existe en cas d'utilisation de Triméthoprim *per os* avec la Ciclosporine. (71) Ces effets seraient dus à une diminution de la sécrétion tubulaire de la créatinine causée par le triméthoprim. (72)

Antibiotique		Posologie antibiotique	Résultats	Mécanisme d'interaction	Remarques	Sources
Lincosamides : Clindamycine		2400 mg/j, pdt 6j	Dès J1 : ↓ Cmin 60-70 % *	Induction enzymatique CYP ☒	↑ posologie TAC °	(67)
Acide fusidique				Inhibition enzymatique CYP ☒	Effet inhibiteur enzymatique temp- dépendant visible au bout de 28j	(53,73)
					Risque ↑ créatininémie et ciclosporinémie	(21)
Tétracyclines : Doxycycline				Inhibition enzymatique CYP ☒	Effet inhibiteur faible	(53,70)
Aminosides				Addition de néphrotoxicité et risque ↑ créatininémie	Surveillance fonction rénale et adaptation de posologie	(14,71)
Polymyxines						
Sulfamides anti-infectieux : Triméthoprime +/- Sulfaméthoxazole				Addition d'effets indésirables avec les anti-calcineurines (hyperkaliémie)	Hyperkaliémie chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des troubles du métabolisme potassique	(14,21)
				Diminution sécrétion tubulaire de la créatinine causée par Triméthoprime	Risque ↑ créatininémie et ciclosporinémie	(71,72)
		Prise unique BACTRIM®	PK Siro ↔		Pas d'information sur la prise de BACTRIM® au long cours chez les patients insuffisants rénaux prenant du Sirolimus	(72)
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine			↑ transitoire créatininémie si co- administration avec CsA	Mesure bihebdomadaire de la créatininémie	(21)
	Lévofloxacine		T1/2 ↑ 33 %			(21)
PYLERA® : sous-citrate de bismuth potassique + métronidazole + tétracycline chlorhydrate				Addition d'effets indésirables avec les anti-calcineurines	Addition de risque d'hyperkaliémie	(21)
				Compétition entre deux substrats	Métronidazole substrat du CYP 3A4, mais ni inducteur ni inhibiteur → risque ↑ ciclosporinémie (compétition entre substrats)	(53,74)
* Résultats significatifs ☒ Avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR ° Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques				↑ : Augmentation PK : Pharmacocinétique		

Tableau 18 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antibiotiques (hors macrolides et anti-mycobactériens)

I.C.1.c. Anti-mycobactériens : Rifampicine, Rifabutine

D'après les résultats renseignés dans le Tableau 19, la Rifampicine diminue considérablement l'exposition des patients aux anti-rejets, et augmente l'élimination de ces derniers. La Rifampicine, et dans une moindre mesure, la Rifabutine sont de puissants inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp (53,75–77).

Il est décrit que l'effet inducteur enzymatique du CYP3A4 de la rifampicine va, en complément de son effet sur la tacrolémie qui devient indétectable, antagoniser les effets inhibiteurs enzymatiques d'autres médicaments administrés en même temps (Itraconazole,...) (76).

Selon *Tortorici et al.*, le mécanisme d'induction sur le CYP3A4 et la P-gp se réalise au niveau de la barrière intestinale et du foie. Les sujets sains ayant reçu la Rifampicine avec des anti-rejets ont bien toléré cette association sur dose unique malgré quelques effets indésirables faibles à modérés (augmentations transaminases, hyper-éosinophile, hyperkaliémie, gamma-GT élevées,...). (78)

D'après *Kovarik et al.*, une forte variabilité interindividuelle de l'interaction entre la Rifampicine et l'Évérolimus est mise en évidence. (79)

Pour les interactions de la Rifabutine avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR, il n'y a pas d'étude, ni de cas rapporté. Mais les effets attendus sont similaires à ceux démontrés avec la Rifampicine.

Mécanisme d'induction enzymatique de la Rifampicine

Le mécanisme de l'induction enzymatique n'est pas clairement établi. Cependant, une fois dans la cellule, la Rifampicine se lie à un récepteur nucléaire orphelin, le Pregnane X Receptor (PXR), et l'active. Le complexe Rifampicine/PXR forme un hétérodimère avec un autre récepteur, le Retinoid X Receptor (RXR). Cet hétérodimère se lie à divers éléments de réponse de l'ADN et active la transcription de certaines zones d'ADN. Ce mécanisme médie l'expression de nombreuses molécules tels les CYP 3A4, 1A1, 2C8 et 2C9, certaines protéines d'efflux (P-gp, MDR1, MRP2), certaines familles d'enzymes de conjugaisons (UGT-glucuronyltransferase, sulfotransferase, carbocysterase). D'autres mécanismes semblent entrer en compte dans l'induction des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 3A5. Dans les hépatocytes et les entérocytes, nous retrouvons donc une augmentation de l'expression, des mRNA et des protéines du CYP 3A4, de la P-gp, de MRP2 et de l'organic anion-transporting protein 2 (OATP2) (75,80,81).

Ainsi, les anti-calcineurines et les anti-mTOR se retrouvent (75,79,81,82) :

- Davantage captés par les hépatocytes via l'OATP2 et OATP-C ;
- Davantage métabolisés par les CYP450 (notamment le 3A4) au niveau hépatique et intestinal ;
- Davantage efflués par la P-gp dans la lumière intestinale avec une diminution de la biodisponibilité orale ;
- Davantage excrétés dans l'intestin et dans la bile (une fois métabolisé et conjugué (glucuronisé) ou non).

Cela se caractérise par les modifications pharmacocinétiques significatives suivantes (76,77,79–81,83,84) :

- Une diminution des ASC, des C_{max} et des C_{min}
- Une diminution de la biodisponibilité *per os*
- Une augmentation de la clairance totale

La Rifampicine et la Rifabutine agissent donc sur l'absorption, la distribution et le métabolisme de phase I et II et l'élimination des anti-calcineurines et des anti-mTOR. En revanche, il est difficile de déterminer la part de chaque phase de la pharmacocinétique du Sirolimus dans ces interactions. (79) Du fait de la multiplicité des effets inducteurs causée par la Rifampicine, il est difficile de différencier les effets causés par les CYP de ceux de la P-gp concernant la pharmacocinétique des anti-rejets (85).

L'effet inducteur du système enzymatique microsomal est maximal au bout de 7 jours d'administration de Rifampicine, et il perdure jusqu'à 14 à 21 jours après l'arrêt d'un traitement quotidien par Rifampicine (75). La Rifampicine n'est pas métabolisée au niveau hépatique, ainsi il n'y a aucune compétition entre la Rifampicine et les substrats des CYP (75,84).

Le mécanisme d'induction enzymatique décrit ci-dessus est commun à tous les inducteurs enzymatiques. Cependant, chaque agent inducteur enzymatique a une puissance d'induction qui lui est propre. Ainsi, les interactions médicamenteuses n'auront pas forcément la même incidence sur les concentrations en médicament en fonction de l'inducteur enzymatique utilisé.

Anti-mycobactériens : Rifampicine				
Immunosuppresseur	Posologie Rifampicine	Résultats	Adaptations de posologie	Sources
Tacrolimus	600 mg/j, pdt 18j	ASC ↓ 68 % F(orale) ↓ 7 %		(75)
	600 mg/j	Tacrolémie ↓	Dose TAC ↑ jusqu'à 32 mg/j °	(86)
Ciclosporine	600 mg/j, pdt 11j	ASC ↓ 70 % F(orale) ↓ 17 %		(75)
	11j de traitement	<u>J2</u> : Ciclosporinémie indétectable <u>J19 après arrêt ttt</u> : Ciclosporinémie détectable		(87)
	300 mg 2x/j	Cmin ↓ 68,99 %	Dose CsA doublée ∞	(88)
Sirolimus (dose unique de 20 mg)	600 mg/j, pdt 14j	ASC ↓ 82 % * Cmax ↓ 71 % * CL(orale) ↑ 5,5 fois		(78)
Évérolimus (dose unique de 4 mg)	600 mg/j	ASC ↓ 63 % Cmax ↓ 58 % T1/2 ↓ 26 % CL(orale) ↑ 172 % 6-hydroxycortisol urinaire ↑ * α		(79)
			Dose Evéro ↑ 6 fois (soit 30 mg/j) °	(89)
		Dose Evéro ↑ 5,5 fois (soit 25 mg/j) °		
* Résultats significatifs ° Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques ∞ Ciclosporinémie faible, hors des objectifs thérapeutiques α Paramètre montrant l'effet inducteur enzymatique de la Rifampicine			↑ : Augmentation ↓ : Diminution ↔ : Pas de modification	

Tableau 19 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec la Rifampicine

Parmi le panel des antibiotiques disponibles en pharmacie de ville, nous retrouvons des classes qui peuvent être associées sans problèmes avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR tels que les bêta-lactames (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) seuls ou associés avec des inhibiteurs de bêta-lactamases, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les nitrohétérocycles, les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique (fosfomycine,...). En revanche, pour les autres classes d'antibiotiques (macrolides, Rifampicine), une vigilance est nécessaire lors de leur délivrance à des patients traités par anti-calcineurines et/ou anti-mTOR.

I.C.2. Interactions avec les antifongiques

Cinq classes d'antifongiques sont délivrables en pharmacie de ville (14,21) :

- **Les dérivés triazolés et tétrazolés** : Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole ;
- **Les dérivés imidazolés** : Kétoconazole, Miconazole ;
- **Les polyènes macrocycliques** : Amphotéricine B, Nystatine ;
- **Les allylamines antifongiques** : Terbinafine
- **Les fluoropyrimidines** : Flucytosine.

I.C.2.a. Dérivés triazolés

Le Fluconazole, le Voriconazole, et l'Itraconazole ont de multiples indications (Tableau 20). Le Voriconazole est indiqué en prophylaxie antifongique notamment chez le sujet immunodéprimé.

Antifongique triazolé	Indications
Fluconazole	Candidoses systémiques et au niveau des muqueuses Cryptococcoses neuroméningées Coccidioïdomycose
Itraconazole	Mycoses superficielles à aspergillus et les dermatomycoses à <i>Pityriasis versicolor</i> Mycoses systémiques et viscérales (aspergillomes, aspergillose bronchopulmonaire, pulmonaire, et invasive, chromomycoses, histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses)
Voriconazole	Aspergilloses invasives Candidémies Candidoses graves résistantes ou des infections fongiques graves résistantes au Fluconazole

Tableau 20 : Indications des antifongiques triazolés (21,47)

Les dérivés triazolés sont susceptibles d'être prescrit chez le patient transplanté. Cependant, cette classe d'antifongiques est connue pour être composée de puissants inhibiteurs enzymatiques des CYP450 (3A4 entre autres) et de la P-gp. Le mécanisme mis en jeu dans ces interactions est identique à celui décrit pour les macrolides.

❖ Fluconazole

Le tableau 21 récapitule les effets étudiés et observés du Fluconazole sur les anti-calcineurines et les anti-mTOR.

Le Fluconazole a un effet inhibiteur enzymatique dose-dépendant, réversible, et sélectif sur le CYP3A4 et la P-gp. En dessous de 100 mg/j de Fluconazole, induit pas ou peu d'inhibition enzymatique. En revanche, à partir de 100 mg/j, les effets sur les concentrations sanguines sont d'autant plus importants que la dose journalière est importante. (90,91) (Tableau 21)

Les effets inhibiteurs enzymatiques du Fluconazole peuvent persister pendant 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement compte tenu de sa longue demi-vie d'élimination (30 heures). (21) D'après *Lumlertgul et al.*, le Fluconazole à 200 mg/j induit à une augmentation de l'ASC, de la C_{max} , de la F, du taux d'absorption, et une diminution de la clairance corporelle totale du Tacrolimus. (92)

Pour pallier ces effets sur les concentrations sanguines des anti-rejets, les praticiens ont diminué les doses de Fluconazole afin de rester dans les objectifs thérapeutiques. (Tableau 21) Par ailleurs, il est recommandé d'effectuer une diminution préventive des doses d'anti-rejets :

- Pour le Tacrolimus, une diminution de 50-60 % de la dose est préconisée ;
- Pour la Ciclosporine, une diminution de 50 % de la dose est préconisée.

Malgré cette diminution préventive, il reste recommandé d'effectuer un STP et d'adapter les posologies en anti-rejets si nécessaire. La fonction rénale et la créatininémie doivent aussi être régulièrement contrôlées. (14,21,71)

Antifongiques triazolés : Fluconazole				
Immunosuppresseur	Posologie Fluconazole	Résultats	Adaptations de posologie °	Sources
Tacrolimus		Cmin ↑ 5 fois	↓ préventive dose TAC 50-60 %	(21)
	50 mg/j	PK ↔		(93)
	100 mg/j pdt 30j		Dose TAC ↓ 20 %	(90)
	100-200 mg/j 7j post-transplantation (A) : 7j de ttt 3 mois et + post-transplantation (B) : au moins 1 mois de ttt	$\frac{ASC}{D}$ ↑ 2,08 fois * $\frac{Cmax}{D}$ ↑ 2,24 fois * CL ↓ 2,63 fois *	(A) Dose TAC ↓ 46,7 % (B) Dose TAC ↓ 65,4 %	(92)
	100-400 mg/j	$\frac{Cmax}{D}$ ↑ 7,4 fois ☒	Dose TAC ↓ 87 %	(94)
	100 mg/j	Cmin ↑ 1,4 fois		
	200 mg/j	Cmin ↑ 3,1 fois		
			Dose TAC ↓ 38,5-56 %	(95-97)
Ciclosporine	200 mg	CsA 2,7 mg/kg/j : ASC ↑ 1,8 fois		(21)
	100 mg/j, pdt 10j	$\frac{Cmin}{D}$ ↔		(91)
	300 mg/j	Cmin ↑ 5 fois J3 : $\frac{Cmin}{D}$ ↑ 1,25 fois J17 : $\frac{Cmin}{D}$ ↑ 4,75 fois		
	200 mg/j, pdt 7j	J7 : Cmin ↑ 2,64 fois	↓ préventive dose CsA 20 % Après constat IM : dose ↓ 70 %	(98)
	200 mg/j, pdt 7j	J7 : Cmin ↑ 2,21 fois	↓ préventive dose CsA 22 % Après constat IM : dose ↓ 66 %	
	200 mg/j, pdt 7j	J7 : Cmin ↑ 3,13 fois	↓ préventive dose CsA 16,7 % Après constat IM : dose ↓ 58,3 %	
			Recommandation : dose CsA ↓ 50 %	
Sirolimus	200 mg/j		Pdt ttt : dose Siro ↓ Après arrêt ttt : dose Siro ↑ 267 %	(95)
	150 mg/j		Pdt ttt : dose Siro ↓ Après arrêt ttt : dose Siro ↑ 243 %	
				Recommandation : Dose Siro ↓ 50-70 %
Évérolimus	Dose de charge : 400 mg Puis : 100 mg/j		↓ préventive dose Evéro 25-50 % °	(100)

° Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques
☒ Impact plus important du Fluconazole oral par rapport au Fluconazole intraveineux

* Résultats significatifs
** Résultats non significatifs
PK : Pharmacocinétique

↑ : Augmentation
↓ : Diminution
↔ : Pas de modification

$F = \frac{ASC}{D}$ Taux d'absorption = $\frac{Cmax}{D}$
 $\frac{Cmin}{D}$: Concentration minimale rapportée à la dose

Tableau 21 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Fluconazole

❖ Voriconazole

Vis-à-vis du Voriconazole, le mécanisme mis en jeu avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR est le même que celui présent pour les autres inhibiteurs enzymatiques. (14,21,71) En revanche, l'inhibition enzymatique du Voriconazole est plus puissante que celle du Fluconazole. (100)

Les effets du Voriconazole sur la pharmacocinétique des anti-calcineurines et des anti-mTOR sont répertoriés dans le Tableau 22. Malgré l'arrêt de prise de l'antifongique, l'effet inhibiteur enzymatique du Voriconazole est prolongé jusqu'à 9 jours. Cet effet prolongé serait davantage dû à son grand volume de distribution, plutôt qu'à sa demi-vie (6-24 h). (101,102)

Les études mettent en avant :

- Peu d'effets indésirables associés au Tacrolimus (quelques élévations légères de la créatinémie et légères diminutions de la clairance de la créatinine, œdèmes périphériques, dyspnées, asthénie, hypertriglycéridémies...) (102–105) ;
- Une absence d'association entre les concentrations sanguines en Voriconazole et les effets sur les concentrations sanguines en anti-rejets (103,106) ;
- Une grande variabilité de l'interaction Voriconazole/Anti-rejet (103,106)

Grâce à ces observations, les auteurs concluent qu'une diminution de dose préventive standardisée aide à prévenir le risque d'immunosuppression excessif (lié à l'augmentation de concentration résiduelle), mais elle doit être associée à un ajustement de dose individuel basé une surveillance étroite des concentrations sanguines en anti-rejet (STP). (105,106) (Tableau 22)

❖ Itraconazole

Concernant l'Itraconazole, les mécanismes et les recommandations mis en jeu dans les interactions avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR sont les mêmes que ceux évoqués pour le Fluconazole et le Voriconazole. Cependant, la puissance de l'interaction est plus importante. (14,21,71,99)

Dans le tableau 23 sont regroupés les résultats des études sur les interactions entre l'Itraconazole et les anti-calcineurines et le Sirolimus. Concernant l'association Itraconazole/Evérolimus, aucune étude n'a été réalisée, aucun cas n'a été rapporté. Le RCP met tout de même en garde cette co-administration et ne recommande pas l'association. (21)

Afin de prévenir la toxicité des anti-calcineurines, les posologies de ces derniers ont été diminuées préventivement de 50 à 60 %. De grandes variabilités interindividuelles ont été observées, en effet, les auteurs déconseillent une réduction préventive systématique des doses en immunosuppresseur. (107)

D'après *Nara et al.*, l'effet inhibiteur enzymatique de l'Itraconazole est plus important sur le Tacrolimus que sur la Ciclosporine. (108)

Immunosuppresseur	Posologie Voriconazole	Résultats	Adaptations de posologie °	Sources
Tacrolimus	200 mg, 2x/j	$\frac{C_{min}}{D} \uparrow 180 \%$	Dose TAC ↓ 67 % Recommandation pendant ttt : dose TAC ↓ 50-75 % Recommandation après ttt : ↑ préventive dose TAC 100 %	(101)
	200 mg, 2x/j	J0 : $\frac{C_{min}}{D} = 172,8 \square$ J7-J10 : $\frac{C_{min}}{D} = 537,5 \square$ ↑ médiane $\frac{C_{min}}{D} 138,8 \%$		(103)
			Dose TAC ↓ 64 %	(109)
	200 mg, 2x/j	J1 : Cmin ↑ 2,13 fois, $\frac{C_{min}}{D} \uparrow 4,19$ fois J2 : Cmin ↑ 3,55 fois, $\frac{C_{min}}{D} \uparrow 20,96$ fois	Selon auteurs : dose TAC ↓ 33 % insuffisant	(102)
		ASC ↑ 3,2 fois Cmax ↑ 2,2 fois		
		Cmin ↑ 10 fois		(110)
			Dose TAC ↓ 90 %	(111)
		Recommandation : ↓ préventive dose TAC 66 %	(105)	
Ciclosporine	200 mg 2 x/j	J0 : $\frac{C_{min}}{D} = 64,1 \square$ J7-J10 : $\frac{C_{min}}{D} = 114,3 \square$ ↑ médiane $\frac{C_{min}}{D} 83,0 \%$		(106)
	200 mg 2 x/j	ASC ↑ 1,7 fois * Cmin ↑ 2,48 fois * § Cmax ↑ ** Tmax ↑ **		(104)
			Recommandation : ↓ préventive dose CsA 50 %	(105)
Sirolimus	Dose de charge : 400 mg 2x/j Puis : 200 mg 2x/j, pdt 8j	Cmax ↑ 7 fois * ASC ↑ 11 fois *		(112,113)
			Dose Siro ↓ 75 à 87,5 % (certains patients jusqu'à 90 %) ° Malgré ↓ de dose : Cmin ↑ 2,5-4,5 fois chez certains patients	(114)
			Recommandation : ↓ préventive dose Siro 90 %	
Évérolimus	Dose de charge : 400 mg 2x/j Puis : 200 mg 2x/j	$\frac{C_{min}}{D} \uparrow 8,7$ fois *	↓ dose Évéro : J1-3 : 48,5 % J3-6 : 79,5 % J15-20 : 86,6 % °	(105)
			Recommandation : ↓ préventive dose Évéro 75 %	(115)
		Cmin ↓ 7,5 fois ^A	Dose Évéro ↓ 5 fois ^B	(105)
* Résultats significatifs ** Résultats non significatifs ° Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques		\square Unité : (ng/mL)/(mg/kg) ; différences significatives entre les valeurs à J0 et celle à J7-J10 \S Chez les patients ayant arrêté l'étude ^A Données considérées par <i>Outeda Macías et al.</i> comme cohérentes avec les résultats obtenus dans leur étude (105)		\uparrow : Augmentation \downarrow : Diminution \leftrightarrow : Pas de modification $\frac{C_{min}}{D}$: Concentration minimale rapportée à la dose

Tableau 22 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Voriconazole

Antifongiques triazolés : Itraconazole				
Immunosuppresseur	Posologie Itraconazole	Résultats	Adaptations de posologie °	Sources
Tacrolimus	200 mg 2x/ j		Après arrêt de ttt : dose TAC ↑ 76 %	(99)
	100 mg 2x/j		Dose TAC ↓ 66 % *	
	<u>Dose de charge</u> : 200 mg 2x/j <u>Puis</u> : 200 mg/j	<u>A J7</u> : $\frac{C_{min}}{D}$ ↑ 5,6 fois * $\frac{C_{max}}{D}$ ↑ 6,0 fois *	<u>A J7</u> : dose TAC ↓ 33,7 %	(108)
Ciclosporine	200 mg 2x/j		Dose CsA ↓ 48 %	(99)
	100 mg 2x/j		Dose CsA ↓ 48 % *	
			Dose CsA ↓ 56 %	
	200 ou 400 mg/j	Cmax ↓ *		
	<u>Dose de charge</u> : 200 mg 2x/j <u>Puis</u> : 200 mg/j	<u>A J7</u> : $\frac{C_{min}}{D}$ ↑ 2,7 fois * $\frac{C_{max}}{D}$ ↑ 2,1 fois *	<u>A J7</u> : dose CsA ↓ 66,5 %	(108)
Anti-calcineurines	200 mg/j, pdt 7-10j	$\frac{C_{min}}{D}$ ↑ 93,7 %	<u>Recommandation</u> : ↓ préventive dose 50-60 %	(107)
Sirolimus	200 mg 2x/j	Cmin ↓ 2,03 fois *	Dose Siro ↓ de 7 à 2 mg/j, puis arrêt Reprise à 1-2 mg/j	(116)
	<u>Dose de charge</u> : 600 mg <u>Puis</u> : 400 mg/j	Cmin ↑ 8,59 fois *		(117)
	400 mg/j, pdt 1 an	$\frac{C_{min}}{D}$ ↑ 2,4 fois *	Dose Siro ↓ 50 % ⌘	(118)
* Résultats significatifs ** Résultats non significatifs ° Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques ⌘ Malgré une diminution de 50 % de la dose en Sirolimus, le rapport Cmin/D a augmenté de 2,4 fois.			↑ : augmentation ↓ : diminution ↔ : pas de modification	$\frac{C_{min}}{D}$: Concentration minimale rapportée à la dose $\frac{C_{max}}{D}$: Concentration maximale rapportée à la dose

Tableau 23 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec l'itraconazole

I.C.2.b. Dérivés imidazolés : Kétoconazole et Miconazole

Les dérivés imidazolés, comme les dérivés triazolés, sont des substrats et des inhibiteurs des CYP 3A4/A5 susceptibles d'être prescrits chez l'immunodéprimé. Le Kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, tandis que le Miconazole est inhibiteur du CYP3A4 et 2C9. (21,53) Le Miconazole indiqué dans le traitement local des mycoses de la cavité buccale et des candidoses oropharyngées chez le patient immunodéprimé. (21) Depuis 2011, compte-tenu du risque d'hépatotoxicité supérieur au bénéfice pour le patient, le Kétoconazole ne possède plus d'AMM dans la prise en charge des infections fongiques. (119)

❖ Kétoconazole

Le Kétoconazole est déconseillé avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR du fait du risque d'augmentation des concentrations sanguines de ces derniers causé par l'inhibition du CYP 3A4. Ces augmentations ont été associées à l'activité d'inhibiteur enzymatique du Kétoconazole sur le CYP 3A4 et sur la P-g. (14,71,120)

Selon *Kovarik et al.*, l'augmentation de la C_{max} et de la $T_{1/2}$ suggérerait que le Kétoconazole augmente la biodisponibilité et la diminue la clairance de l'Évérolimus. L'augmentation de la biodisponibilité serait davantage due à la baisse de l'effet de premier passage hépatique (inhibition 3A4) qu'à l'inhibition de l'activité de la P-gp. (121)

Toujours d'après *Kovarik et al.*, compte tenu des posologies habituelles chez les patients transplantés et des dosages commercialisés, il semble difficile d'adapter les posologies d'Évérolimus. Ainsi, ces derniers conseillent d'éviter l'association du Kétoconazole avec l'Évérolimus. (121)

❖ Miconazole

Concernant le Miconazole, malgré les formes locales commercialisées (comprimé buccogingival ou gel buccal), il est précisé :

- Dans le RCP du LORAMYC® : la biodisponibilité orale est faible (25 à 30 %) et que l'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP3A4 et 2C9 est contre-indiquée, mais sans aucune mention des immunosuppresseurs ;

- Dans le RCP du DAKTARIN® : l'administration d'une dose buccale de 6,25 g de gel (soit de 125 mg de Miconazole) était progressivement résorbée le long de l'intestin au fil des heures, et que cette dose était équivalente à 125 mg de Miconazole administrés sous forme de comprimés.

En revanche, aucune mention d'interaction entre le Miconazole et les immunosuppresseurs n'est présente dans le thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM) ou les logiciels officinaux d'aide à la délivrance.

D'après les résultats résumés dans le Tableau 22, nous retrouvons bien un effet inhibiteur enzymatique du Kétoconazole et du Miconazole sur le système des CYP450 (3A4/5) et de la P-gp, causant, entre autres, une augmentation de la résorption intestinale, une diminution du métabolisme hépatique, et une augmentation des concentrations sanguines résiduelles des anti-calcineurines et des anti-mTOR. Il en ressort ainsi un risque de surdosage de ces immunosuppresseurs et d'apparition d'effets indésirables qui leurs sont rattachés. Comme pour les dérivés triazolés, un STP et une réduction de dose de ces derniers est nécessaire. (122,123)

I.C.2.c. Autres antifongiques

Trois autres classes d'antifongiques sont utilisées en médecine de ville et potentiellement chez le sujet transplanté :

- **Les polyènes macrocycliques** : Amphotéricine B et Nystatine
- **Les allylamines antifongiques** : Terbinafine
- **Les fluoropyrimidines** : Flucytosine

Dans le Tableau 25 sont regroupé les principales indications des antifongiques (hors triazolés et imidazolés), quelques points de pharmacologie et quelques commentaires sur l'utilisation des antifongiques cités ci-dessus avec les anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro).

D'après *Long et al.*, la cause la plus probable de la diminution observée des concentrations sanguines en Ciclosporine sous Terbinafine est la variabilité intra- et interindividuelles des sujets. Cependant, un effet inducteur enzymatique ou un mécanisme non expliqué ne sont pas exclus. (124)

Antifongiques imidazolés												
	Tacrolimus			Ciclosporine			Sirolimus			Évérolimus		
	Posologie ATF	Résultats	Sources	Posologie ATF	Résultats	Sources	Posologie ATF	Résultats	Sources	Posologie ATF	Résultats	Sources
Kétoconazole	200 mg °	ASC ↑ 1,15 fois % ° F(orale) ↑ 2,14 fois CL(totale) ↓ 65,6 %	(125)	800 mg ∞	ASC ↓ 1,32 fois ∞ F(orale) ↑ 2,7 fois CL(totale) ↓ 76,9 %	(126)	200 mg/j, pdt 10j	Cmax ↑ 4,3 fois Tmax 38 % ASC ↑ 10,9 fois F (orale) ↑	(120)	200 mg, pdt 8j	Cmax ↑ 3,9 fois ASC ↑ 15 fois Tmax ↑ 1,9 fois	(121)
								↑ ASC 10,9 fois ↑ Cmax 4,4 fois	(21)		↑ ASC 15,3 fois ↑ Cmax 4,1 fois	(21)
Miconazole (LORAMYC® cp buccogingival)		Cmin ↑ nécessitant ↓ dose TAC 33-50 %	(127)									
Miconazole (DAKTARIN® gel buccal)	300 mg/j	Cmin ↑ 3,57 fois	(123)	400 mg/j	Cmin ↑ 1,07 fois Cmax ↑ 2,20 fois	(128)						
		$\frac{Cmin}{D}$ ↑ 108 % **	(123)		Dose CsA ↓ de 25 mg/j *							
					$\frac{Cmin}{D}$ ↑ 44 % **	(123)						
* Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques						↑ : Augmentation ↓ : Diminution ↔ : Pas de modification			$\frac{Cmin}{D}$: Concentration minimale rapportée à la dose			
** Résultats significatifs												
° 200 mg Kétoconazole + 0,4 mg/kg TAC vs 0,1 mg/kg TAC seul												
∞ 800 mg Kétoconazole + 2 mg/kg CsA vs 8 mg/kg CsA seul												

Tableau 24 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les antifongiques imidazolés

Antifongique		Indications	Pharmacologie	Utilisation avec les anti-calcineurines et anti-mTOR	Sources
Polyènes macrocycliques	Amphotéricine B (FUNGIZONE® 10 % suspension buvable)	Traitement adjuvant des candidoses vaginales et cutanées Prévention des candidoses digestives chez les sujets à très haut risque (immunodéprimés, prématurés, patients sous chimiothérapie antinéoplasiques)	Faible résorption intestinale	Possible et sûre	(21,129,130)
	Nystatine (MYCOSTATINE® 100 000 UI/mL suspension buvable)	Pas d'indication pour le traitement des candidoses œsophagiennes chez le patient immunodéprimé	Résorption intestinale nulle	Possible et sûre	
Allylamines antifongiques	Terbinafine	Onychomycoses Dermatophyties Candidoses cutanées	Fortement métabolisé par plusieurs cytochromes (dont le 3A4) Inhibiteur enzymatique (CYP 2D6 uniquement) (21,53)	<u>Précaution d'emploi avec CsA :</u> Clairance(CsA) ↑ 15 % → ↓ ciclosporinémie	(14,21)
				<u>250 mg de terbinafine + 300 mg de CsA (prise unique) :</u> ↓ C _{max} , ASC et T _{1/2}	(124)
Fluoropyrimidines	Flucytosine	Mycoses systémiques sévères à germes sensibles (candidoses, les cryptococcoses, chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses)	Myélo-toxicité dose dépendante	Majore le risque de toxicité hématologique	(14,21,71,131)

Tableau 25 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antifongiques (hors triazolés et imidazolés)

I.C.3. Interactions avec les antiviraux

Depuis 2015 et 2021, les patients respectivement séropositifs à l'Hépatite C et au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent être donneur et receveur d'organe. (132) Ainsi, davantage de patients peuvent être amenés à prendre des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro). Il s'agit en l'occurrence de patients ayant déjà des traitements lourds et potentiellement sources d'interactions médicamenteuses avec les anti-rejets.

I.C.3.a. Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de protéase (IP) constituent une catégorie de médicament classiquement utilisée pour traiter les infections virales au VIH en association principalement avec des inhibiteurs nucléosidiques ou non de la transcriptase inverse. Nous y retrouvons l'Atazanavir, le Darunavir, le Fosamprénavir (pro-drogue de l'Amprénavir), le Lopinavir, le Nirmatrelvir, le Ritonavir, et le Tipranavir.

Tous les inhibiteurs de protéases sont métabolisés par le CYP3A4 et sont des inhibiteurs puissants de ce cytochrome et de la P-gp. Le Ritonavir a l'effet inhibiteur le plus puissant sur le CYP3A4. Ainsi, le Ritonavir est utilisé en tant que « booster » des autres inhibiteurs de protéase. En effet, son effet inhibiteur enzymatique va inhiber le métabolisme hépatique des autres inhibiteurs de protéase, augmenter leur exposition dans le corps du patient et ainsi prolonger leur effet antiviral. (14)

Cependant, cette classe de médicaments aura un effet inhibiteur sur le métabolisme des anti-calcineurines et des anti-mTOR. Par conséquent, les bases de données de médicaments et les RCP déconseillent la prise des inhibiteurs de protéase avec ces immunosuppresseurs. Ces derniers prévoient une augmentation très importante des concentrations sanguines en immunosuppresseurs, et préconisent un contrôle strict des concentrations résiduelles (STP), de la fonction rénale et une adaptation de posologie si nécessaire. (14,71)

Dans la littérature, nous retrouvons principalement des cas rapportés démontrant l'effet inhibiteur enzymatiques des inhibiteurs de protéases. (Tableau 27)

Tsapepas et al. envisage davantage un effet inhibiteur de l'Atazanavir sur la P-gp (augmentant l'exposition du Tacrolimus) qu'un effet inhibiteur 3A4 puissant. *In vitro*, l'inhibition du CYP3A4 par l'Atazanavir est concentration-dépendante et irréversible. (133)

Mertz et al. recommande de leur côté une diminution minimale de dose de 50 % avec adaptation de posologie et monitoring rapproché. (134)

Jain et al. émet l'hypothèse d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption intestinale du Tacrolimus, présent uniquement lors de la co-administration avec le KALETRA® (Lopinavir + Ritonavir). (135) Dans les cas rapportés de *Schonder et al.* et *Jain et al.*, les concentrations résiduelles ont augmentées jusqu'à 78,5 ng/mL en quelques jours, et ont mis jusqu'à trois semaines pour redescendre dans les concentrations thérapeutiques. (135,136)

Le PAXLOVID® (Nirmatrelvir + Ritonavir), nouveau traitement antiviral, est indiqué depuis le 28/01/22 dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 chez les adultes sans oxygénothérapie mais avec un risque de développement d'une forme sévère de la maladie.

D'après le RCP, ce médicament est contre-indiqué avec les médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4, mais sans mentionner des anti-calcineurines et des anti-mTOR commercialisés en France. Toujours d'après le RCP, il est attendu une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de ces immunosuppresseurs. Une co-administration doit être évitée et une surveillance « étroite et régulière » est recommandée. (21) Plusieurs cas rapportés mettent en évidence des augmentations significatives en cas de co-administration entre les immunosuppresseurs cités ci-dessus et le PAXLOVID®, ainsi qu'un monitoring important des concentrations sanguines. (137–139)

En France, selon la Haute Autorité de Santé, ce médicament est recommandé chez les sujets immunodéprimés quel que soit leur situation. Compte tenu de cette recommandation et des interactions évoquées dans le RCP avec le traitement du sujet transplanté, la Société Francophone de Transplantation et la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique ont étudié la question et émis les recommandations suivantes.

Dans un premier temps, la posologie du PAXLOVID® dépend du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ensuite, la posologie doit être adaptée. Un STP peut-être réalisé tout au long et après cette co-administration. (Tableau 26) (140–142)

Anti-rejet	Risque ↑ d'exposition	Protocole d'administration de l'anti-rejet sous prise de PAXLOVID® (J1 = premier jour d'administration du PAXLOVID®)
Tacrolimus	Facteur moyen 40	J1 : Administrer 1/8 ^{ème} de la dose journalière J2-J7 : Suspendre le Tacrolimus J8 : Demi-dose journalière J9 : Reprise à dose complète
Ciclosporine	Facteur moyen 8	J1-J8 : Administrer 1/5 ^{ème} de la dose journalière toutes les 24h J9 : Reprise à dose complète journalière
Sirolimus Évérolimus	Facteur moyen 15	J1-J8 : Administrer 1/8 ^{ème} de la dose journalière toutes les 48h J9 : Reprise à dose complète journalière

Tableau 26 : Protocole d'administration des anti-rejet lors de la prise de PAXLOVID® (140–142)

Les multiples cas rapportés résumés dans le Tableau 27 illustrent la nécessité de diminuer drastiquement les concentrations en anti-rejet lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase. Concernant le Tacrolimus, la posologie la plus courante est 0,5 à 1 mg par semaine. Le suivi des concentrations résiduelles est primordial lors de la co-administration.

Antiviraux : inhibiteurs de protéase							
	Tacrolimus		Ciclosporine		Sirolimus		Évérolimus
	Résultats	Sources	Résultats	Sources	Résultats	Sources	
Atazanavir	Adaptation de poso : 1,5 mg toutes les 12 h *	(133)					
Darunavir (400 mg 2x/j) + Ritonavir (100 mg/j)	Cmin ↑ 10 fois	(143)					
	Dose TAC ↓ 80 % (soit 0,5 à 1 mg/sem) *	(134,143)					
Amprénavir + Ritonavir			Dose CsA ↓ 12 fois * (soit 200 mg 2x/j à 25 mg 2x/j)	(144)			
			Dose CsA ↓ 3,5 fois				
Fosamprénavir (700 mg/j) + Ritonavir (100 mg/j)	T1/2 ↑ 10 fois Dose TAC ↓ 0,5 mg/4j *	(145)			Adaptation de poso : 1,5 mg/sem *	(145)	
Lopinavir + Ritonavir	T1/2 ↑ CL orale ↑ Dose TAC ↓ 99 % (soit 0,5 mg/7-25j) *	(146)	Dose CsA ↓ 5-20 % *	(147)			
	Adaptation de poso : 0,5 mg/sem *	(136)					
	Adaptation de poso : J-1 : ↓dose 50 % Puis : 0,5-1 mg/sem *	(135)					
Nirmatrelvir + Ritonavir	Voir recommandations (Tableau 26)						

* Conditions nécessaires pour maintenir les concentrations résiduelles dans les objectifs thérapeutiques
↑ : Augmentation
↓ : Diminution
↔ : Pas de modification

Tableau 27 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les inhibiteurs de protéase

I.C.3.b. Autres principales classes d'antiviraux

Plusieurs catégories d'antiviraux utilisés en médecine de ville sont classées selon les catégories suivantes :

- **Nucléosides et nucléotides non inhibiteurs de la transcriptase inverse** indiqués dans infections aux virus de la famille *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, virus varicelle-zona, ou *Cytomegalovirus*) : Aciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Famciclovir ;
- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** indiqués dans les infections virales au VIH et le traitement des hépatites B et C : Abacavir, Emtricitabine, Entécavir, Lamivudine, Ténofovir alafénamide, Ténofovir disoproxil, Zidovudine ;
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** indiqués dans les infections virales au VIH : Nevirapine, Efavirenz, Etravirine, Rilpivirine, Doravirine ;
- **Inhibiteurs de l'intégrase (ID)** indiqués dans les infections au VIH : Bictégravir, Carbotégravir, Dolutégravir, Elvitégravir, Raltégravir ;

Il existe quelques associations fixes de principes actifs issus des classes d'antiviraux cités ci-dessus :

- DOVATO® : INTI + ID
- TRIUMEQ®, BIKTARVY® : 2 INTI + ID
- STRIBILD®, GENVOYA® : 2 INTI + ID + Cobicistat
- EVIPLERA®, ODEFSEV®, DELSTRIGO® : INTI + INNTI
- JULUCA® : INNTI + ID

Les spécialités composées de Cobicistat sont responsables d'interactions avec les anti-rejets. En effet, le Cobicistat est un inhibiteur sélectif et puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp. Par ailleurs, *Han et al.* préconise une approche similaire à celle effectuée lors de la prise de Lopinavir/Ritonavir afin d'éviter une hausse importante du Tacrolimus sanguin et de sa toxicité. (148)

Le Tableau 28 résume les interactions des antiviraux listés ci-dessus avec les anti-rejets métabolisés par le CYP3A4 et le substrat de la P-gp (TAC, CsA, Siro, Evéro).

❖ **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Il n'y a pas de métabolisme commun à tous les INTI. Certains sont excrétés par voie rénale sous forme inchangée (Emtricitabine, Entécavir, Lamidudine), d'autres sont métabolisés par les UDP-glucuronyltransférase (UGT) (Abacavir, Zidovudine). Le Ténofovir disoproxil est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée, mais il est aussi néphrotoxique par accumulation dans les cellules tubulaires proximales (via les transporteurs hOAT1 et 3). En revanche, Ténofovir alafénamide n'est pas substrat des transporteurs hOAT1,3, par conséquent, il est moins néphrotoxique.

L'Abacavir a un potentiel limité à inhiber le CYP3A4 et un risque d'interaction faible. (21) Par ailleurs, aucune association médicamenteuse n'a été étudiée. Une vigilance est nécessaire vis-à-vis du risque de majoration de néphrotoxicité avec les anti-calcineurines et le Ténofovir disoproxil seul ou en association. (14,21,71)

❖ **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Les INNTI sont tous métabolisés par le CYP3A4, certains en sont des substrats majeurs (Névirapine, Etravirine, Rilpivirine), d'autres sont des substrats mineurs (Efavirenz, Doravirine). (53) La Névirapine est un puissant inducteur du CYP 3A4 et de la P-gp, alors que l'Efavirenz et l'Etravirine sont des inducteurs modérés à faibles du CYP3A4 et de la P-gp. (21,53)

Les effets constatés de ces derniers INNTI sur les concentrations en anti-rejets sont similaires à ceux constatés avec la Rifampicine (diminution des concentrations résiduelles par induction du métabolisme hépatique). (14,71) *In vitro*, l'Efavirenz a un effet inducteur et inhibiteur du CYP3A4 avec une prédominance pour l'induction.

Tseng et al. recommande un contrôle des concentrations en ciclosporine et de la créatinine sérique lors de la co-administration Ciclosporine/Efavirenz. (149)

En revanche, pour la Doravirine et la Névirapine, aucune étude n'a été réalisée par les fabricants et titulaires de l'AMM. Ces derniers s'attendent néanmoins à une diminution des concentrations sanguines en Tacrolimus et en Sirolimus sous l'influence de la Doravirine. Le laboratoire préconise une surveillance des concentrations et une adaptation des posologies si nécessaire. (21)

❖ **Inhibiteurs d'intégrase**

Seul l'Elvitégravir semble avoir un effet sur le cytochrome 3A4, ce dernier est un inducteur faible du 3A4. En revanche, tous les autres inhibiteurs de l'intégrase n'ont aucune interaction avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR. (150,151)

Classe d'antiviraux	Antiviraux	Mécanisme d'interaction	Risques	Remarques	Sources
Nucléosides et nucléotides non inhibiteurs de la transcriptase inverse	Aciclovir	Addition d'effets indésirables	Majoration du risque de néphrotoxicité (directe ou indirecte par cristallurie)	Maintien d'une bonne hydratation (1,5-2 L d'eau/j)	(12,14,21,71)
	Valaciclovir				
	Valganciclovir				
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Emtricitabine, Entécavir, Lamidudine, Abacavir, Zidovudine, Ténofovir disoproxil, Ténofovir alafénamide			Métabolisme dépendant du principe actif Ténofovir disoproxil = néphrotoxique Abacavir = très faible inhibiteur 3A4 (faible risque d'interaction)	(21)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Inducteur puissant du CYP 3A4 et P-gp	Diminution des concentrations sanguines en IS → diminution d'efficacité des IS	Diminution attendue des concentrations sanguines en IS, mais absence d'études → préconise STP et adaptation de posologie Effet inducteur enzymatique stable après plusieurs semaines (149) STP recommandé (152)	(14,21,53,71)
	Efavirenz	Inducteurs modérés à faibles du CYP 3A4 et P-gp			
	Etravirine				
Inhibiteur d'intégrase	Elvitégravir	Inducteur faible du CYP 3A4		Pas d'interactions médicamenteuses avec anti-calcineurines et anti-mTOR	(150,151)
	Bictégravir, Carbotégravir, Dolutégravir, Raltégravir				
Associations de plusieurs classes d'antiviraux	EVIPLERA®	Addition d'effets indésirables	Majoration du risque de néphrotoxicité	Maintien d'une bonne hydratation (1,5-2 L d'eau/j)	(14,21,71)
	ODEFSEY®				
	STRIBILD®	Inhibition sélective et puissante du CYP 3A4 et de la P-gp par le Cobicistat	Augmentation des concentrations sanguines en IS → risque de toxicité des IS	STP + adaptation de posologie similaire de celle effectuée lors de la prise de Lopinavir + Ritonavir (148)	(14,21,71)
	GENVOYA®				

Tableau 28 : Interactions des anti-calcineurines et des anti-mTOR avec les antiviraux (hors inhibiteurs de protéases, Enfuvirtide, Maraviroc, et Fostemsavir)

I.C.3.c. Inhibiteurs de l'hépatite C chronique

En France, le traitement de l'hépatite C chronique est principalement effectué par la prise d'associations fixes d'antiviraux. La majorité de ces associations fixes contiennent du Sofosbuvir, mais il existe certaines spécialités qui en sont dépourvues. (14,21) Nous retrouvons six spécialités (21) :

- EPCLUSA® : Sofosbuvir + Velpatasvir
- HARVONI® : Sofosbuvir + Lédipatasvir
- MAVIRET® : Glécaprévir + Pibrentasvir
- SOVALDI® : Sofosbuvir
- VOSEVI® : Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir
- ZEPATIER® : Elbasvir + Grazoprévir

D'après les outils d'aide à la détection d'interactions médicamenteuses (vidal, thésaurus,...) aucune mention n'est faite vis-à-vis de la co-administration entre les spécialités citées ci-dessus et les immunosuppresseurs (anti-calcineurines et anti-mTOR).

Les résultats des études citées ci-dessous sont regroupés dans le Tableau 29.

Reddy et al. a étudié l'influence du Sofosbuvir sur les anti-calcineurines. Au bout de 7 jours de **Sofosbuvir**, les mesures montrent une diminution significative des ASC de la Ciclosporine (45 %) et du Tacrolimus (21 %). A l'arrêt du Sofosbuvir, une augmentation des concentrations résiduelles non significative fut observée. Les auteurs mettent en avant l'hypothèse d'une augmentation de la clairance des anti-calcineurines lors de la prise de Sofosbuvir. Un monitoring régulier des concentrations résiduelles et de l'ASC commençant dès le début du traitement, puis une semaine après, est nécessaire notamment chez les patients à haut risque immunologiques. Des adaptations de posologie ont été nécessaires pour le maintien des concentrations résiduelles dans les objectifs cibles. (153)

Concernant l'**HARVONI®**, aucune modification significative des concentrations résiduelles en anti-rejet (TAC, CsA, Evéro), des fonctions hépatiques et rénales n'a été observée. Les auteurs recommandent néanmoins un contrôle des concentrations résiduelles par mesure de précaution. (154,155)

Cardona-Gonzalez et al. a conclu à une interaction non cliniquement significative avec le **VOSEVI®**, nécessitant seulement une surveillance active des concentrations résiduelles en Tacrolimus, sans ajustement préventif de dose, afin de prévenir les effets indésirables imputés aux surdosages en immunosuppresseur. (156)

AbbVie a étudié les effets du **MAVIRET®** sur le Tacrolimus et la Ciclosporine et vice-versa via 3 études de phase 1 en non aveugle. Le mécanisme évoqué par AbbVie est l'inhibition du CYP3A4 par un inhibiteur faible présent dans le MAVIRET®. Ainsi, il est préconisé un STP rapproché du Tacrolimus (davantage que pour la Ciclosporine) avec, si nécessaire, un ajustement des posologies. (21,157)

D'après Merck, l'association du **ZEPATIER®** avec le Tacrolimus requiert un STP des concentrations en Tacrolimus compte tenu de l'inhibition faible mais significative du CYP3A4 par le Grazoprévir. La Ciclosporine est contre-indiquée avec ZEPATIER®, car cette dernière a un effet important sur les ASC du Grazoprévir (15 fois augmenté) et de l'Elbasvir (2 fois augmenté), et sur l'élévation des transaminases hépatiques. (14,21,158)

D'autres études avec le ZEPATIER® mettent en évidence une absence de modification significative des concentrations résiduelles en Tacrolimus, Sirolimus, et Evérolimus. Les auteurs constatent un besoin de diminuer légèrement à modérément les doses chez certains patients sous Tacrolimus ou Evérolimus. Un monitoring des concentrations résiduelles est recommandé, mais aucun ajustement de posologie préventif n'est nécessaire compte-tenu de la variabilité interindividuelle des patients. (159,160)

Antiviraux : inhibiteurs de l'hépatite C chronique								
	Tacrolimus		Ciclosporine		Sirolimus		Évérolimus	
	Résultats	Sources	Résultats	Sources	Résultats	Sources	Résultats	Sources
Sofosbuvir (200 ou 400 mg/j pdt 6 mois)	J7 : ASC ↓ 21 % (soit 0,78 fois)	(153)	J7 : ASC ↓ 45 % (soit 1,83 fois)	(153)				
Sofosbuvir + Lédipatasvir (HARVONI®)	PK ↔	(154,155)	PK ↔	(154,155)			PK ↔	(154,155)
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir (VOSEVI®)	Interaction médicamenteuse présente **							
Glécaprévir + Pibrentasvir (MAVIRET®)	Cmax ↑ 50 % °* ASC ↑ 45 % °*	(21,157)	Cmax, ASC : ≠ < 14 % **	(21,157)				
	Dose TAC ↓ 33-50 %	(161)						
Elbasvir (50 mg) + Grazoprévir (200 mg) (ZEPATIER®)	ASC ↑ 40 % °* Cmax ↓ 40 % °*	(21,158)	Cmax ↓ 10 % ♂	(21,158)				
	Cmin ↓ légèrement à moyennement **	(160)	PK ↔	(160)	PK ↔	(160)	PK ↔	(160)
* Résultats significatifs ** Résultats non significatifs		° Dose unique de 1 mg ♁ Dose unique de 2 mg ♠ Dose unique de 400 mg			↑ : Augmentation ↓ : Diminution ↔ : Pas de modification PK : Pharmacocinétique			

Tableau 29 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec les inhibiteurs de l'hépatite C chronique

Source	Tacrolimus					Ciclosporine					Sirolimus			
	ASC	Cmax	CL	Tmax	T _{1/2}	ASC	Cmax	CL	Tmax	T _{1/2}	ASC	Cmax	CL	Tmax
(162) °	↑ 2,4 fois	↑ 1,6 fois	↓ > 50 %	↑ 2h	↑ 6h	↑ 1,7 fois	↔	↓ 40 %	↑ 1h - 1h30	↑ 2 fois	↑ 3,4 fois	↑ 2,8 fois	↓ 70 %	↑ 1h30
(163) ♂	↑ 78 %	↑ 70 %		↔		↑ 70 %	↑ 37 %		↔	↑ 7h				
° Posologies utilisées pendant l'étude de McCrea et al. (Merck) :						♠ Posologies utilisées pendant l'étude de Kropelit et al. (AiCuris) :								
<ul style="list-style-type: none"> - 5 mg TAC + 480 mg Létermovir - 50 mg CsA + 240 mg Létermovir - 2 mg Siro + 480 mg Létermovir 						<ul style="list-style-type: none"> - 5 mg TAC + 80 mg Létermovir - 50 mg CsA + 80 mg Létermovir ou 200 mg CsA + 40 mg Létermovir 								

Tableau 30 : Résultats d'interactions d'anti-calcineurines et d'anti-mTOR avec le Létermovir

I.C.3.d. Autres antiviraux

Quatre principes actifs indiqués dans les infections au VIH n'entrent pas dans les classes pharmaco-thérapeutiques évoquées ci-dessus : l'**Oseltamivir** (inhibiteurs de la neuraminidase indiqué dans la prophylaxie et le traitement de la grippe), l'**Enfurvitide** (inhibiteur de fusion), le **Maraviroc** (antagonistes des récepteurs CCR5) et le **Fostemsavir**.

Aucune interaction n'est recensée pour l'Oseltamivir (164), l'Enfurvitide (165), le Maraviroc (malgré son métabolisme par le CYP3A4/5 et son affinité pour la P-gp) (21,53,166,167), et le Fostemsavir avec les anti-calcineurines et les anti-mTOR.

Le **Létermovir** (inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV) est, quant à lui, indiqué dans la « Prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ». Ce dernier est un substrat de la P-gp, mais aussi un inhibiteur in vitro du CYP3A4 et d'UGT et un inducteur in vivo du CYP3A4. (21) D'après la FDA, le Létermovir est un inhibiteur faible du CYP3A4. (112) Il est indiqué que le Létermovir peut aussi bien augmenter que diminuer le métabolisme hépatique de ces immunosuppresseurs induisant respectivement une augmentation très importante et une diminution des concentrations sanguines en immunosuppresseurs. Il est recommandé de réaliser un contrôle strict des concentrations sanguines et la fonction rénale, avec si besoin des adaptations de posologie. (21)

Un ensemble de cinq études de phase I (non aveugle) a été réalisé, entre autres, par le laboratoire Merck Sharp & Dohme étaye ces recommandations. L'influence de multiples prises de Létermovir sur la pharmacocinétique du Tacrolimus, de la Ciclosporine, et du Sirolimus chez des femmes adultes en bonne santé a été étudiée. (Tableau 30)

Selon les auteurs et les résultats présentés ci-dessus (Tableau 30), l'exposition de ces trois immunosuppresseurs est bien significativement augmentée par le Létermovir, à cause d'une inhibition de l'activité intestinale et hépatique du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les auteurs recommandent la prise d'une demi-dose thérapeutique de Létermovir (240 mg) lorsque le patient prend déjà de la Ciclosporine. (162)

Une autre étude réalisée par AiCuris Anti-infective Cures GmbH vient appuyer les résultats précédents. (Tableau 30)

Selon les auteurs, l'absence d'effet sur la T_{max} (signe d'une diminution du taux d'absorption) et l'augmentation de la C_{max} mettent en évidence un effet sur le métabolisme intestinal des anti-calcineurines et une absence ou un faible effet sur les transporteurs tels que la P-gp. *Kropeit et al.* remarque une augmentation de la $T_{1/2}$ de la Ciclosporine mettant en valeur une diminution de la clairance systémique conduisant à une augmentation de l'exposition de la Ciclosporine (effet absent pour le Tacrolimus). (163)

Avec le Létermovir, certains auteurs conseillent une diminution préventive des doses en Tacrolimus de 30 % pour certains (168), voire 40 à 50 % pour d'autres (169), dans le but de rester dans les objectifs thérapeutiques en Tacrolimus. En revanche, tous conseillent une surveillance rapprochée des concentrations résiduelles en immunosuppresseurs.

I.D. Les interactions entre les anti-métabolites et les anti-infectieux

I.D.1. Azathioprine

L'Azathioprine a beaucoup d'interactions avec d'autres médicaments, mais concernant les anti-infectieux ce principe actif peut être utilisé sans problème. En effet, aucune interaction n'a été documentée dans les bases de données officielles (base de données publique des médicaments, thésaurus des interactions médicamenteuses,...). De même, aucun article ne détaille ces interactions sur les moteurs de recherche scientifique tel que Pubmed.

I.D.2. Acide Mycophénolique (forme sodique ou ester morpholinique)

L'Acide Mycophénolique est d'abord glucuronisé par l'UDP-glucuronyl transférase avant d'être en partie excrété par voie biliaire. Cette partie excrétée est, grâce à la flore intestinale (notamment à gram négatif (170), *E. coli* (171)), déconjugée en Acide Mycophénolique via une β -glucuronidase bactérienne. Cette fraction déconjugée est réabsorbée au niveau intestinal (cycle entéro-hépatique). Ainsi, d'après le RCP de

l'Acide Mycophénolique, une vigilance est nécessaire avec les médicaments interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique et pour les médicaments affectant la glucuronidation.

❖ **Médicaments interférant avec la recirculation liée au cycle entéro-hépatique**

Les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique sont principalement des antibiotiques ayant un spectre d'activité actif (comprenant les entérobactéries présentes dans le microbiote intestinal) : les **pénicillines du groupe A** associées ou non à des inhibiteurs de bêta-lactamases (Amoxicilline +/- Acide Clavulanique, Ampicilline) et les **Fluoroquinolones** (Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine). (23)

En effet, une destruction, même partielle, de la flore intestinale, possédant la β -glucuronidase utile pour le cycle entéro-hépatique du MPA, abolit au moins en partie le deuxième pic de réabsorption du MPA. L'altération de ce deuxième pic de réabsorption a un effet direct sur le niveau de l'ASC_{6-12h} (ASC comprise entre 6 à 12h post-prise du médicament) de l'Acide Mycophénolique. De ce fait, l'ASC global sur douze heures du MPA est diminuée.

D'après le Thésaurus publié par l'ANSM, la co-administration de ces antibiotiques avec le MPA conduit à un risque de diminution d'environ 1/3 des concentrations en MPA, et ce, avec un risque potentiel de baisse d'efficacité thérapeutique de ce dernier. Des études et des cas rapportés étayent ce guide publié par l'ANSM. (Tableau 31)

Borrows et al. a constaté que la diminution des C_{min} a été plus importante avec l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique qu'avec la Ciprofloxacine, mais cette différence n'est pas significative. Selon les auteurs, l'augmentation des taux de MPA est liée, soit à la reconstitution innée de la flore intestinale, soit à la prolifération secondaire aux antibiotiques de bactéries anaérobies productrice de β -glucuronidase. Cependant, la corrélation entre les taux résiduels de MPA et l'ASC_{0-12h} (ASC sur les 12h post-prise) n'est pas démontrée, même si un lien existe. (172)

Ratna et al. a rapporté deux cas d'interactions entre le MMF (2 g par jour) et l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique qui viennent étayer l'étude ci-dessus.

Dans ces cas, l'ASC_{0-12h} a diminué significativement (39 % et 62 %) sans effet indésirable. Dans le deuxième cas, une nouvelle mesure 5 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie a permis de montrer ré-augmentation de l'ASC_{0-12h} jusqu'à 71 % de sa valeur pré-antibiothérapie. (170)

Naderer et al. montre une altération du cycle entéro-hépatique du MPA (diminution ASC_{6-12h}(MPA)) pouvant expliquer une excrétion urinaire du MPAG plus importante. L'effet des antibiotiques étudiés semble se cumuler. Il semblerait ainsi que la Norfloxacin seule induise une interaction non significative, mais que le Métronidazole seul ou associé à la Norfloxacin conduise à une interaction significative. (173)

Enfin, une étude *in vitro* mesurant la quantité de MPA produite au bout d'une heure après ajout de différentes quantités de β -glucuronidase dans 500 μ g de MPAG a permis de montrer une corrélation entre la quantité de β -glucuronidase ajoutée et le quantité de MPA produite. De plus, les auteurs ont voulu estimer la possibilité d'inhibition de la β -glucuronidase de différentes fluoroquinolones. Ainsi, *Kodawara et al.* ont mesuré la quantité de MPA produite et la quantité de MPAG restante suite à l'incubation de 500 μ g de MPAG avec la β -glucuronidase et de ces molécules testées. Le contrôle négatif (sans ajout de molécule) a montré une production de 35 μ g de MPA et un reste quasi-nul de MPAG. Le contrôle positif (substrat spécifique de la β -glucuronidase) a montré moins de 5 μ g de MPA produit et une quantité de MPAG restante proche de 60 μ g (sachant que la quantité de MPAG à T0 était de 70 μ g). La Ciprofloxacine a montré un résultat similaire au contrôle positif. En revanche, l'Ofloxacine et la Lévofloxacine ont eu un effet identique au contrôle négatif. Les auteurs ont conclu que la Ciprofloxacine était un inhibiteur non compétitif de la β -glucuronidase et que ce mécanisme d'inhibition s'ajoutait aux effets de la destruction de la flore intestinale. (171)

Pour conclure, l'intensité de l'interaction entre le MPA et les antibiotiques dépend du spectre d'activité de l'antibiotique, de la composition de la flore intestinale du patient (gram négatif, aérobie, anaérobie, entérobactéries,...). A cela, vient s'ajouter l'affinité des antibiotiques pour la β -glucuronidase.

Acide Mycophénolique : médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique							
Sources	Dose MPA	Anti-infectieux	Dose anti-infectieux	Pharmacocinétique			Effets indésirables
				MPA	MPAG	Excrétion urinaire MPAG	
(174)		AUGMENTIN®		Cmin ↓ 53 % *			
		Ciprofloxacine		Cmin ↓ 46 %			
		Métronidazole		Cmin ↓ 37 %			
(172)		Cirpofloxacine	500 mg 2x/j, 7j	J3-J7 : Cmin ↓ 48 % *			<u>Clinique</u> : aucun <u>Biologique</u> : - ↓ légère créatininémie - ↑ légère DFG - ↑ transitoire transaminases
		Amoxicilline/Acide clavulanique	250 mg/125 mg 3x/j, 7j	J10 : Cmin ↔			
		Cirpofloxacine	500 mg 2x/j, 14j	J3 : Cmin ↓ 46 % *			
		Amoxicilline/Acide clavulanique	250 mg/125 mg 3x/j, 14j	J7 : Cmin ↓ 46 % * J14 : Cmin ↓ 21 % *			
(175)		Ciprofloxacine	8 jours	ASC ↓			GVH → décès
(176)	Dose unique : 1 g	Norfloxacine	500 mg 2x/j °	ASC ↓	ASC ↓	↓	
		Métronidazole	500 mg 3x/j °	ASC ↓ *	ASC ↓ *	↓ *	
		Norfloxacine + Métronidazole	500 mg 2x/j + 500 mg 3x/j °	ASC ↓ *	ASC ↓ *	↓ *	
		Norfloxacine	400 mg 2x/j	ASC ↓ 10 % □ CL ↑ 25 % **	ASC ↓ 10 % °	↑ 15 % **	
(173)	Dose unique : 1 g	Métronidazole	500 mg 3x/j	ASC ↓ 19 % □ CL ↑ 27 % **	ASC ↓ 27 % °	↑ 27 % *	
		Métronidazole + Norfloxacine	500 mg 3x/j + 400 mg 2x/j	ASC ↓ 33 % * □ CL ↑ 84 % *	ASC ↓ 41 % °	↑ 37 % *	

↑ : Augmentation

↓ : Diminution

↔ : Pas de modification / retour aux valeurs hors interaction

* Résultats significatifs

** Résultats non significatifs

□ Cmax ↔, Tmax ↔

° F, Vd, CL rénale ↔

GVH : maladie du greffon contre l'hôte

Tableau 31 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions de l'Acide Mycophénolique avec les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique

❖ Les médicaments affectant la glucuronidation

Le deuxième mécanisme pouvant être mis en cause dans les interactions entre l'Acide Mycophénolique et les anti-infectieux est l'inhibition de la glucuronidation du MPA par l'isoforme UGT1A9 de la glucuronyl transférase. (21) Dans le RCP et dans le thesaurus des interactions médicamenteuses, il n'est fait mention d'aucune molécule responsable de ce mécanisme. En revanche, quelques études et cas rapportés mettent en avant un anti-mycobactérien, la Rifampicine.

○ Rifampicine

L'étude prospective non randomisée en non aveugle de *Naesens et al.* montre une réduction de l'ASC₆₋₁₂ du MPA signant ainsi une diminution de l'exposition en MPA en lien avec une réduction du cycle entéro-hépatique. Ceci a pour conséquence une diminution de la fraction libre de MPA sur cette même période (ASC₆₋₁₂ du MPA libre diminuée, ASC_{12h} stable). Les valeurs augmentées du MPAG et de l'AcMPAG (fraction totale) signent une interaction forte sur le métabolisme de phase II et de phase III du MPA modifiant ainsi l'exposition du patient en MPA et en ses métabolites. (177) (Tableau 32)

Le mécanisme mis en jeu est similaire à celui décrit plus haut concernant l'induction du CYP3A4 par la Rifampicine. Selon les auteurs, l'induction de la glucuronyl transférase (entre autres l'isoforme UGT1A9, UGT2B7,...) est médié par le PXR ou par le facteur nucléaire hépatocytaire 1. L'induction de l'activité de la glucuronyl transférase conduit directement à une augmentation du métabolisme du MPA en métabolites glucuronisés inactifs, diminuant ainsi l'exposition du patient à l'anti-métabolite. (177,178) A cette hypothèse s'ajoute le fait que l'induction des UGT au niveau intestinal et hépatique pourrait aussi augmenter le taux de glucuronides au niveau systémique et intestinal. Cette augmentation dans la lumière intestinale fait obstacle à l'action de la déglucuronidation par la flore intestinale et à la réabsorption du MPAG par l'intestin entraînant la réduction de deuxième partie de l'ASC du MPA observée sous Rifampicine dans cette étude. (177,178)

Les auteurs n'excluent pas d'autres pistes : (177,178)

- Une inhibition directe de la Rifampicine sur la capacité de déglucuronidation par la flore intestinale ;
- Une inhibition par la Rifampicine des transporteurs MRP2, 11 et 13 des hépatiques, rénaux et intestinaux (malgré leur induction par la Rifampicine) empêchant le transport des glucuronides et leur recirculation entéro-hépatique ;
- Une compétition sur les transporteurs MRP entre la Rifampicine (en tant que substrat) et les glucuronides ;
- Un déplacement des fractions libres du MPA et de ses métabolites à cause de la Rifampicine.

Cette étude présente quelques limites telles qu'une forte variabilité intra- et interindividuelle et sa courte durée (8 jours, peu représentatif de la durée des traitements par Rifampicine (6 à 12 mois)). Cette étude ne permet donc pas voir ni l'influence sur le long terme de la Rifampicine sur la pharmacocinétique du MPA, ni la toxicité de cette association chez les patients. (177,179)

Acide Mycophénolique : médicaments affectant la glucuronidation							
Sources	Dose MPA	Anti-infectieux	Dose anti-infectieux	Pharmacocinétique			Remarques
				MPA	MPAG	AcMPAG	
(177)	1 g 2x/j °	Rifampicine	600 mg/j	Fraction totale			$\frac{ASC(0-12h)MPAG}{ASC(0-12h)MPA}$ ↑ 1,8 fois $\frac{ASC(6-12h)MPAG}{ASC(6-12h)MPA}$ ↑ 2,18 fois
				ASC _{0-12h} ↓ 17,5 % * ASC _{6-12h} ↓ 32,9 % * C _{min} ↓ 48,8 % CL(totale) ↑ 24,8 % * C _{max} ↔ T _{max} ↔	ASC _{0-12h} ↑ 34,4 % * C _{max} ↑ 27,2 % T _{max} ↑ **	ASC ₀₋₁₂ ↑ 193 % * C _{max} ↑ 121 %	
				Fraction libre			
				ASC _{0-12h} ↓ 22,4 %	ASC _{0-12h} ↑ 45,5 % * C _{max} ↑ 33,2 % * CL(formation) ↑ 86,6 % *	CL(formation) ↑ 190 % *	
(177,178)	1 g 2x/j	Rifampicine	600 mg/j, pdt 13j	Après arrêt ttt : $\frac{ASC}{Dose} \uparrow 221 \%$ ⌘			Dose MPA ↑ à 6 g/j
							Dose Rifamp ↓ à 450 mg/j
(179)	1,5 g/j	Rifampicine		J7 après arrêt ttt : ASC ↓ 74,4 % J21 après arrêt ttt : ASC ↓ 35 %			
* Résultats significatifs ** Résultats non significatifs °Dose unique ⌘ Diminution de posologie de MPA		↑ : Augmentation ↓ : Diminution ↔ : Pas de modification / retour aux valeurs hors interaction			ASC(0-12h) : Aire Sous la Courbe entre 0 et 12 heures ASC(6-12h) : Aire Sous la Courbe entre 6 et 12 heures CL(totale) : Clairance totale CL(formation) : Clairance de formation $Biodisponibilité = F = \frac{ASC}{Dose}$		

Tableau 32 : Tableau récapitulatif de résultats d'interactions de l'Acide Mycophénolique avec les médicaments affectant la glucuronidation

○ Antiviraux

Seuls deux antiviraux nucléosidiques indiqués dans les infections à virus du groupe Herpesviridae (herpès, varicelle, zona) : l'**Aciclovir**, et sa pro-drogue, le **Valaciclovir**. En effet, d'après le VIDAL et le thésaurus, leur co-administration avec le MPA peut, chez l'insuffisant rénal, conduire à une augmentation des concentrations de l'anti-métabolite et de l'antiviral. Il est conseillé d'effectuer une surveillance clinique et éventuellement d'adapter les posologies.

Gimenez et al. a étudié les interactions entre le MMF et les deux anti-herpétiques cités ci-dessus. Les paramètres pharmacocinétiques du MPA (ASC, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) ne sont pas significativement différents avec ou sans anti-herpétique. Il en est de même pour le MPAG, à l'exception de l'ASC qui est significativement diminué de 12 % lors de la co-administration de Valaciclovir. (180) Les résultats semblent se confirmer dans le reste de la littérature : *Berger et al.* ont rapporté deux cas où les concentrations d'Aciclovir ont augmenté (avec potentiellement des effets indésirables) sans modifications des concentrations en MPA. (181)

En revanche selon *Gimenez et al.*, les paramètres pharmacocinétiques de l'Aciclovir semblent être modifiés lors de la co-administration de l'Aciclovir ou de sa pro-drogue avec le MMF. Les auteurs mettent en avant une possible inhibition compétitive du MPAG au niveau de l'excrétion tubulaire de l'Aciclovir (principalement par voie rénale sous forme inchangée). (180)

D'autre part, il existe quelques cas rapportés mentionnant l'apparition de neutropénie ou de leucopénie chez des patients prenant respectivement du MMF avec du Valaciclovir (182) ou du Valganciclovir (183).

Les auteurs mettent en avant une augmentation de l'exposition aux anti-herpétiques (Valaciclovir et Valganciclovir) sous l'influence du MMF/MPA, et émettent l'hypothèse de diminution de doses du MMF en prévention de ces effets. (182,183)

McCrea et al. a étudié la co-administration entre le **Létermovir** (utilisé dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie associée) et les immunosuppresseurs. La co-administration du MMF avec le Létermovir n'a pas modifié la pharmacocinétique ni du MMF. (21,162)

I.E. Interactions entre corticoïdes et anti-infectieux

Le métabolisme des corticoïdes se fait en partie par oxydation via les cytochromes P450, notamment le 3A4 et le 3A5. Ils ne sont pas substrats de la P-gp. Nous retrouvons en théorie les mêmes mécanismes d'interactions qu'avec les anti-calcineuriens et anti-mTOR.

Les principes actifs interagissant avec les corticoïdes classiquement utilisés chez le patient transplanté en France (Prednisone et Prednisolone) sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 33)

En traitement anti-rejet de maintien, les doses de corticoïdes utilisés dépassent rarement 5 mg de Prednisone ou de Prednisolone. Etant donné ce faible dosage et l'absence de notion de marge thérapeutique étroite pour les corticoïdes, les interactions présentées ci-dessous ont peu de risques d'être observées en pratique. Cependant, elles ne doivent pas être ignorées par les médecins et les pharmaciens.

Principe actif ou spécialité	Niveau d'interaction	Mécanisme et risques	Conduite à tenir
Erythromycine	Déconseillée	Inhibition du CYP3A4 (augmentation des concentrations) Risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne	Préférer un corticoïde non métabolisé
Clarithromycine			
Voriconazole			
Itraconazole			
Kétoconazole (184)			
Ritonavir seul ou en association avec IP			
STRIBILD® GENVOYA®			
Erythromycine	Précaution d'emploi	Risque de troubles du rythme et de torsades de pointe	Corriger hypokaliémie Surveillance clinique, biologique, ECG
Spiramycine			
Moxifloxacine			
Rifampicine	Précaution d'emploi	Induction du CYP3A4 (diminution des concentrations) (attention transplantés)	Surveillance clinique et biologique Adaptation posologie
Rifabutine			
Névirapine			
Efavirenz			
Létermovir			
Isoniazide	Précaution d'emploi	Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide	Surveillance clinique et biologique
Fluoroquinolones (Lévofloxacine, Ciprofloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine)	Prise en compte	Majoration du risque de tendinopathie voire de rupture tendineuse (surtout si corticothérapie prolongée)	Si possible, privilégier une alternative

Tableau 33 : Les interactions entre les corticoïdes (Prednisone, Prednisolone) et les anti-infectieux (14,71)

Nous avons constaté que le patient transplanté est un patient immunodéprimé. Cette immunodépression est, via son traitement immunosuppresseur, d'origine iatrogénique. Les principales interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux documentées dans les RCP, par l'ANSM et dans la littérature sont liées au système oxydatif microsomial des cytochromes P450 3A4/3A5. Ces interactions ont des répercussions sur les concentrations sanguines en immunosuppresseurs notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite (Tacrolimus, Ciclosporine, Sirolimus, Evérolimus, Acide Mycophénolique). Les anti-infectieux conduisant aux interactions les plus graves sont les macrolides, la Rifampicine, les antifongiques azolés et les inhibiteurs de protéase. Ces interactions nécessitent systématiquement un suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations résiduelles des immunosuppresseurs, et si nécessaire, une adaptation de posologie.

Partie II : Analyse des ordonnances et des délivrances d'anti-infectieux chez les patients transplantés dans une officine de janvier 2019 à août 2023

II.A. Introduction

En France, le nombre d'officines a tendance à diminuer d'année en année (2), alors que le nombre de patients transplantés augmente progressivement. (1) Ainsi, les pharmaciens seront davantage au contact du patient transplanté pour la délivrance de son traitement chronique. Comme vu précédemment, les patients transplantés sont une population nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique de leurs médicaments immunosuppresseurs. Les concentrations en ces médicaments tels que les anti-calcineurines, les anti-mTOR, et les anti-métabolites, sont fortement variables en cas d'interactions médicamenteuses. D'autre part, nous savons aussi que les patients immunodéprimés sont plus sensibles aux infections opportunistes et communautaires. De ce fait, les médicaments anti-infectieux sont très fréquemment prescrits dans cette population à risque. La problématique des interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux, deux classes de médicaments fortement prescrites chez les patients transplantés, est donc quasi-systématique. Nous avons vu dans la partie I que la majorité des interactions médicamenteuses en question est liée au métabolisme hépatique des principes actifs. Les cytochromes P450 (principalement 3A4) sont très sensibles aux mécanismes d'induction et d'inhibition causés par de nombreux médicaments tels que la Rifampicine, les macrolides, les antifongiques azolés, ou encore les inhibiteurs de protéase. Ces inductions et ces inhibitions sont responsables de fortes modifications des concentrations sanguines en immunosuppresseurs : un excès en immunosuppresseur induit une toxicité, et un défaut en immunosuppresseur induit une baisse de leur efficacité. Le STP des immunosuppresseurs et la prescription des médicaments sont habituellement encadrés par le prescripteur hospitalier. Lors des prescriptions hospitalières, le pharmacien hospitalier intervient pour la validation pharmaceutique. Au quotidien, le patient transplanté est aussi amené à consulter son médecin généraliste, plus accessible, pour des pathologies infectieuses. Le pharmacien officinal est alors amené à réaliser la validation pharmaceutique de prescriptions d'anti-infectieux chez le patient transplanté. Les prescriptions sont majoritairement dactylographiées via les

logiciels d'aide à la prescription qui permettent de limiter les interactions. En revanche, certains médecins continuent à rédiger leurs ordonnances manuellement, augmentant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses. Ceci nous a motivé à documenter la fréquence et l'intensité de ces interactions en médecine de ville.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer le nombre d'interactions médicamenteuses entre un ou plusieurs anti-infectieux et les immunosuppresseurs pris par les patients transplantés, dans la patientèle d'une pharmacie en région urbaine sur une période de 4 ans et 8 mois.

II.B. Matériel et méthode

La collecte des données a été réalisée au sein d'une officine d'une commune située dans l'ouest de la métropole toulousaine. La période pendant laquelle nous avons récupéré les données a couru du 01/01/2019 au 31/08/2023. Cette étude est une analyse rétrospective des délivrances d'anti-infectieux chez les patients transplantés prenant des immunosuppresseurs.

❖ Critères d'inclusions et d'exclusions

Afin de simplifier la collecte des données, une première sélection a été effectuée en n'incluant que des patients traités par immunosuppresseurs. Pour cela, nous avons ciblé les patients à qui il a été délivré des anti-calceurines (Tacrolimus, Ciclosporine), des anti-mTOR (Sirolimus, Evérolimus), et des anti-métabolites (Acide Mycophénolique/Mycophénolate Mofétil, Azathioprine). Toutes les formes pharmaceutiques commercialisées en ville permettant une administration systémique ont été incluses dans cette recherche (comprimé, gélule, solution buvable, libération immédiate, libération prolongée). Nous avons exclu les formes locales (pommades, crèmes, collyres et pommades ophtalmiques). Nous avons aussi exclu les corticoïdes de la liste des immunosuppresseurs utilisés pour rechercher les patients prenant des immunosuppresseurs. En effet, les corticoïdes par voie orale (Prednisone, Prednisolone) sont largement utilisés en tant qu'anti-inflammatoires stéroïdiens dans le traitement des infections communautaires en population générale, ainsi, il nous est impossible de cibler les patients transplantés avec ces corticoïdes. Cette première sélection nous a permis d'isoler 46 patients.

Nous avons réalisé une seconde sélection sur ce panel de 46 patients. Nous avons étudié l'historique de délivrance de ces 46 patients afin d'isoler les patients ayant pris de manière concomitante (sur une même ordonnance ou non) des anti-infectieux. Les anti-infectieux nous ayant permis de réaliser cette sélection peuvent être regroupés en 4 catégories : les antibiotiques, les anti-mycobactériens, les antifongiques, et les antiviraux. Nous avons exclu de la sélection tous les médicaments sous forme topique tels que les crèmes, les gels, les pommades, les poudres et shampoings à usage externe, les vernis médicamenteux, les collyres et pommades ophtalmiques. En effet, seuls les anti-infectieux administrés par voie orale (y compris gels buccaux et les comprimés bucco-gingivaux) ou injectable peuvent induire une interaction avec les immunosuppresseurs.

De cette deuxième sélection, nous avons isolé 24 patients dont 14 transplantés. Neuf des dix patients non transplantés étaient des patients présentant des pathologies inflammatoires (principalement digestives) et le dernier patient était atteint de thrombocytopénie immunitaire chronique. Etant donné que nous nous intéressions aux interactions médicamenteuses chez les patients transplantés, ces dix derniers patients ont été exclus.

Dans l'historique de délivrance de ces patients, nous avons pu récupérer les ordonnances présentant :

- Soit des anti-infectieux seuls en sachant que ces mêmes patients étaient traités par immunosuppresseurs de façon chronique ;
- Soit des associations immunosuppresseurs/anti-infectieux.

❖ **Outil d'analyse des résultats**

Afin de faciliter l'analyse des données récoltées, un outil Excel a été créé. L'objectif de cet outil était double. Tout d'abord, l'outil nous a permis de regrouper toutes les délivrances d'anti-infectieux recueillies à partir des critères cités ci-dessus. Le deuxième objectif était plus pragmatique. En effet, il nous a permis de voir rapidement les interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux, lorsque ces deux classes médicamenteuses étaient amenées à être co-prescrites. Cet outil renseigne également sur le degré de l'interaction. Cette fonctionnalité peut être utilisée dans la pratique quotidienne du pharmacien d'officine. En effet, tous les logiciels d'aide à la délivrance ne sont pas paramétrés de la même manière. Certains mentionnent la totalité des interactions médicamenteuses définies par le Thesaurus

des interactions médicamenteuses (ANSM) et présentes lors de la délivrance en cours. En revanche, d'autres logiciels sont paramétrés pour alerter seulement en cas de présence d'interactions médicamenteuses graves telles que les contre-indications et les associations déconseillées. Il est possible de modifier ce réglage et d'avoir un logiciel d'aide à la délivrance plus sensible aux interactions les moins graves (précaution d'emploi, prise en compte). Cependant, cette fonctionnalité n'est pas ou très peu connue des pharmaciens d'officine utilisant ces logiciels.

L'outil Excel présente plusieurs colonnes sur la feuille 1 (Annexe 1) :

- **Colonne A « Patient »** : dans cette colonne, chaque patient est associé à un « numéro patient ». En noir, il s'agit d'une prescription initiale ; en rouge, il s'agit d'un renouvellement.
- **Colonne B « Date »** : nous retrouvons la date de la délivrance, souvent similaire à la date de l'ordonnance. Toute nouvelle date de délivrance est écrite en rouge, afin de permettre un décompte plus facile des délivrances.
- **Colonne C « Immunosuppresseur »** : nous avons l'immunosuppresseur (en DCI) mis en jeu dans l'association. La sélection de cet immunosuppresseur se fait via une liste déroulante définie dans la feuille 2.
- **Colonne D « Code immunosuppresseur »** : ce code permet le traitement de l'immunosuppresseur par le fichier Excel. (Annexe 2)
- **Colonne E « Anti-infectieux »** : nous retrouvons l'anti-infectieux associé, généralement en DCI, parfois en nom commercial quand il s'agit d'associations fixes complexes comprenant plusieurs anti-infectieux. La liste déroulante est définie en feuille 2.
- **Colonne F « Code anti-infectieux »** : ce code permet le traitement de l'anti-infectieux par le fichier Excel. Ce code est défini en fonction de ses niveaux d'interactions officiels avec les immunosuppresseurs (Thesaurus (ANSM), Vidal,...), mais aussi par les interrogations soulevées par les recherches que nous avons effectuées dans la littérature. (Annexes 3, 4 et 5)
- **Colonne G « Code interaction »** : ce code est associé à l'interaction entre l'immunosuppresseur et l'anti-infectieux de la même ligne du tableur. Sa fonction est de simplifier les formules logiques dans les cellules du tableur. (Annexe 6)
- **Colonne H « Niveau d'interaction »** : cette colonne renseigne le niveau d'interaction défini ligne par ligne sur le tableur. Un code couleur plus visuel y est associé en fonction de la gravité de l'interaction.

- **Colonne I « Commentaire interaction »** : il s'agit d'un commentaire succinct officiel que l'on peut retrouver dans les outils habituels de détection des interactions médicamenteuses (Thesaurus (ANSM), Vidal,...). Il dépend des médicaments entrés sur la même ligne du tableur. (Annexe 7)
- **Colonne J « Prise en charge interaction »** : il s'agit d'un commentaire sur l'interaction sélectionnée, principalement issu des recherches effectuées pour réaliser cette thèse. Le but de ce commentaire est d'aiguiller le pharmacien d'officine dans son choix de valider et délivrer ou non l'ordonnance. (Annexe 8)
- **Colonne K « Appel au prescripteur »** : dans cette colonne, est renseigné la nécessité ou non d'appeler le prescripteur, selon l'auteur de cette thèse.
- **Colonne L « Commentaires patient/délivrance »** : nous y retrouvons des précisions concernant le contexte de l'interaction (information patient, posologies, ordonnance, terrain médicamenteux ou thérapeutique).
- **Colonne M « Prescripteur »** : est renseignée la spécialité du prescripteur (généraliste, spécialiste, dentiste, sage-femme) de l'ordonnance contenant l'anti-infectieux ou l'association.

Les informations apparaissant dans les colonnes « Prise en charge interaction » et « Appel au prescripteur » sont basées sur les outils officiels français d'aide à la détection d'interactions médicamenteuses et sur la littérature scientifique. Cependant, ces informations ne sont présentes qu'à titre indicatif. Elles représentent l'opinion de l'auteur de cette thèse et de son encadrant. Le rôle de ces informations est d'aider le pharmacien d'officine et de l'accompagner dans sa réflexion et dans sa prise de décision face aux interactions Immunosuppresseurs/Anti-infectieux chez le patient transplanté.

II.C. Résultats

Parmi les 14 patients retenus dans cette étude, certains sont des patients réguliers, d'autres ponctuels de la pharmacie. Le profil de ces patients est récapitulé dans le Tableau 34.

La patiente 12 est la mère du patient 13, tous les deux étaient insuffisants rénaux et dialysés avant leur transplantation.

Patient	Année de naissance	Sexe	Organe transplanté	Type de patient
1	1947	Féminin	Rein	Régulier depuis 01/01/2019
2	1983	Féminin	Rein	Régulier depuis 01/01/2019
3	1960	Masculin	Rein	Régulier depuis 01/01/2019 Décédé en mai 2022 (cancer digestif)
4	1949	Masculin	Rein	Régulier depuis 01/01/2019
5	1996	Masculin	Poumons	Ponctuel
6	1985	Féminin	Rein	Ponctuel
7	1982	Féminin	Rein	Ponctuel
8	1956	Féminin	Rein	Plutôt régulier jusqu'à fin 2021
9	1969	Féminin	Rein	Plutôt régulier en 2019-2020
10	1972	Féminin	Rein	Régulier jusqu'à la fin 2021
11	1955	Féminin	Rein	Régulier depuis 01/01/2019
12	1964	Féminin	Rein	Régulier depuis 01/05/2022 Transplantée depuis 06/2022
13	2003	Masculin	Rein	Régulier depuis 01/05/2022 Transplanté depuis 12/2022
14	1946	Masculin	Rein	Ponctuel

Tableau 34 : Profil des patients inclus dans ces travaux de thèse

Après avoir collecté les données de délivrance de nos patients à partir du logiciel officinal, nous les avons rentrées dans l'outil Excel créé. Nous avons suivi le protocole suivant pour chaque association Immunosuppresseur/Anti-infectieux (IS/AI) délivrée. Les ordonnances collectées contenaient des prescriptions pour plusieurs immunosuppresseurs avec un ou plusieurs anti-infectieux. Dans ces cas là, chaque association IS/AI a été traitée individuellement les unes après les autres.

Tout d'abord, nous avons complété les colonnes A et B en indiquant respectivement le numéro du patient et la date de la délivrance. Puis, nous avons sélectionné dans la colonne C l'immunosuppresseur mis en jeu dans l'association. (Etape 1 de la Figure 15) Ensuite, nous avons renseigné la colonne E en choisissant

l'anti-infectieux délivré en même temps que l'immunosuppresseur indiqué en colonne C. (Etape 2 de la Figure 15)

Les colonnes D (Code IS), F (Code AI) et G (Code IA) se sont mises à jour dès que les informations des colonnes C et E sont renseignées. Ces trois codes permettent à l'outil Excel de nous présenter automatiquement, dès la saisie de l'immunosuppresseur et de l'anti-infectieux, les informations suivantes : (Etape 3 et 4 de la Figure 16)

- Des commentaires sur l'interaction (colonne I)
- La prise en charge de l'interaction (colonne J)
- La nécessité ou non d'appeler le prescripteur (colonne K).

Enfin, nous avons complété la colonne M avec la spécialité du prescripteur (généraliste, spécialiste, dentiste, sage-femme). (Etape 4 de la Figure Y) Grâce à la retranscription dans l'outil Excel des données que nous avons collecté, nous avons pu traiter et synthétiser les résultats présentés ci-dessous.

Sur la période 01/2019-08/2023, 100 ordonnances d'anti-infectieux ont été récoltées. Le nombre d'ordonnances par année est relativement stable avec une moyenne de 20 ordonnances par an. Le nombre de délivrances d'anti-infectieux moyen par an est de 35 avec un écart d'au moins 9 ordonnances entre 2019 et les autres années. (Figure 17)

Sur ces 100 ordonnances :

- 50 étaient issues de médecin généralistes,
- 47 ont été rédigées par des médecins spécialistes (néphrologues, sauf pour une ordonnance rédigée par un pneumologue),
- 3 ont été rédigées par des dentistes.

Certaines ordonnances étaient renouvelables, d'autres non. Ainsi sur les 175 délivrances d'anti-infectieux réalisées chez ces patients :

- 52 délivrances ont été prescrites sur des ordonnances rédigées par des médecins généralistes
- 120 délivrances ont été prescrites sur des ordonnances issues de services spécialisés (néphrologie, pneumologie)
- 3 délivrances ont été prescrites sur 3 ordonnances rédigées par des dentistes.

- Listes déroulantes définies pour proposer :
- Les immunosuppresseurs d'entretien indiqués en transplantation d'organes solides dans la colonne C
 - Les anti-infectieux (administrés *per os*, en intraveineux ou par nébulisation) commercialisés en médecine de ville dans la colonne D

Etape 1 :

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pati	Date	Immunosuppresseur	Code	Anti-infectieux	Code	Code	Niveau d'interaction	Commentaire interaction
1	31/08/2023		0		0	0	/	/
2					0	0	/	/
3		Acide Mycophénolique/Mycophénolate mofétil Azathioprine Ciclosporine Évériolimus Prednisone/Prednisolone Sirolimus Tacrolimus	0		0	0	.	

Etape 2 :

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Pati	Date	Immunosuppresseur	Code	Anti-infectieux	Code	Code	Niveau d'interaction	Commentaire interaction
1	31/08/2023	Tacrolimus	1		0	0	/	/
2			0	Céfixime Cefpodoxime Cefprozidime Ceftriaxone Céfuroxime Ciprofloxacine Clarithromycine Clindamycine	0	0	/	/
3							.	

Figure 15 : Mode d'emploi outil Excel (partie 1/2)

Afin de traiter plus facilement nos données, nous avons eu recours à des filtres nous permettant d'isoler les associations en fonction de plusieurs critères (date, immunosuppresseur, anti-infectieux, niveau d'interaction, prescripteur,...).

Etape 3 :

	A	B	D	E	F	G	H	I	
1	Pati	Date	Immunosuppresseur	Code	Anti-infectieux	Code	code	Niveau d'interaction	Commentaire interaction
2	1	31/08/2023	Tacrolimus	1	Clarithromycine	14	B	Association déconseillée	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)
				0		0	0	/	/

Etape 4 :

	I	J	K	L	M
1	Commentaire interaction	Prise en charge interaction	Appel au médecin	Commentaires patient/délivrance	Prescripteur
2	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)	1) Privilégier Azithromycine ou Spiramycine 2) Sinon, demander un STP et voire une réduction de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Évéro) 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et	Fortement conseillé		Généraliste
	/	/	/		

Figure 16 : Mode d'emploi outil Excel (partie 2/2)

Il est possible d'augmenter la hauteur des cellules d'une ligne afin de pouvoir lire la totalité des messages présents dans les cellules des colonnes I et J.

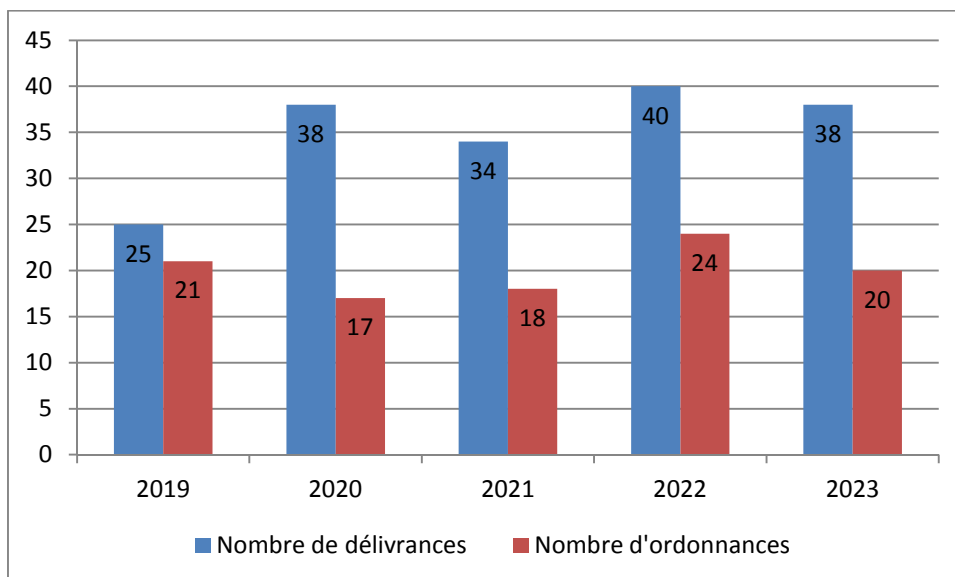


Figure 17 : Nombre de délivrances et d'ordonnances par année

Lorsque l'on croise le nombre d'anti-infectieux prescrits avec le nombre d'immunosuppresseurs co-prescrits, nous obtenons 349 associations Immunosuppresseurs/Anti-infectieux (IS/AI). Compte-tenu des prescriptions renouvelables, le nombre d'associations IS/AI délivrées a été de 628.

Le nombre d'associations IS/AI comptabilisé sur les premières délivrances d'ordonnance (en rouge dans la Figure 18) est en moyenne 3,48 fois plus grand que le nombre d'ordonnance (en rouge dans la Figure 17). Le nombre total d'associations IS/AI comptabilisé sur les délivrances (premières délivrances + renouvellements ; en bleu dans la Figure 18) est en moyenne 3,54 fois plus grand que le nombre de délivrance (en bleu dans la Figure 17). Ces facteurs multiplicateurs correspondent grossièrement au nombre d'immunosuppresseurs que prend chaque patient (généralement trois), mais il prend aussi en compte le nombre d'anti-infectieux sur chaque ordonnance (certaines ordonnance possèdent 2 ou 3 anti-infectieux).

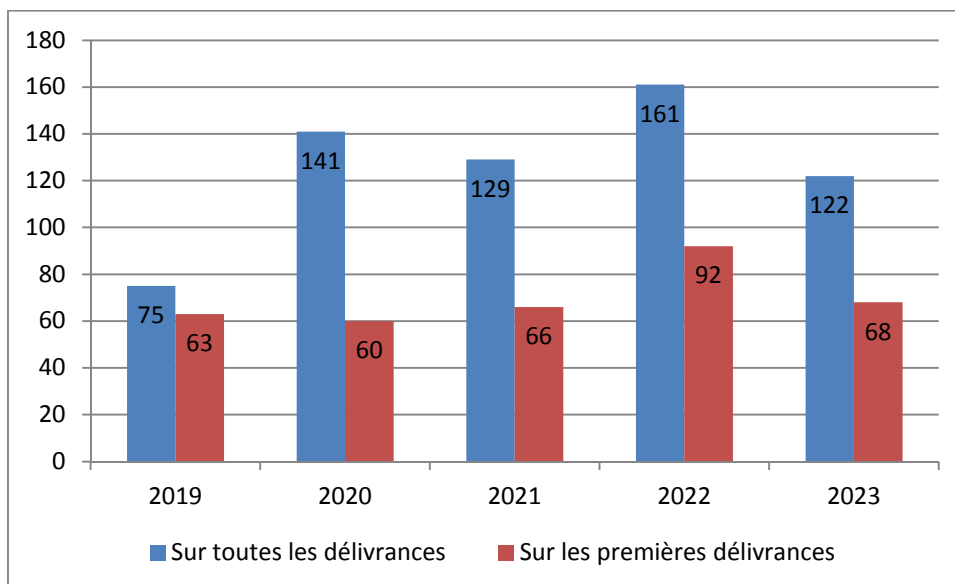


Figure 18 : Nombre d'associations IS/AI détectées par année

Les chiffres de délivrances recensés en 2019 sont plus faibles, car la majorité des traitements anti-infectieux prescrits sont des traitements ponctuels. Les quelques renouvellements de prophylaxie anti-infectieuse au long cours ont eu lieu à partir du mois d'août 2019 et n'ont pas été systématiquement prescrits et renouvelés chaque mois (patiente 1 principalement).

En 2023, les chiffres d'ordonnances et de délivrances sont plus faibles du fait de l'arrêt de la collecte des données le 31/08/2023.

Depuis 2022, davantage de traitements anti-infectieux ponctuels et au long-cours ont été observés. Ceci s'explique par davantage d'infections communautaires, l'arrivée de 2 nouveaux patients transplantés dans la patientèle, la pénurie de médicaments (antibiotiques, corticoïdes,...) augmentant le nombre de patients ponctuels venant d'autres pharmacies à la recherche de leur traitement.

Beaucoup d'associations IS/AI ont été délivrées via des ordonnances émises par des médecins spécialistes. En effet, ces ordonnances comprennent des traitements anti-infectieux prophylactiques renouvelables pour 6 mois. Le nombre d'association IS/AI délivrées issues d'ordonnances de médecins généralistes est drastiquement plus faible que celui des spécialistes. Il s'agit majoritairement de traitements anti-infectieux ponctuels (infections communautaires). La totalité des associations IS/AI délivrées via les ordonnances de dentistes sont des traitements ponctuels et en lien avec des soins dentaires. (Figure 19)

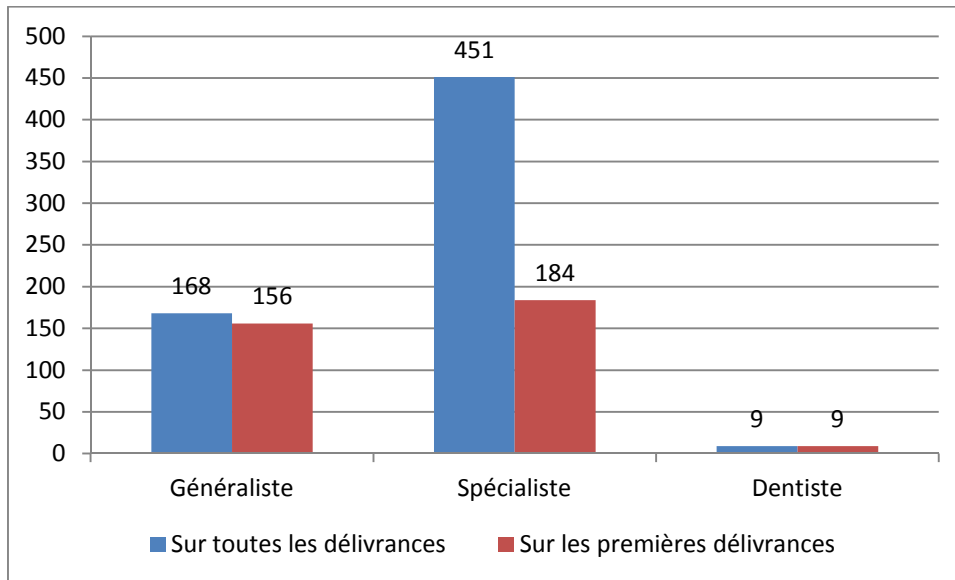


Figure 19 : Nombre d'associations IS/AI détectées par spécialité de praticien

Les prescriptions réalisées par les médecins spécialistes sont contrôlées et génèrent principalement des associations IS/AI sans interaction médicamenteuse. Seules 16 associations IS/AI en « Précaution d'emploi » et 10 en « Prise en compte » ont été retrouvées. (Figure 20)

En revanche, nous avons constaté plus d'associations IS/AI avec interaction médicamenteuse sur les prescriptions des médecins généralistes : (Figure 20)

- 4 associations en « Association déconseillée »
- 9 associations en « Précaution d'emploi »
- 26 associations en « Prise en compte »

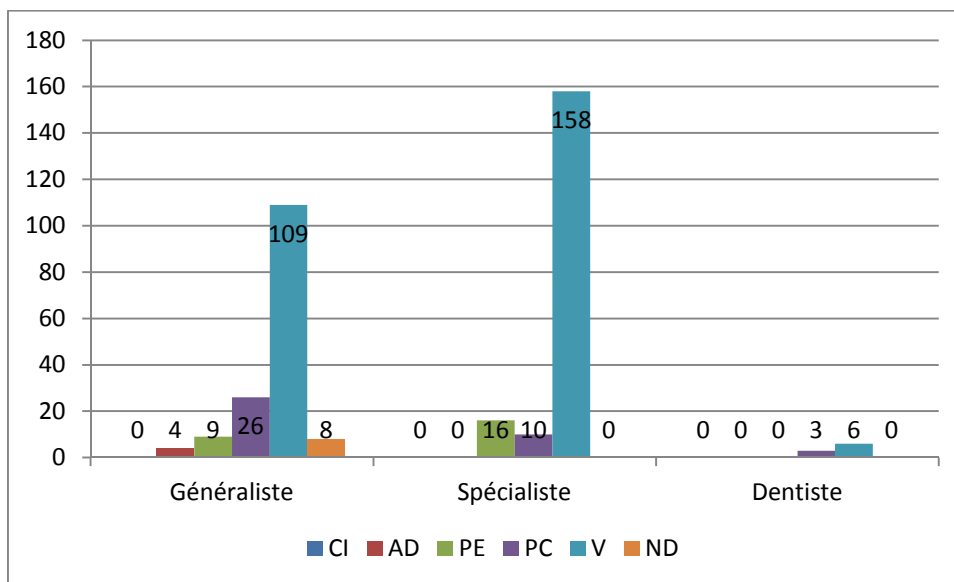


Figure 20 : Nombre et niveau d'interaction des associations IS/AI en fonction de la spécialité du prescripteur

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ; PC : Prise en compte ; V : Absence d'interaction ; ND : Pas ou peu documentée

Parmi les associations IS/AI, trois principaux immunosuppresseurs ressortent : (Figure 21)

- Un anti-calcineurine : le Tacrolimus
- Un anti-métabolite : l'Acide Mycophénolique
- Les corticoïdes : majoritairement la Prednisone

Le nombre d'associations IS/AI décompté en « premières délivrances » (en rouge) et en « toutes délivrances » (en bleu) nous montrent que ces trois immunosuppresseurs sont associés et correspondent à la stratégie thérapeutique classiquement utilisés en transplantation d'organe solide. (Figure 21)

Dans notre groupe de patients :

- La patient 11 est traitée par Ciclosporine ;
- Suite à une neurotoxicité induite par Tacrolimus (tremblements), le patient 12 a eu pendant quelques mois une réduction de la posologie en Tacrolimus, un arrêt de l'Acide Mycophénolique et une initiation d'Évérolimus. Six mois plus tard, l'Évérolimus a été arrêté et l'Acide Mycophénolique repris ;
- Le patient 13 est traité par Sirolimus ;
- Aucun de nos patients n'est traité par Azathioprine.

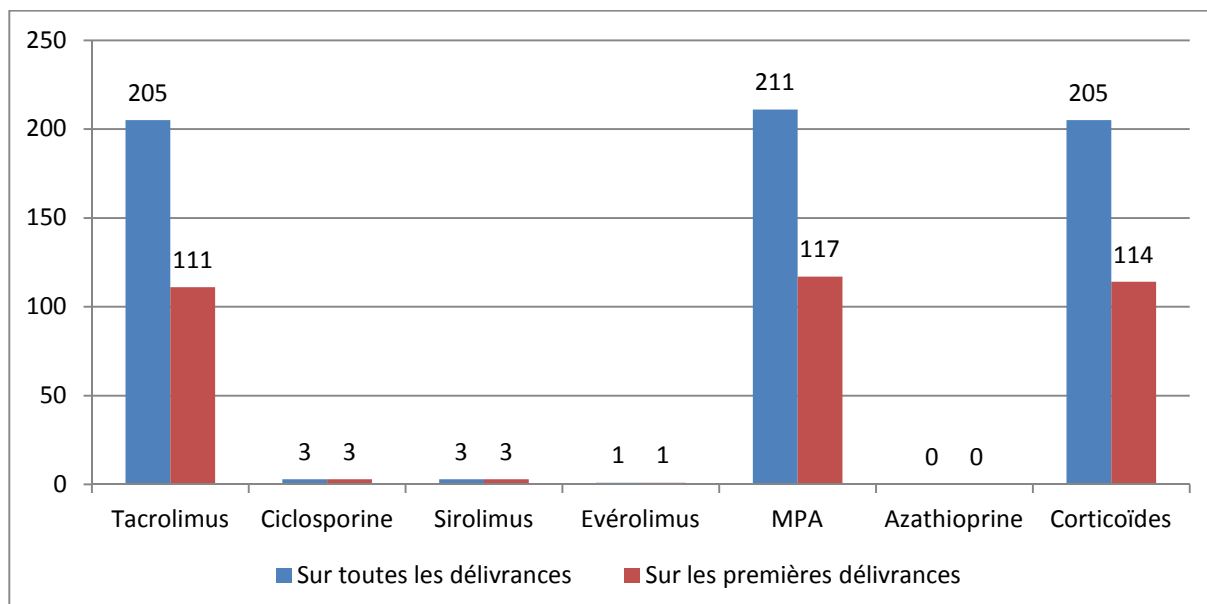


Figure 21 : Nombre d'associations IS/AI détectées en fonction de l'immunosuppresseur

La très grande majorité des associations IS/AI (83,75 %) retrouvées ne conduit à aucune interaction (V). Une petite partie conduit à des interactions facilement gérables par une adaptation de posologie (7,96 % d'interaction en « Précaution d'emploi ») ou par une simple vigilance (6,36 % d'interaction en « Prise en compte »). Un virgule vingt-sept pourcent des interactions ne sont pas ou peu documentées dans les outils classiques permettant la détection des interactions médicamenteuses et dans la littérature. Moins de 1 % (0,63 %) des associations sont des interactions déconseillées. (Figure 22)

La majorité des associations renouvelées et prescrites au long cours sont des associations n'induisant aucune interaction médicamenteuse (barre bleu « V »). (Figure 22)

La répartition des associations médicamenteuses par année nous permet de constater que les associations qui se renouvellent d'année en année dans des proportions similaires (« Précaution d'emploi » et « Absence d'interaction ») correspondent à des associations de traitement IS/AI au long cours (prophylaxie anti-infectieuse). (Figure 23)

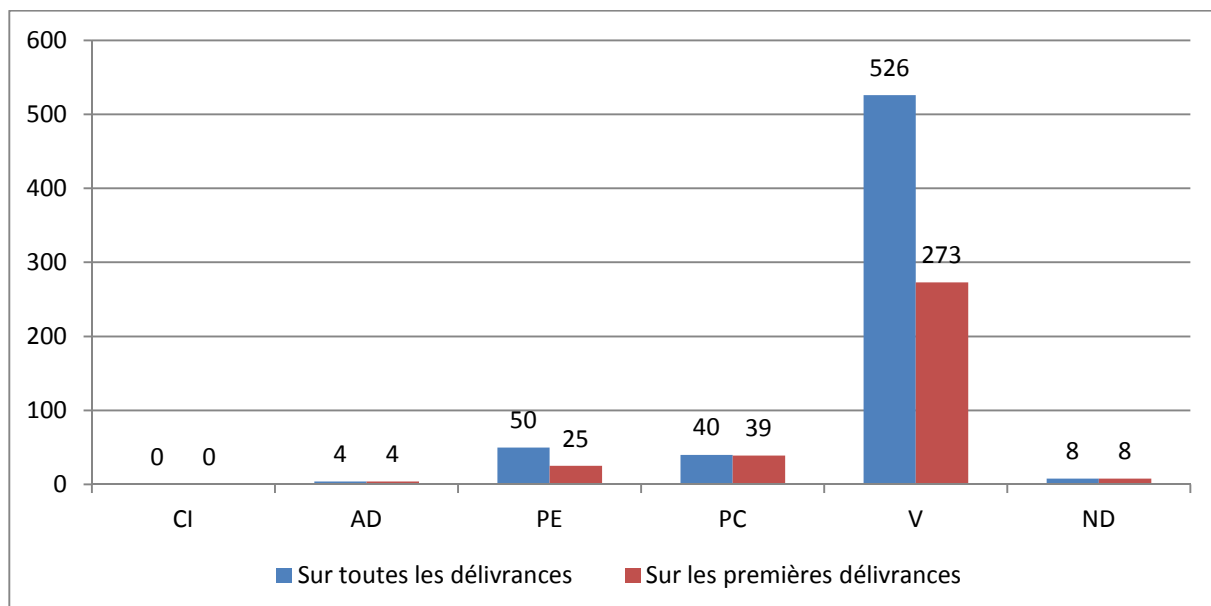


Figure 22 : Nombre d'associations détectées en fonction du niveau d'interaction

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ; PC : Prise en compte ; V : Absence d'interaction ; ND : Pas ou peu documentée

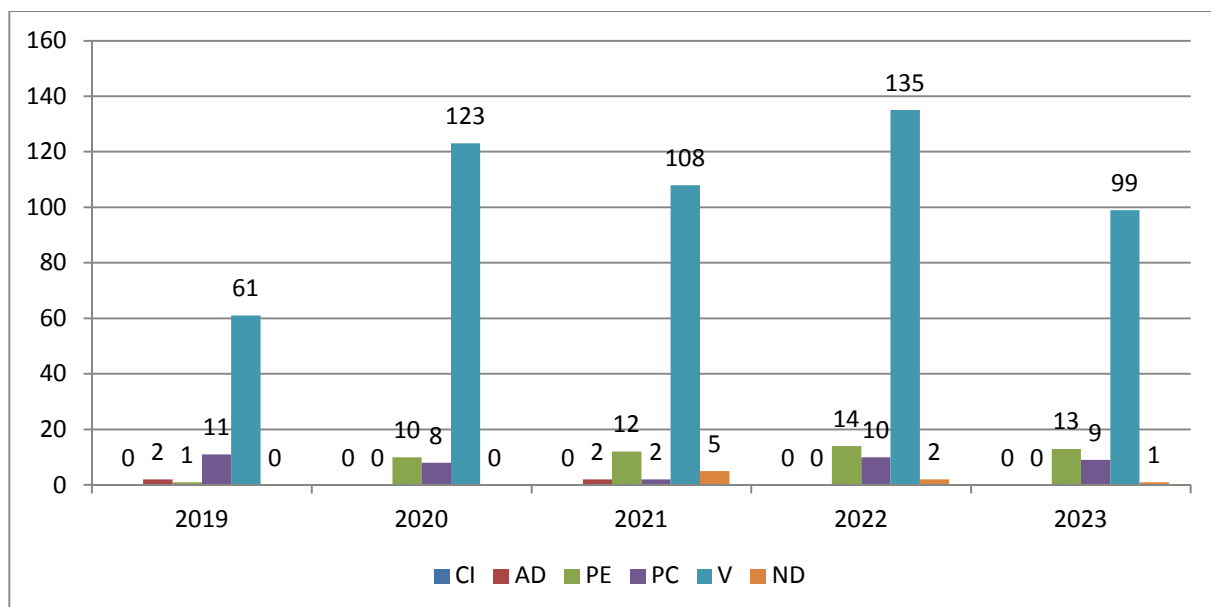


Figure 23 : Nombre d'associations IS/AI par année classées en fonction du niveau d'interaction

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ; PC : Prise en compte ; V : Absence d'interaction ; ND : Pas ou peu documentée

La gravité des interactions médicamenteuses IS/AI constatées suit la répartition suivante (Figure 24) :

- **Le Tacrolimus** : 50 interactions en « Précaution d'emploi », 8 interactions en « Prise en compte », 2 interactions « Pas ou peu documentées » et 2 interactions en « Association déconseillé » ;
- **L'Acide Mycophénolique** : 32 interactions en « Prise en compte » ;
- **Les corticoïdes** : 2 interactions en « Association déconseillée » et 6 interactions en « Pas ou peu documentée ».

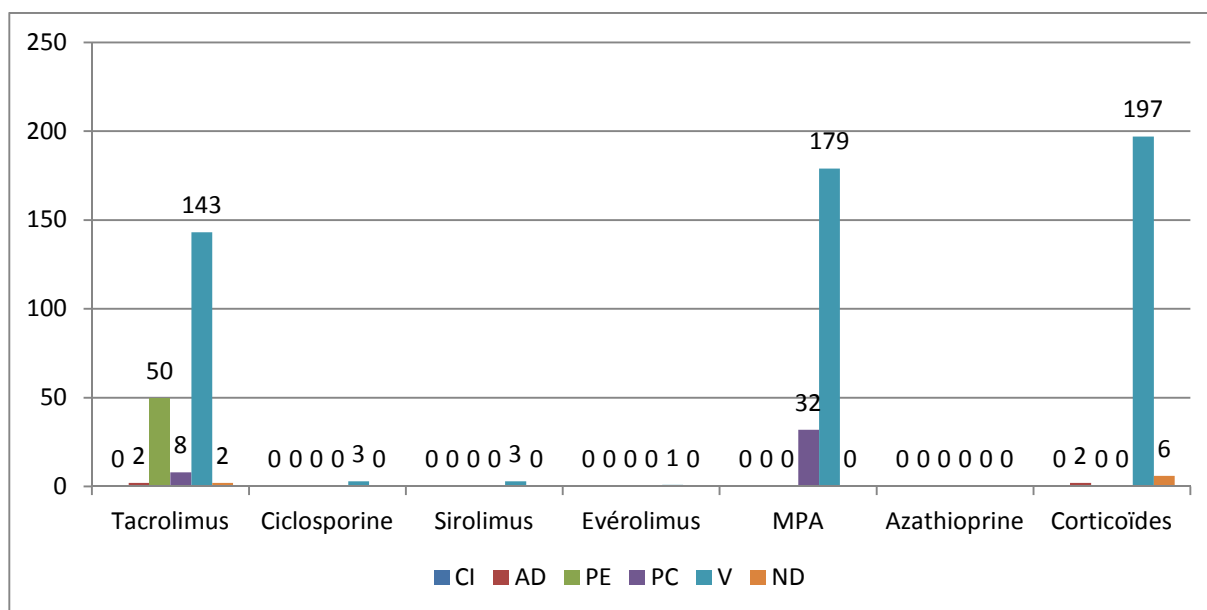


Figure 24 : Nombre et niveau d'interaction en fonction de l'immunosuppresseur

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ; PC : Prise en compte ; V : Absence d'interaction ; ND : Pas ou peu documentée

Les anti-infectieux les plus mis en causes dans les interactions médicamenteuses sont les antibiotiques (traitements ponctuels et au long cours préventifs). Le patient 4 prend un traitement antirétroviral à base de Lamivudine au long cours sur toute la période étudiée ; qui augmente la proportion des antiviraux dans la Figure 25 (basée sur le nombre d'associations IS/AI) par rapport à la Figure 26 (basée sur le nombre d'interactions médicamenteuses détectées). Les traitements antifongiques recueillis sont des traitements ponctuels.

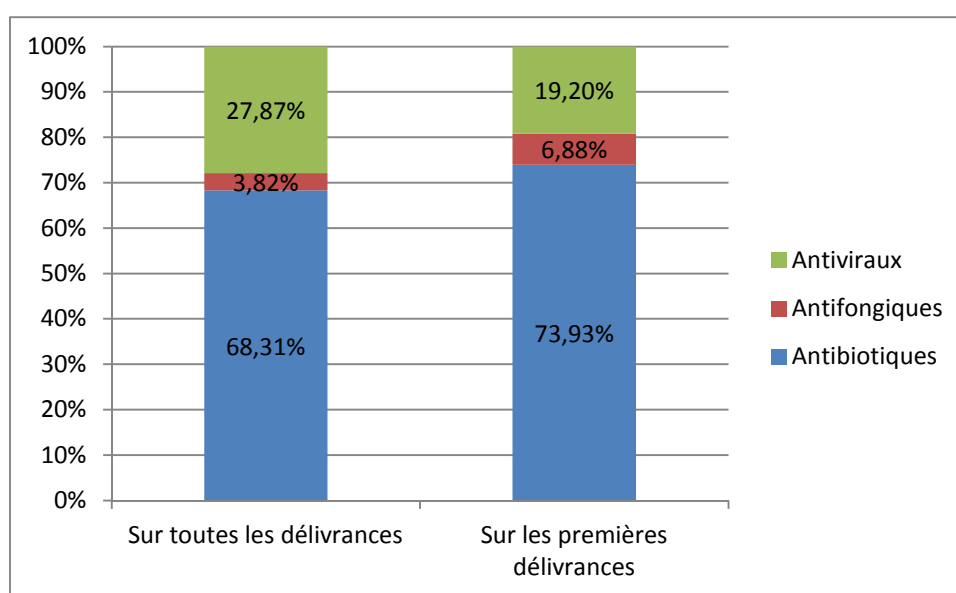


Figure 25 : Proportions des catégories d'anti-infectieux prescrites chez le sujet transplanté

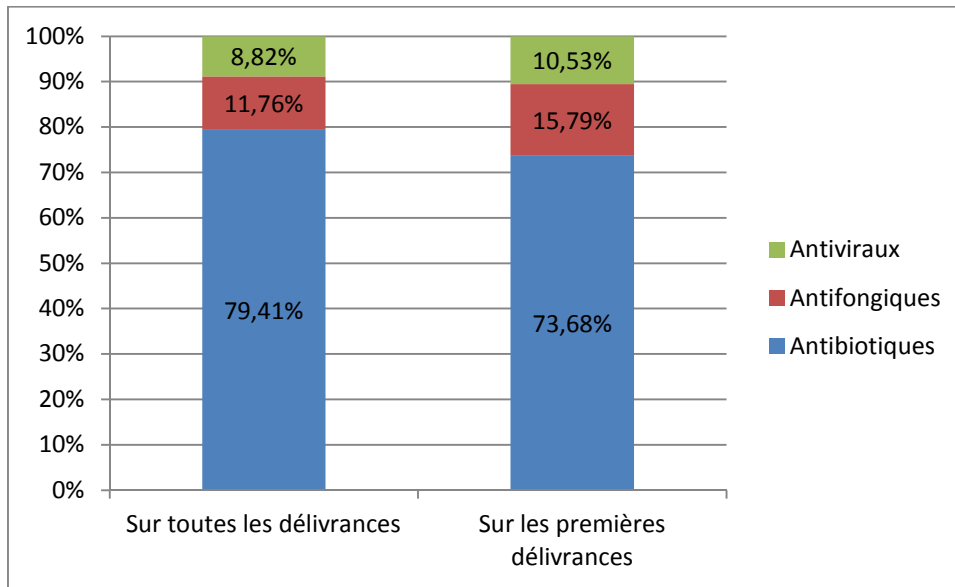


Figure 26 : Proportions des catégories d'anti-infectieux responsables d'interactions médicamenteuses chez le sujet transplanté

Parmi les antibiotiques, les plus couramment utilisés sont l'Amoxicilline avec/sans l'Acide Clavulanique, la Fosfomycine, le Cotrimoxazole et le Pivémcillinam. Concernant les antirétroviraux, il s'agit de la Lamivudine et du Valganciclovir. Au niveau des antifongiques, nous retrouvons le Fluconazole, l'Amphotéricine B et le Miconazole. (Figure 27)

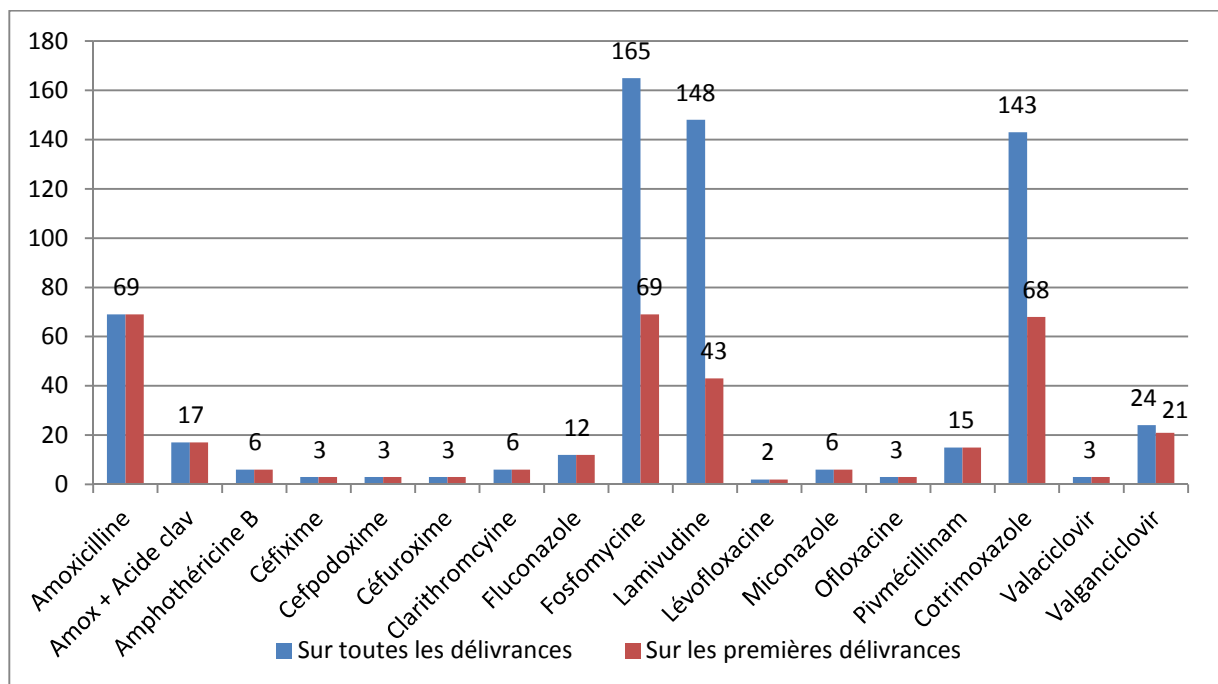


Figure 27 : Nombre d'association en fonction de l'anti-infectieux

Toutes les interactions détectées ont été consignées dans le Tableau 35. Les interactions les plus fréquentes sont moins graves, et vice-versa, les interactions les plus importantes sont moins souvent observées dans la population étudiée.

Immuno-suppresseur	Anti-infectieux	Niveau d'interaction	Nombre de fois détectées
Tacrolimus	Clarithromycine	Association déconseillée	2
	Fluconazole	Précaution d'emploi	4
	Cotrimoxazole	Précaution d'emploi	46
	Valganciclovir	Prise en compte	8
	Miconazole	Pas ou peu documentée	2
MPA	Amoxicilline	Prise en compte	23
	Amoxicilline + Acide Clavulanique	Prise en compte	6
	Lévofloxacine	Prise en compte	1
	Ofloxacine	Prise en compte	1
	Valaciclovir	Prise en compte	1
Corticoïdes	Clarithromycine	Association déconseillée	2
	Fluconazole	Pas ou peu documentée	4
	Miconazole	Pas ou peu documentée	2

Tableau 35 : Interactions recueillies sur un panel de 14 patients entre janvier 2019 et août 2023

II.D. Discussion et conclusion

Au vu des résultats, nous constatons que les anti-infectieux les plus prescrits et conduisant à des interactions médicamenteuses chez nos patients transplantés sont : (Tableau 35)

- L'Amoxicilline, antibiotique le plus prescrit en France ;
- Le Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole + Triméthoprime), médicament indiqué dans la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez le sujet immunodéprimé/transplanté ;
- Le Valganciclovir, indiqué dans le traitement prophylactique des infections à *Cytomégalovirus* ;
- Le Fluconazole, fréquemment prescrit en médecine de ville pour des candidoses.

Les interactions avec ces médicaments sont pour la plupart simples à contrôler via une surveillance biologique (contrôle du DFG, de la kaliémie,...) ou clinique (signes de rejet ou de toxicité).

En revanche, nous observons aussi des interactions IS/AI plus graves que celle évoquées ci-dessus. Ces dernières mettent en jeu des macrolides (Clarithromycine), des antifongiques triazolés (Fluconazole) et imidazolés (Miconazole). Ces principes actifs sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 conduisant à l'augmentation des concentrations sanguines des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) et des corticoïdes. Ces interactions, bien que plus sévères, sont plus rares et sont peu prescrites par les médecins. Le risque majeur de ces interactions est une toxicité causée par les immunosuppresseurs.

Dans le cas de notre étude, ces associations, bien que délivrées par l'équipe officinale, ne semblent pas avoir conduit à une interaction médicamenteuse cliniquement significative. En effet, les patients n'ont pas eu de modification de leurs traitements lors des délivrances suivantes.

Les trois anti-infectieux suivants ont aussi été retrouvés dans nos associations IS/AI. Toutefois, ils n'induisent aucune interaction avec les immunosuppresseurs : (Figure 27 ; Tableau 35)

- Fosfomycine : la patiente 1 avec un traitement préventif des cystites au long cours avec une prise hebdomadaire de 3 g de Fosfomycine. Le traitement a d'abord été initié par le médecin traitant en 2019, délivrée par la pharmacie, puis repris au long cours par le néphrologue.
- Lamivudine (*cf.* traitement au long cours du patient 4) ;
- Pivmécillinam : un médecin à proximité de la pharmacie le prescrivait habituellement pour traiter les infections urinaires.

La quasi-totalité des associations IS/AI ne conduisant à aucune interaction, ainsi que les prescriptions de Cotrimoxazole, de Valaciclovir, de Valganciclovir et de l'Ofloxacine sont des prescriptions rédigées par des néphrologues. Les néphrologues prescrivent couramment ces associations, et ont connaissance des modifications à effectuer en cas de nécessité (adaptations de posologie, surveillance biologique, surveillance clinique). Les patients les consultent pour des contrôles pluriannuels ou pour événements généralement résolus à l'hôpital (infections graves, rejets).

En revanche, les autres principes actifs anti-infectieux détectés (Tableau 35) conduisant à des interactions (Fluconazole, Miconazole, Clarithromycine,...) sont prescrits par des médecins généralistes ou des dentistes. Plus accessibles, les médecins généralistes sont consultés pour les maladies et blessures du quotidien. Ces derniers peuvent ne pas être au courant du terrain médicamenteux de leurs patients notamment lorsque qu'ils ne sont pas leur médecin traitant ou leur dentiste habituel. De plus, la majorité des prescriptions sont dactylographiées et le praticien s'aide d'un logiciel d'aide à la prescription limitant les interactions médicamenteuses. Mais certains médecins rédigent des ordonnances manuscrites sans logiciel d'aide à la délivrance. Dans notre étude, certaines ordonnances étaient manuscrites (Clarithromycine, Miconazole, Fluconazole, Amoxicilline + Acide Clavulanique...).

Il y a plusieurs limites à notre étude :

- Le recueil de données est basé sur l'historique des délivrances. Cette analyse rétrospective ne permet pas d'avoir toutes les informations qui auraient pu être échangées lors de la délivrance entre le patient et le pharmacien ou le préparateur.
- Les deux tiers des membres de l'équipe de l'officine ont changé entre 2021 et 2022. Chaque membre du personnel ne possède pas les mêmes connaissances concernant les traitements immunosuppresseurs et les interactions médicamenteuses.
- Le logiciel d'aide à la dispensation a changé début 2022. Avant 2022, il s'agissait de LGPI® (devenu id® et développé par Pharmagest). A partir de 2022, la pharmacie s'est équipée du logiciel Winpharma®. La base de données utilisée par ces logiciels n'est pas la même : LGPI® utilise la base de données VIDAL®, alors que Winpharma® utilise la base Thésorimed. Thésorimed et VIDAL® sont des bases de données certifiées par l'HAS, cependant Thésorimed semble plus concise et moins exhaustive concernant les monographies des médicaments.
- Les patients sont libres de choisir la pharmacie pour s'approvisionner en médicaments. Ainsi, à l'échelle d'une officine, nous n'avons pas toujours accès aux traitements ponctuels ou chroniques d'un patient. Cela limite notre possibilité d'agir en cas de délivrance d'anti-infectieux chez un patient transplanté inconnu. Depuis la généralisation du Dossier Pharmaceutique en 2009, permettant aux pharmacies d'avoir accès à l'historique des 4 derniers mois de traitement délivrés au patient, notre champ d'action est plus

important. Cependant, le patient peut s'opposer à la création ou à la consultation d'un tel dossier. Depuis 2023, l'Ordre des Pharmaciens généralise le Dossier Pharmaceutique à tous les patients. Cette action nous permettra de sécuriser la délivrance des anti-infectieux chez les patients transplantés.

- De manière générale, les pharmacies ont peu de retour sur leurs interventions pharmaceutiques, rendant ainsi difficile l'appréciation de la pertinence de nos interventions pharmaceutiques.
- Enfin, de 2020 à 2022, nous avons vécu une pandémie mondiale au COVID-19. Cette pandémie a pu avoir une influence sur les patients (davantage demandeurs de consultation et de prescriptions de médicaments), et sur les médecins (prescription de moins d'antibiotiques, prescriptions d'antibiotiques conditionnées à la réalisation de Test Rapide d'Orientation Diagnostique au COVID, à l'angine, à la grippe, prescription facilitée au PAXLOVID® (Nirmatrelvir/Ritonavir)).

L'outil Excel créé pour hiérarchiser les données récoltées peut être utilisé dans la pratique officinale. En effet, après avoir choisi l'immunosuppresseur et l'anti-infectieux, le niveau d'interaction (colonne H) apparaît ainsi que les commentaires officiels (colonne I) et des conseils adressés au pharmacien (colonne J ; Annexe 8) Ces derniers sont des arguments qu'il pourra fournir auprès du prescripteur afin d'appuyer son intervention pharmaceutique.

Les messages donnés par l'outil Excel peuvent être :

- Une adaptation de posologie de l'anti-infectieux ou de l'immunosuppresseur ;
- Un dosage des concentrations sanguines en immunosuppresseurs (STP) ;
- Un changement de molécule avec potentiellement une proposition de molécule à soumettre au médecin ;
- Un rappel au patient des effets indésirables qui sont des signes de surdosage
- Un rappel au patient des signes de rejets ;
- La réalisation d'un bilan biologique et/ou clinique (DFG, kaliémie, électrocardiogramme,...) ;
- Contacter le service hospitalier (spécialiste ou infirmière coordinatrice) qui prend en charge le patient pour demander un avis ou une confirmation.

Cet outil reprend déjà les interactions bien établies, mais certaines interactions ne sont pas mises en évidence par les logiciels d'aide à la délivrance et par les outils d'analyse d'ordonnance VIDAL® ou Thésorimed (ex : Miconazole, inhibiteur du CYP3A4, en utilisation locale finalement résorbé au niveau intestinal). De plus, tous les logiciels ne mettent pas en avant les mêmes interactions. Par exemple, LGPI®/id® est exhaustif en affichant la totalité des interactions détectées lors de la délivrance, mais il est non intrusif en laissant le choix au pharmacien ou au préparateur de ne pas aller les lire. En revanche, Winpharma® est non exhaustif en se limitant seulement aux interactions médicamenteuses « Contre-indiquée » et en « Association déconseillée », mais intrusif en ouvrant une fenêtre avant la facturation et obligeant le pharmacien à lire les messages d'interactions médicamenteuses.

Cet outil vient en complément et nécessite une sensibilisation auprès du personnel de l'officine des interactions IS/AI et des risques pour le patient. (Annexe 9) Le pharmacien/préparateur doit aller de lui-même vérifier sur l'outil Excel si l'association nécessite une intervention pharmaceutique.

Les points innovants de notre outil Excel pour la pratique officinale sont les suivants :

- L'attribution d'un « code anti-infectieux » à chaque anti-infectieux : ce code correspond au profil d'interactions de l'anti-infectieux avec les immunosuppresseurs indiqués en transplantation d'organes solides. Le « code anti-infectieux » prend en compte les interactions médicamenteuses reconnues et documentées par l'ANSM, mais aussi les interrogations soulevées par nos recherches dans la littérature.
- L'attribution d'un « code interaction médicamenteuse » à chaque association IS/AI. On retrouve ce code dans la colonne G, mais en pratique nous nous intéressons à la colonne H qui affiche de manière plus explicite le niveau d'interaction correspondant à l'association IS/AI.
- La colonne J informant le pharmacien de la prise en charge à réaliser pour éviter l'interaction médicamenteuse ou pour prévenir ou atténuer les effets de l'interaction médicamenteuse. Dans le quotidien du pharmacien d'officine, cette colonne a un côté pratique en proposant une synthèse d'arguments et d'informations sur l'interaction médicamenteuse. Cette synthèse permet d'appuyer le discours du pharmacien auprès des prescripteurs, et d'aider dans la décision de la marche à suivre pour cette interaction médicamenteuse. Les messages fournis dans cette colonne contiennent aussi des conseils à donner au patient. (Annexe 1)

- La colonne K où nous retrouvons une incitation plus ou moins importante à contacter le prescripteur en fonction de l'interaction médicamenteuse.
- La colonne L qui est une zone vierge que le pharmacien peut remplir pour commenter cette interaction médicamenteuse. Cette zone peut servir à consigner le contexte de la délivrance, les actions réalisées, le nom du prescripteur, le nom du pharmacien ou du préparateur qui a délivré les médicaments ou réalisé une intervention pharmaceutique (IP),... L'outil Excel peut, par cette colonne L, servir à archiver les IP réalisées. Cet outil peut alors être inclu dans un processus de démarche qualité.

En conclusion, une vigilance est nécessaire concernant la délivrances des macrolides et des antifongiques triazolés et imidazolés. Malgré leur faible fréquence de prescription dans notre population étudiée, la gravité de l'interaction reste importante. *A contrario*, les associations les plus fréquentes avec le Cotrimoxazole, le Valganciclovir et l'Amoxicilline ne nécessitent pas ou rarement d'ajustement et seulement des surveillances biologiques classiques (DFG, kaliémie,...) et cliniques.

II.E. Perspectives

De nos jours, la médecine non conventionnelle comme la phytothérapie et l'aromathérapie sont à la mode. Or, dans les plantes utilisées en phytothérapie et aromathérapie, certaines sont très fortement inhibitrice du système oxydatif microsomal, en particulier du CYP3A4. Le cas le plus connu est le millepertuis, classiquement utilisé en phytothérapie pour traiter les états dépressifs transitoires légers à modérés. (14) Ce dernier est contre-indiqué avec les immunosuppresseurs par risque de diminution des concentrations résiduelles en immunosuppresseurs par induction du métabolisme hépatique. Dans l'alimentation, le pamplemousse (contenant de la quercétine, de la naringénine et de la bergamottine), la carambole et la grenade sont contre-indiqués, car ils induisent une inhibition du métabolisme hépatique et un risque d'augmentation des concentrations résiduelles en immunosuppresseurs. L'éducation thérapeutique du patient réalisée à l'hôpital permet de prévenir ces risques (livrets et guides délivrés au patient à la sortie du service). Cependant, toutes les plantes et tous les aliments ne sont pas consignés dans ces guides.

Par exemple, au cours d'une discussion au comptoir avec notre patiente 2, nous avons appris qu'avant de voir le médecin, elle soulageait ses maux de gorge avec des infusions miel/thym/romarin. Le romarin est un inhibiteur de la P-gp et peut induire une augmentation des concentrations en Ciclosporine. (185) La prise d'infusions à base de romarin par notre patiente aurait pu influencer son équilibre thérapeutique.

De même, la vente d'un complément alimentaire à base d'ail ou de ginseng peut respectivement augmenter et diminuer les concentrations sanguines en anti-rejets métabolisés par le CYP3A4. Ces derniers étant respectivement inhibiteurs et inducteurs de ce cytochrome. (186,187)

La vigilance semble nécessaire concernant les patients transplantés lors de la vente de produits de santé tels que les compléments alimentaires à base de plante ou lors de conseils de santé « naturels ».

ANNEXES

Annexe 1 : Outil Excel – Feuille 1 : Zone de recueil des données et mise en évidence des interactions médicamenteuses

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Pati	Date	Immunosuppresseur	Cod	Anti-infectieux	Cod	od	Niveau d'interaction	Commentaire interaction	Prise en charge interaction
179	2	18/01/2019	Tacrolimus	1	Amoxicilline	12	E	Absence d'interaction	/	/
	2	18/01/2019	Acide Mycophénolique/Mycophénolate	5	Amoxicilline	12	D	Prise en compte	1) Destruction flore intestinale 2) Altération du cycle entéro-hépatique 3) Diminution d'1/3 de la dose absorbée	Si patient non stabilisé au niveau de son traitement anti-rejet : discuter avec le prescripteur du risque d'interaction, quitte à augmenter les posologies de MPA
			Prednisone	7	Amoxicilline	12	E	Absence d'interaction	/	/
182				1	Amoxicilline	12	E	Absence d'interaction	/	/
183	2	22/03/2019	Amoxicilline	5	Amoxicilline	12	D	Prise en compte	/	Si patient non stabilisé au niveau de son traitement anti-rejet : discuter avec le prescripteur du risque d'interaction, quitte à augmenter les posologies de MPA
184	2	22/03/2019	Prednisone/Prednisolone	7	Amoxicilline	12	E	Absence d'interaction	/	/
185	2	28/03/2019	Tacrolimus	1	Clarithromycine	14	B	Association déconseillée	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)	1) Privilégier Azithromycine ou Spiramycine 2) Sinon, demander un STP et voire une réduction de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 3) Demander une surveillance biologique (DFG,
186	2	28/03/2019	Acide Mycophénolique/Mycophénolate	5	Clarithromycine	14	E	Absence d'interaction	/	/
187	2	28/03/2019	Prednisone/Prednisolone	7	Clarithromycine	14	B	Association déconseillée	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)	1) Interaction au niveau du métabolisme hépatique (inhibition 3A4) 2) Risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne

Numéro patient
En noir : prescription initiale
En rouge : renouvellement de prescription

Date (en rouge : toute nouvelle délivrance)

Choix déroulant des immunosuppresseurs et anti-infectieux

Niveau d'interaction médicamenteuse

- Contre-indication
- Association déconseillée
- Précaution d'emploi
- Prise en compte
- Absence d'interaction
- Pas ou peu documentée

Commentaire pratique permettant au pharmacien de réagir face à l'interaction

Les listes des anti-infectieux et des immunosuppresseurs sont disponibles en Feuille 2. Les commentaires des colonnes « Commentaire interaction » et « Prise en charge interaction » sont disponibles sur la Feuille 3 du document Excel.

	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Cod	odé	Niveau d'interaction	Commentaires interaction	Prise en charge interactions	Appel au médecin	Commentaires patient/délivrance	Prescripteur
179	12	E	Absence d'interaction	/	/	Non nécessaire		Généraliste
180	12	D	Fortement conseillé	1) Destruction flore intestinale 2) Altération du cycle entéro-hépatique 3) Diminution d'1/3 de la dose absorbée	Si patient non stabilisé au niveau de son traitement anti-rejet : discuter avec le prescripteur du risque d'interaction, quitte à augmenter les posologies de MPA	Fortement conseillé		Généraliste
181	12	E	Absence d'interaction	/	/	Non nécessaire		Généraliste
182	12	E	Absence d'interaction	/	/	Non nécessaire		Généraliste
183	12	D	Fortement conseillé			Fortement conseillé		Généraliste
184	12	E	Absence d'interaction			Non nécessaire		Généraliste
185	14	B	Association déconseillée	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)	1) Privilégier Azithromycine ou Spiramycine 2) Sinon, demander un STP et voire une réduction de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 3) Demander une surveillance biologique (DFG,	Fortement conseillé		Généraliste
186	14	E	Absence d'interaction	/	/	Non nécessaire	Message fiche patient "contre-indiqué macrolides,..."	Généraliste
187	14	B	Association déconseillée	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)	1) Interaction au niveau du métabolisme hépatique (inhibition 3A4) 2) Risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne	Fortement conseillé		Généraliste

Quatre niveaux de conseil « Appel au médecin » :

- **Fortement conseillé** (niveau de gravité le plus important)
- **Recommandé**
- **A l'appréciation du pharmacien**
- **Non nécessaire** (niveau de gravité nul ou très faible)

Cette zone peut servir à archiver des détails concernant le patient ou la délivrance, les actions réalisées par le pharmacien, la décision du prescripteur, ...
Peut être incluse dans un processus de démarche qualité

Catégorie de prescripteur :

- Généraliste
- Spécialiste
- Dentiste
- Sage-femme

Annexe 2 : Outil Excel – Feuille 2 : Immunosuppresseurs et Codes Immunosuppresseurs associés

Immunosuppresseur	Code immunosuppresseur (code IS)
Tacrolimus	1
Ciclosporine	2
Sirolimus	3
Évérolimus	4
Acide Mycophénolique/Mycophénolate mofétil	5
Azathioprine	6
Prednisone/Prednisolone	7

Annexe 3 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antifongique et des Codes Anti-infectieux associés

Antifongique	TAC	CsA	Siro	Evéro	MPA	Aza	Cortico	Code IS
Fluconazole	PE + PC	PE + PC	PE + PC	PE + PC	V	V	?	34
Voriconazole	PE + PC	PE + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	35
Itraconazole	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	36
Miconazole	?	?	?	?	V	V	?	33
Kétoconazole	AD	AD	AD	AD	V	V	AD	36
Amphotéricine B	V	V	V	V	V	V	V	31
Nystatine	V	V	V	V	V	V	V	31
Terbinafine	?	?	?	?	V	V	?	33
Flucytosine	PC	PC	PC	PC	V	V	V	32

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ;
 PC : Prise en compte ; V : Pas d'interaction ; ? : Pas ou peu documentée

Annexe 4 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antibiotiques et des Codes Anti-infectieux associés

Antibiotique	TAC	CsA	Siro	Evéro	MPA	Aza	Cortico	Code IS
Amoxicilline	V	V	V	V	PC	V	V	12
Amoxicilline + Acide clavulanique	V	V	V	V	PC	V	V	12
Ampicilline + Sulbactam	V	V	V	V	PC	V	V	12
Pivmécillinam	V	V	V	V	V	V	V	11
Pipéracilline + Tazobactam	V	V	V	V	V	V	V	11
Pénicilline G/Benzylpénicilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Pénicilline V/ Phénoxyéthylpénicilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Benzathine benzylpénicilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Benzathine phénoxyéthylpénicilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Cloxacilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Oxacilline	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfalexine	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfadroxil	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfaclor	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfuroxime	V	V	V	V	V	V	V	11
Ceftriaxone	V	V	V	V	V	V	V	11
Cefpodoxime	V	V	V	V	V	V	V	11
Ceftazidime	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfixime	V	V	V	V	V	V	V	11
Céfépime	V	V	V	V	V	V	V	11
Impipénème + Cilastine	V	V	V	V	V	V	V	11
Méropénème	V	V	V	V	V	V	V	11
Aztréonam	V	V	V	V	V	V	V	11
Doxycycline	?	?	?	?	V	V	V	13
Lymécycline	V	V	V	V	V	V	V	11
Minocycline	V	V	V	V	V	V	V	11
Erythromycine	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD + PE	14
Clarithromycine	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	14
Josamycine	AD	PE	?	?	V	V	?	15
Roxithromycine	?	PE	?	?	V	V	?	16
Azithromycine	?	PE	?	?	V	V	?	16
Spiramycine	V	V	V	V	V	V	PE	17
Spiramycine + Métronidazole	V	V	V	V	V	V	PE	17
Pristinamycine	PE	PE	PE	PE	V	V	V	18
Tobramycine	PC	PC	V	V	V	V	V	19
Gentamicine	PC	PC	V	V	V	V	V	19
Amikacine	PC	PC	V	V	V	V	V	19

Ofloxacine	V	V	V	V	PC	V	V	12
Lévofoxacine	V	V	V	V	PC	V	PC	24
Ciprofloxacine	V	V	V	V	PC	V	PC	24
Moxifloxacine	V	V	V	V	PC	V	PE + PC	25
Norfloxacine	V	V	V	V	PC	V	PC	24
Métronidazole	?	?	?	?	?	V	?	26
Secnidazole	V	V	V	V	V	V	V	11
Tinidazole	V	V	V	V	V	V	V	11
Nitrofurantoïne	V	V	V	V	V	V	V	11
Sulfadiazine	V	V	V	V	V	V	V	11
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	PE	PE + PE	V	V	V	V	V	20
Triméthoprime	PE	PE + PE	V	V	V	V	V	20
Polymyxine E/Colistine	PE	PE	V	V	V	V	V	20
Clindamycine	PE	PE	?	?	V	V	?	21
Fosfomycine	V	V	V	V	V	V	V	11
Acide fusidique	?	?	?	?	V	V	V	13
Rifampicine	PE	PE	PE	PE	?	V	PE	22
Rifabutine	PE	PE	PE	PE	?	V	PE	22
Isoniazide	?	?	?	?	V	V	PE	23
Ethambutol	V	V	V	V	V	V	V	11
Pyrazinamide	V	V	V	V	V	V	V	11
Dapsone	V	V	V	V	V	V	V	11
PYLERA	AD	AD	V	V	V	V	V	27

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ;
PC : Prise en compte ; V : Pas d'interaction ; ? : Pas ou peu documentée

Annexe 5 : Outil Excel – Feuille 2 : Récapitulatif des niveaux d'interaction des associations Immunosuppresseur/Antiviraux et des Codes Anti-infectieux associés

Antiviraux	TAC	CsA	Siro	Evéro	MPA	Aza	Cortico	Code AI
Aciclovir	PC	PC	V	V	PC	V	V	43
Valaciclovir	PC	PC	V	V	PC	V	V	43
Valganciclovir	PC	PC	V	V	V	V	V	42
Famciclovir	V	V	V	V	V	V	V	41
Ritonavir	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	49
Lopinavir + Ritonavir	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	49
Nirmatrelvir + Ritonavir	AD + PC	AD + PC	AD + PC	AD + PC	V	V	AD	49
Fosamprenavir	AD	AD	AD	AD	V	V	?	48
Atazanavir	AD	AD	AD	AD	V	V	?	48
Tipranavir	AD	AD	AD	AD	V	V	?	48
Darunavir	AD	AD	AD	AD	V	V	?	48
Zidovudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Lamivudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Abacavir	V	V	V	V	V	V	V	41
Zidovudine + Lamivudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Abacavir + Lamivudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Abacavir + Lamivudine + Zidovudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Emtricitabine	V	V	V	V	V	V	V	41
Entécavir	V	V	V	V	V	V	V	41
Ténofovir disoproxil	PC	PC	V	V	V	V	V	42
Emtricitabine + Ténofovir disoproxil	PC	PC	V	V	V	V	V	42
Nevirapine	PE	PE	PE	PE	V	V	PE	44
Efavirenz	PE	PE	PE	PE	V	V	PE	44
Etravirine	?	?	?	?	V	V	?	50
Rilpivirine	?	?	?	?	V	V	?	50
Doravirine	?	?	?	?	V	V	?	50
Oseltamivir	V	V	V	V	V	V	V	41
Raltégravir	V	V	V	V	V	V	V	41
Dolutégravir	V	V	V	V	V	V	V	41
Cabotégravir	V	V	V	V	V	V	V	41
Sofosbuvir	?	?	?	?	V	V	?	50
Lédipasvir + Sofosbuvir	?	?	?	?	V	V	?	50
Sofosbuvir + Velpatasvir	?	?	?	?	V	V	?	50
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir	?	?	?	?	V	V	?	50
Elbasvir + Grazoprévir	PE	CI	?	?	V	V	?	51
Glécaprévir + Pibrentasvir	?	?	?	?	V	V	?	50
Enfuvirtide	V	V	V	V	V	V	V	41
Maraviroc	V	V	V	V	V	V	V	41
Létermovir	PE + PE	PE + PE	PE + PE	PE + PE	V	V	PE	44
Fostemsavir	V	V	V	V	V	V	V	41
Dolutégravir + Lamvudine	V	V	V	V	V	V	V	41

Abacavir + Dolutégravir + Lamivudine	V	V	V	V	V	V	V	41
Bictégravir + Emtricitabine + Ténofovir alafénamide	V	V	V	V	V	V	V	41
Cobicistat + Elvitégravir + Emtricitabine + Ténofovir disoproxil	PC + PC	PC + PC	PC + PC	PC + PC	V	V	AD	45
Cobicistat + Elvitégravir + Emtricitabine + Ténofovir alafénamide	PC	PE + PC	PC	PC	V	V	AD	46
Emtricitabine + Rilpivirine + Ténofovir disoproxil	PC	PC	V	V	V	V	V	42
Emtricitabine + Rilpivirine + Ténofovir alafénamide	PC	PE + PC	V	V	V	V	V	47
Doravirine + Lamivudine + Ténofovir disoproxil	V	V	V	V	V	V	V	41
Dolutégravir + Rilpivirine	V	V	V	V	V	V	V	41

CI : Contre-indication ; AD : Association déconseillée ; PE : Précaution d'emploi ;
PC : Prise en compte ; V : Pas d'interaction ; ? : Pas ou peu documentée

Annexe 6 : Outil – Feuille 3 : Récapitulatif des niveaux d'interactions et des codes interactions associés

Niveau d'interaction	Code interaction
Contre-indication	A
Association déconseillée	B
Précaution d'emploi	C
Prise en compte	D
Absence d'interaction	E
Pas ou peu documentée	F

Annexe 7 : Outil Excel – Feuille 3 : Récapitulatif des messages

« Commentaire Interaction »

Immunosupresseur	Anti-infectieux	Commentaire
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Macrolides et apparentés Antifongiques azolés Inhibiteurs de protéase Spécialités à base de Cobicistat ZEPATIER	1) Inhibition métabolisme hépatique (CYP450 3A4) 2) Risque de surdosage (monitoring, adaptation de posologie) 3) Majoration d'EI (surveillance clinique)
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Clindamycine Rifampicine, Rifabutine Efavirenz, Nevirapine Létermovir	1) Induction métabolisme hépatique 2) Risque de sous-dosage (monitoring +++, adaptation de posologie) 3) Risque de rejet (surveillance clinique)
Anti-calcineurines	Aminosides, Polymyxine E Aciclovir, Valaciclovir et Valganciclovir, Tenofovir	Néphrotoxicité (addition d'EI) Surveillance DFG +++
Anti-calcineurines	Triméthopime +/- Sulfaméthoxazole PYLERA	1) Majoration d'EI 2) Risque d'hyperkaliémies, troubles du rythme et torsades de pointe
Anti-calcineurines Anti-mTOR	PYLERA, Métronidazole	Métronidazole substrat du CYP 3A4, mais ni inducteur ni inhibiteur → risque ↑ ciclosporinémie (compétition entre substrats)
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Sofosbuvir, EPCLUSA, HARVONI, MAVIRET, SOVALDI, VOSEVI	Vigilance et monitoring Pas forcément d'adaptation de posologie
MMS/MMF	Amoxicilline +/- Acide Clavulanique Fluoroquinolones Métronidazole	1) Destruction flore intestinale 2) Altération du cycle entéro-hépatique 3) Diminution d'1/3 de la dose absorbée
MMS/MMF	Rifampicine, Rifabutine	Induction de la glucuronyl transférase (UGT) métabolisant le MMF
MMS/MMF	Aciclovir, Valaciclovir	Néphrotoxicité Surveillance DFG +++
Corticoïdes	Fluoroquinolones	Majoration du risque de tendinopathie voire de rupture tendineuse (surtout si corticothérapie prolongée)
Corticoïdes	Isoniazide	Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide (surveillance clinique et biologique)
Corticoïdes	Erythromycine, Moxifloxacine, Spiramycine +/- Métronidazole	Risque de troubles du rythme et de torsades de pointe
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Acide fusidique Doxycycline	Inhibition faible métabolisme hépatique Peu ou pas de documentation
Ciclosporine	Ciprofloxacine	Augmentation transitoire de la créatinémie
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Terbinafine	Fortement métabolisé par 3A4 Clairance de la CsA augmenté de 15 % causant une diminution concentrations sanguines
/	Flucytosine	Myélo-toxicité dose dépendante

Annexe 8 : Outil Excel – Feuille 3 : Récapitulatif des messages « Prise en charge interaction »

Immunosuppresseur	Anti-infectieux	Commentaire
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Macrolides et apparentés	1) Privilégier Azithromycine ou <u>Spiramycine</u> 2) Sinon, demander un STP et voire une réduction de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) 4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet
Tacrolimus	PAXLOVID (Nirmatrelvir + Ritonavir)	<u>Contacter le prescripteur ou le spécialiste</u> Adaptation de posologie TAC nécessaire , protocole : * J1 : Administrer 1/8ème de la dose journalière * J2-J7 : Suspendre le Tacrolimus * J8 : Demi-dose journalière * J9 : Reprise à dose complète
Ciclosporine	PAXLOVID (Nirmatrelvir + Ritonavir)	<u>Contacter le prescripteur ou le spécialiste</u> Adaptation de posologie CsA nécessaire , protocole : * J1-J8 : Administrer 1/5ème de la dose journalière toutes les 24h * J9 : Reprise à dose complète journalière
Anti-mTOR	PAXLOVID (Nirmatrelvir + Ritonavir)	<u>Contacter le prescripteur ou le spécialiste</u> Adaptation de posologie Siro et Evéro nécessaire , protocole : * J1-J8 : Administrer 1/8ème de la dose journalière toutes les 48h * J9 : Reprise à dose complète journalière
Anti-calcineurines Anti-mTOR	KALETRA (Lopinavir + Ritonavir), Ritonavir, Fosamprénavir, Atazanavir, Tipranavir, Darunavir	1) Demander un STP et une réduction de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 2) Diminution poso anti-rejet ≥ 50 % (0,5-1 mg/sem avec TAC, 1,5 mg/sem avec Siro) 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) 4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Clindamycine	1) Demander un STP et voire une augmentation de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 2) Prévenir le patient de la ↓ [C] en anti-rejet (même après la fin du ttt) 3) Auto-surveillance des signes de rejets par le patient
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Rifampicine	1) Privilégier la Rifabutine (moins inducteur enzymatique) ou autre anti-tuberculeux 2) Demander un STP et voire une augmentation de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) (effet inducteur max dès 7j de ttt) 3) Prévenir le patient de la ↓ [C] en anti-rejet (jusqu'à 14-21j après la fin du ttt) 4) Auto-surveillance des signes de rejets par le patient

Anti-calcineurines Anti-mTOR	Rifabutine Létermovir	1) Demander un STP et voire une augmentation de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 2) Prévenir le patient de la ↓ [C] en anti-rejet (même après la fin du ttt) 3) Auto-surveillance des signes de rejets par le patient
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Efavirenz Nevirapine	1) Privilégier l'Etravirine (faible inducteur enzymatique), la <u>Rilpivirine</u> ou la <u>Doravirine</u> (non inducteurs) 2) Demander un STP et voire une augmentation de posologie des anti-rejets (TAC, CsA, Siro, Evéro) 3) Prévenir le patient de la ↓ [C] en anti-rejet (même après la fin du ttt) 4) Auto-surveillance des signes de rejets par le patient
Anti-calcineurines	Aminosides, Polymyxine E Aciclovir, Valaciclovir et Valganciclovir, Tenofovir	1) Bonne hydratation (1,5-2 L d'eau/j) 2) Surveillance créatininémie et DFG
Anti-calcineurines	Triméthopime +/- Sulfaméthoxazole	1) Prophylaxie anti-infectieuse immunodéprimé BACTRIM FORTE® : 0,5 à 1 cp 3 fois/sem 2) Généralement association bien contrôlée par les spécialistes 3) Dosage Kaliémie et utilisation de chélateurs (KAYEXALATE®) 4) Régime alimentaire pauvre en potassium (éviter sels désodés au potassium)
Anti-calcineurines Anti-mTOR	PYLERA	1) Dosage Kaliémie et utilisation de chélateurs (KAYEXALATE®) 2) Régime alimentaire pauvre en potassium (éviter sels désodés au potassium)
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Sofosbuvir, EPCLUSA, HARVONI, MAVIRET, VOSEVI	1) Privilégier un STP 2) Auto-surveillance des EI et des signes de rejets par le patient
Tacrolimus	Fluconazole	1) <u>Posologie Fluconazole < 100 mg/j</u> → Bilan biologique (DFG, créatininémie) + Bilan clinique (EI) + Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet 2) <u>Posologie Fluconazole > 100 mg/j</u> → Effet inhibiteur enzymatique dose-dépendant réversible (3A4, P-gp) persistant jusqu'à 4-5j après arrêt ttt A) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 50-60 % de la posologie TAC B) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) C) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet

Ciclosporine	Fluconazole	<p>1) <u>Posologie Fluconazole < 100 mg/j</u> → Bilan biologique (DFG, créatininémie) + Bilan clinique (EI) + Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p> <p>2) <u>Posologie Fluconazole > 100 mg/j</u> → Effet inhibiteur enzymatique dose-dépendant réversible (3A4, P-gp) persistant jusqu'à 4-5j après arrêt ttt</p> <p>A) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 50 % de la posologie CsA</p> <p>B) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI)</p> <p>C) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p>
Sirolimus	Fluconazole	<p>1) <u>Posologie Fluconazole < 100 mg/j</u> → Bilan biologique (DFG, créatininémie) + Bilan clinique (EI) + Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p> <p>2) <u>Posologie Fluconazole > 100 mg/j</u> → Effet inhibiteur enzymatique dose-dépendant réversible (3A4, P-gp) persistant jusqu'à 4-5j après arrêt ttt</p> <p>A) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de la posologie Siro</p> <p>B) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI)</p> <p>C) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p>
Évérolimus	Fluconazole	<p>1) <u>Posologie Fluconazole < 100 mg/j</u> → Bilan biologique (DFG, créatininémie) + Bilan clinique (EI) + Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p> <p>2) <u>Posologie Fluconazole > 100 mg/j</u> → Effet inhibiteur enzymatique dose-dépendant réversible (3A4, P-gp) persistant jusqu'à 4-5j après arrêt ttt</p> <p>A) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 25-50 % de la posologie Évéro</p> <p>B) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI)</p> <p>C) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p>
Tacrolimus	Voriconazole	<p>1) Effet inhibiteur enzymatique sur le 3A4 prolongé + Forte variabilité interindividuelle</p> <p>2) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 50-75 % de la posologie TAC</p> <p>3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI)</p> <p>4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p>
Ciclosporine	Voriconazole	<p>1) Effet inhibiteur enzymatique sur le 3A4 prolongé + Forte variabilité interindividuelle</p> <p>2) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 50 % de la posologie CsA</p> <p>3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI)</p> <p>4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet</p>

Sirolimus	Voriconazole	1) Effet inhibiteur enzymatique sur le 3A4 prolongé + Forte variabilité interindividuelle 2) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 90 % de la posologie Siro 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) 4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet
Évérolimus	Voriconazole	1) Effet inhibiteur enzymatique sur le 3A4 prolongé + Forte variabilité interindividuelle 2) Demander un STP/Adaptation de posologie + Proposer une réduction préventive de 75 % de la posologie Evéro 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) 4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Itraconazole	1) Diminution préventive 50-60 % de la posologie des anti-calcineurines (TAC, CsA) possible, mais déconseillé car grande variabilité inter-individuelle 2) Privilégier un autre antifongique triazolé (<u>Fluconazole</u> , Voriconazole), sinon demander STP/Adaptation de posologie anti-rejet 3) Demander un bilan biologique (DFG, créatininémie) et un bilan clinique (EI) 4) Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Kétoconazole	A) <u>Si utilisation hors AMM en tant qu'antifongique</u> : privilégier un autre antifongique (<u>Fluconazole</u> , Voriconazole) B) <u>Si utilisation dans AMM (syndrome de Cushing endogène)</u> : STP/Adaptation de posologie anti-rejet
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Miconazole	<u>Miconazole</u> : Usage locale (gel ou cp buccogingival), mais absorption intestinale (1 dose de DAKTARIN® de 6,25 g = 125 mg de Miconazole per os) Risques identiques aux autres antifongique azolés (↑ des concentrations sanguines), pas de recommandations officielles /!\ Demander STP/Adaptation de posologie des anti-rejets + Bilan biologique (DFG, créatininémie) + Bilan clinique (EI) + Prévenir le patient de l'↑ [C] en anti-rejet Privilégier les suspensions buvables <u>Amphotéricine B</u> (FUNGIZONE®) ou <u>Nystatine</u> (MYCOSTATINE®)
/	Amphotéricine B	Résorption intestinale faible
/	Nystatine	Résorption intestinale nulle
Corticoïdes	Fluoroquinolones	1) Bonne hydratation (1,5-2 L d'eau/j) 2) Prévenir le patient du risque de tendinopathie (tendon d'Achille ++) 3) Pas d'activité physique pendant le traitement + 1 semaine (puis reprendre les activités doucement)

Corticoïdes	Erythromycine, Moxifloxacine, Spiramycine +/- Métronidazole	1) Faible dosage des corticoïdes en traitement anti-rejet 2) Privilégier un macrolide non torsadogène (autre que Erythromycine, Moxifloxacine, Spiramycine)
Corticoïdes	Macrolides (code AI 14) Azolés (code AI 35, 36) Inhibiteurs de protéase (code AI 49) Létermovir Spécialités à base de Cobicistat	1) Interaction au niveau du métabolisme hépatique (inhibition 3A4) 2) Risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne 3) Médicament non MTE + Faible dosage des corticoïdes en traitement anti-rejet → interaction potentiellement limitée (<i>d'autres anti-rejets à MTE (TAC, CsA, Siro, Evéro) seront limitant pour l'administration de l'anti-infectieux sélectionné</i>)
Corticoïdes	Macrolides (code AI 15,16) Antifongiques azolés (34) Miconazole Inhibiteurs de protéase (code AI 48)	1) Principe actif faisant partie d'une famille d'anti-infectieux inhibiteurs du CYP 3A4 2) Interaction non documentée avec les corticoïdes 3) Médicament non MTE + Faible dosage des corticoïdes en traitement anti-rejet → interaction potentiellement limitée (<i>d'autres anti-rejets à MTE (TAC, CsA, Siro, Evéro) seront limitant pour l'administration de l'anti-infectieux sélectionné</i>)
Corticoïdes	Clindamycine Rifampicine, Rifabutine Efavirenz, Nevirapine Létermovir	1) Interaction au niveau du métabolisme hépatique (induction 3A4) → risque ↓ des concentrations sanguines 2) Médicament non MTE + Faible dosage des corticoïdes en traitement anti-rejet → interaction potentiellement limitée (<i>d'autres anti-rejets à MTE (TAC, CsA, Siro, Evéro) seront limitant pour l'administration de l'anti-infectieux sélectionné</i>) 3) Auto-surveillance par le patient des signes cliniques de rejets
Corticoïdes	Isoniazide	1) Médicament non MTE + Faible dosage des corticoïdes en traitement anti-rejet → interaction potentiellement limitée (<i>d'autres anti-rejets à MTE (TAC, CsA, Siro, Evéro) seront limitant pour l'administration de l'anti-infectieux sélectionné</i>) 2) Auto-surveillance par le patient des signes cliniques de rejets
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Acide fusidique	1) Effet inhibiteur enzymatique sur le CYP 3A4 temps-dépendant ? (dès 28 jours ?) 2) Auto-surveillance des EI par le patient
Anti-calcineurines Anti-mTOR Corticoïdes	Doxycycline	1) Inhibiteur enzymatique faible, fixation aux protéines plasmatiques +++ 2) Auto-surveillance des EI par le patient
MMS/MMF	Amoxicilline +/- Acide clavulanique Fluoroquinolones Métronidazole Rifampicine, Rifabutine	<u>Si patient non stabilisé au niveau de son traitement anti-rejet</u> : discuter avec le prescripteur du risque d'interaction, quitte à augmenter les posologies de MPA

MMS/MMF	Aciclovir, Valaciclovir Valganciclovir	<u>Hypothèse dans la littérature</u> : ↓ possible des doses de MPA afin d'éviter l'↑ de l'exposition aux anti-herpétiques et de limiter la néphrotoxicité 1) Bonne hydratation (1,5-2 L d'eau/j) 2) Surveillance créatinémie et DFG
Anti-calcineurines Anti-mTOR	Etravirine, Rilpivirine, Doravirine	1) Principe actif faisant partie d'une famille d'anti-infectieux inhibiteurs du CYP 3A4 2) Association non documentée 3) Auto-surveillance des EI par le patient

Annexe 9 : Document Cespharm utilisable pour former le personnel officinal aux problématiques et aux risques chez le patient transplanté (188)



Juillet 2022








FICHE D'INFORMATION PHARMACIEN D'OFFICINE

Traitement immunosuppresseur en transplantation rénale

GENERALITES

Le patient transplanté reçoit à vie un traitement immunosuppresseur le plus souvent basé sur l'association de plusieurs molécules, afin de prévenir le rejet du greffon. L'immunosuppression consiste à maîtriser la réaction immunitaire en agissant à toutes ses étapes afin d'optimiser l'efficacité du traitement et de réduire la toxicité spécifique de chaque molécule.

Tableau des principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Classe pharmacologique	DCI	SPECIALITES	Règles de délivrance
CORTICOÏDES	<i>Prednisone</i>	CORTANCYL [®] et génériques	Liste I
	<i>Prednisolone</i>	SOLUPRED [®] et génériques	Liste I
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<i>Ciclosporine</i>	NEORAL [®]	 6 mois
	<i>Tacrolimus</i>	ADOPT [®] , ADVAGRAF [®] , CONFEROPORT [®] , MODIGRAF [®] , PROGRAF [®]	 6 mois
		ENVARUSUS [®]	 6 mois 
INHIBITEURS DE LA m-TOR	<i>Évérolimus</i>	CERTICAN [®]	 6 mois
	<i>Siroulimus</i>	RAPAMUNE [®]	 6 mois
ANTIMETABOLITES	<i>Azathioprine</i>	IMUREL [®] et génériques	Liste I
	<i>Mycophénolate mofétil</i>	CELLCEPT [®] et génériques	 1 an 
	<i>Mycophénolate sodique</i>	MYFORTIC [®]	 1 an 

A savoir :

- Pour les femmes en âge de procréer, la prescription hospitalière annuelle de *mycophénolate* nécessite le recueil d'un accord de soins. La délivrance par le pharmacien ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.
- Une dose de 720 mg de *mycophénolate sodique* correspond, en équivalent d'acide *mycophénolique (MPA)*, à une dose de 1 g de *mycophénolate mofétil*.



Prescription initiale hospitalière



Surveillance particulière pendant le traitement

MODE D'ADMINISTRATION ⁽¹⁾

Le traitement immunosuppresseur (IS) doit être pris sans interruption, à intervalles réguliers (toutes les 12 ou 24 heures selon les spécialités), toujours à la même heure et de la même manière par rapport aux repas afin de limiter la variabilité pharmacocinétique.

- Les formes sèches (comprimés, gélules, capsules) doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées.
- Les formes buvables, disponibles seulement pour les spécialités NEORAL[®], MODIGRAF[®], RAPAMUNE[®] et CELLCEPT[®], doivent être administrées selon les modalités suivantes :

SPECIALITE	Reconstitution et administration	Remarques
NEORAL [®] Solution buvable (Ciclosporine)	Prélever la dose prescrite avec la seringue doseuse. La verser dans un verre contenant de préférence du jus d'orange ou de pomme. Agiter et boire immédiatement le contenu.	Ne pas diluer dans du jus de pamplemousse (augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine). Après utilisation, ne pas rincer la seringue. Essuyer l'extérieur avec un mouchoir en papier sec.
MODIGRAF [®] Granulés pour suspension buvable (Tacrolimus)	Verser le volume d'eau nécessaire dans une tasse, à raison de 2 ml d'eau (à température ambiante) par mg de tacrolimus (jusqu'à un maximum de 50 ml, selon le poids du patient). Ajouter les granulés à l'eau et mélanger. Prélever la suspension avec une seringue ou avaler directement. Rincer une fois la tasse avec la même quantité d'eau et boire l'eau de rinçage.	Ne pas utiliser de récipients contenant du chlorure de polyvinyle (PVC).
RAPAMUNE [®] Solution buvable (Sirolimus)	Verser la dose prescrite dans un récipient en verre ou en plastique contenant au moins 60 ml d'eau ou de jus d'orange. Agiter pendant 1 minute et boire immédiatement le mélange. Remplir à nouveau le récipient avec au moins 120 ml du même liquide puis, agiter et boire immédiatement le contenu.	Ne pas diluer dans du jus de pamplemousse (augmentation de la biodisponibilité du sirolimus)
CELLCEPT [®] Poudre pour suspension buvable (Mycophénolate mafétil)	Avant chaque administration, agiter vigoureusement la suspension reconstituée pendant 5 secondes. Prélever la dose prescrite avec la seringue doseuse. Mettre directement l'extrémité de la seringue dans la bouche. Vider et avaler son contenu sans autre liquide.	Le port de gants jetables est préconisé pendant la reconstitution. Il est recommandé que la suspension soit reconstituée par un pharmacien. La date de péremption de la suspension reconstituée est reportée sur l'étiquette du flacon (durée de conservation de 2 mois). Après utilisation, rincer la seringue doseuse à l'eau du robinet et la sécher à l'air libre.

➔ Le patient veillera à se laver soigneusement les mains avant et après toute manipulation d'IS.

→ **En cas d'oubli (qui doit rester EXCEPTIONNEL) ⁽¹⁾**

- Ne jamais doubler la dose suivante.
 - Pour les formes à libération prolongée (LP) en une prise par jour :
 - Prise LP oubliée moins de 12h après l'heure de prise habituelle : prendre la dose dès que possible et continuer aux heures habituelles.
 - Prise LP oubliée plus de 12h après l'heure habituelle : attendre la prise suivante et prendre la dose habituelle augmentée de la moitié de la dose oubliée.
 - Pour les médicaments en 2 prises par jour :
 - Prise oubliée moins de 6h après l'heure de prise habituelle : prendre la dose dès que possible et continuer aux heures habituelles.
 - Prise oubliée plus de 6h après l'heure habituelle : attendre la prise suivante et prendre la dose habituelle augmentée de la moitié de la dose oubliée.
- En cas d'oublis répétés, ne pas hésiter à se rapprocher du centre de transplantation afin de le signaler et d'envisager des solutions d'aide.

→ **En cas de vomissement**

- ≤ 1 heure après la prise : reprendre le traitement.
- > 1 heure après la prise : attendre la prise suivante.

→ **En cas de CONTACT du mycophénolate avec la peau ou les muqueuses**

Nettoyer rapidement la zone concernée avec de l'eau et du savon. En cas de projection dans les yeux, les rincer abondamment à l'eau courante.

SURVEILLANCE DU PATIENT ^{(1),(4),(5)}

Au cours des trois premiers mois après la sortie d'hôpital, les patients sont vus en consultation très régulièrement au centre de transplantation : classiquement deux fois par semaine le premier mois, puis une fois par semaine, puis deux fois par mois. Lors de cette visite de contrôle, un bilan biologique est réalisé et comporte notamment un hémogramme, un ionogramme sanguin, une surveillance de la fonction rénale et une mesure de la concentration résiduelle des immunosuppresseurs.

A partir du deuxième trimestre, les consultations au centre de transplantation s'espacent progressivement : une fois toutes les deux semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois, puis une fois par mois du 7^{ème} au 12^{ème} mois, puis tous les 1 à 4 mois après la première année.

SURVEILLANCE SPECIFIQUE en fonction des traitements ⁽¹⁾⁽³⁾

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	SURVEILLANCE CLINIQUE	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
CORTICOÏDES		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glycémie à jeun ▪ Bilan lipidique
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan rénal ▪ Bilan hépatique ▪ Surveillance cardiovasculaire ▪ Surveillance neurologique (<i>Tacrolimus</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) systématique et régulier ▪ Bilan lipidique ▪ Glycémie à jeun
INHIBITEURS DE LA m-TOR		<ul style="list-style-type: none"> ▪ STP systématique et régulier ▪ Numération plaquettaire ▪ Bilan lipidique
ANTIMETABOLITES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilan hépatique (<i>Azathioprine</i>) ▪ Surveillance clinique digestive (<i>Mycophénolate mofétil</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NFS, Numération plaquettaire ▪ Activité TPMT* (<i>Azathioprine</i>) ▪ STP conseillé pour permettre une adaptation posologique ou en cas de risque d'interactions médicamenteuses

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) ⁽¹⁾⁽⁵⁾

Le suivi des concentrations des immunosuppresseurs est recommandé systématiquement à chaque consultation pour les anticalcineurines et les inhibiteurs de la m-TOR du fait de leur marge thérapeutique étroite et de la grande variabilité intra et interindividuelle de leur pharmacocinétique. Il a pour objectif d'individualiser la posologie en vue d'obtenir une bonne efficacité tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Le STP est également préconisé pour contribuer à l'adaptation posologique, quel que soit l'immunosuppresseur, en cas :

- de signes de rejet ou de toxicité,
 - d'introduction ou d'arrêt de traitements susceptibles de modifier sa concentration sanguine ou plasmatique.
- Le STP des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs de la m-TOR s'appuie sur la mesure des concentrations sanguines résiduelles.



La concentration est mesurée sur un prélèvement sanguin effectué avant la prise de l'immunosuppresseur.

* Un déficit en Thiopurine Méthyltransférase (TPMT), enzyme impliquée dans le métabolisme de l'azathioprine, est recherché avant de débiter un traitement par azathioprine afin d'adapter les doses en vue de limiter le risque de toxicité hématologique.

- Le STP du *mycophénolate mofétil* (CELLCEPT®) s'appuie sur l'estimation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques sur l'intervalle interdose (AUC_{0-12h}) grâce à 3 prélèvements (20 min, 1h et 3h après la prise).
- Le *mycophénolate sodique* (MYFORTIC®) présente un profil pharmacocinétique très variable et non modélisable. De multiples prélèvements sont nécessaires pour l'estimation de l'AUC_{0-12h}.



L'arrêté du 12 novembre 2019 modifié précise les situations médicales dans lesquelles la substitution peut être exclue, dont la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite lorsque les patients sont stabilisés avec un médicament. Sont notamment concernés par cette situation les spécialités à base d'azathioprine, de ciclosporine, d'évérolimus et de mycophénolate. En raison des variations de biodisponibilité d'un princeps aux génériques ou d'un générique à l'autre, la substitution de ces immunosuppresseurs est déconseillée.

CONSEILS DE PREVENTION ET D'AUTOSURVEILLANCE ⁽¹⁾⁽²⁾

Signes d'alerte imposant un avis médical

- **Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$**
- Douleur au niveau du greffon (fosse iliaque)
- Brûlures urinaires
- Hématurie
- Diminution du volume des urines
- Prise de poids brutale et inexpliquée
- Œdème des membres inférieurs
- Augmentation de la pression artérielle

PREVENTION DU RISQUE INFECTIEUX :

- **Contrôler la température corporelle qui doit être inférieure à 38°C.** Chaque patient transplanté doit disposer d'un thermomètre à usage médical fonctionnel.
- **Surveiller l'apparition des signes évocateurs d'une infection :** fièvre, diarrhées, nausées, vomissements, maux de gorge, toux, brûlures à la miction, fatigue intense,
- **Appliquer les gestes barrières** (se laver régulièrement les mains, porter un masque notamment dans les lieux publics, éviter les contacts avec des personnes atteintes d'une infection, ...).
- En cas de coupure, griffure, petite blessure, **désinfecter immédiatement la plaie avec un antiseptique** (par exemple de la *chlorhexidine*).

- Pour les patients transplantés depuis plus de 6 mois : se faire vacciner contre la grippe saisonnière et la Covid 19, même si la réponse immunitaire peut être diminuée. Pour renforcer la protection du patient transplanté, vacciner également l'entourage.
- Respecter les précautions d'hygiène alimentaire (laver les fruits et les légumes, ne pas consommer des aliments crus d'origine animale, bien cuire la viande, ...).

PREVENTION DU RISQUE CARCINOLOGIQUE :

- **Adopter les gestes de prévention solaire :**
 - Eviter de s'exposer au soleil (notamment l'été entre 11 h et 17 h),
 - Porter des vêtements couvrants, un chapeau à bords larges et des lunettes de soleil,
 - Appliquer une crème solaire à indice de protection élevé (50+) sur les zones non couvertes.
- Surveiller toute modification de l'aspect de la peau.
- **Consulter une fois par an un dermatologue** à la recherche de signes évocateurs de cancer cutané.
- **Arrêter le tabac** (facteur de risque cardiovasculaire, de cancer et de perte du greffon).

PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE :

- Surveiller toute variation importante du poids.
- Mesurer régulièrement la pression artérielle à l'aide d'un auto-tensiomètre.
- **Limiter les apports en sel, en sucres et en graisses.**
- Pratiquer une activité physique régulière.

CONTRE-INDICATIONS ⁽¹⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

- Hypersensibilité à la substance active.
- Administration de vaccins vivants atténués (contre-indiquée pendant le traitement immunosuppresseur et jusqu'à 3 mois après son arrêt).
- Utilisation du *mycophénolate* chez les femmes en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace.
- Association des inhibiteurs de la calcineurine et de la m-TOR avec le MILLEPERTUIS (diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, avec risque de baisse de son efficacité pouvant entraîner un rejet de greffe).
- Administration concomitante de *ciclosporine* et de *pitavastatine*, *rosuvastatine* ou *simvastatine* (augmentation de l'aire sous la courbe des statines, avec risque majoré de rhabdomyolyse ou de néphrotoxicité).
- Prise d'ULTRALEVURE[®] (risque de fongémie à *Saccharomyces boulardii*).

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ⁽¹⁾⁽⁶⁾

Les principales interactions médicamenteuses contre-indiquées sont mentionnées dans la rubrique CONTRE-INDICATIONS (voir page 6).

ASSOCIATIONS DECONSEILLEES :

- **Tous les AINS** (dont les salicylés > 500 mg/j) et les coxibs), y compris sous formes topiques, augmentent le risque de néphrotoxicité et ne doivent jamais être administrés chez le transplanté rénal.
- Les inhibiteurs enzymatiques (antifongiques imidazolés, macrolides, antiprotéases, pamplemousse jus et fruit, ...) augmentent la concentration sanguine des inhibiteurs de la calcineurine et de la m-TOR avec un risque majoré d'effets indésirables.

ASSOCIATION NECESSITANT UNE PRECAUTION D'EMPLOI :

- **Certaines statines** : la *ciclosporine* induit une augmentation de la concentration plasmatique des statines et majore le risque de rhabdomyolyse. En cas d'association avec la *ciclosporine*, la dose de l'*atorvastatine*, la *fluvastatine* ou la *pravastatine* doit donc être réduite. En revanche, conformément au Thésaurus des interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de la *ciclosporine* est formellement contre-indiquée avec la *pitavastatine*, la *rosuvastatine* ou la *simvastatine* (voir page 6).

ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE :

- Les médicaments néphrotoxiques (aminosides, *amphotéricine B*, ...) potentialisent la toxicité rénale des inhibiteurs de la calcineurine et imposent une surveillance étroite de la fonction rénale.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'absorption du *mycophénolate mofetil*, avec risque potentiel de baisse de son efficacité.
- Les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon diminuent l'absorption des immunosuppresseurs, justifiant de les prendre à distance (plus de 2 heures si possible).

EFFETS INDESIRABLES (EI)⁽¹⁾⁽⁵⁾

EI COMMUNS à tous les immunosuppresseurs

- Risque accru d'infections (notamment pneumonies communautaires, infections urinaires, infections opportunistes).
- Risque accru de développer des tumeurs malignes (en particulier cancers cutanés et lymphomes).

Principaux EI SPECIFIQUES selon la classe pharmacologique

CORTICOÏDES	<ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée, HTA • Effet hyperglycémiant • Ostéoporose, fonte musculaire • Euphorie, excitation, insomnie
INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité rénale • Tremblements • HTA • Hyperglycémie, diabète • Hyperlipidémie • Troubles cardiaques (<i>tacrolimus</i>) • Hirsutisme et hyperplasie gingivale (<i>ciclosporine</i>)
INHIBITEURS DE LA m-TOR	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie • HTA • Protéinurie • Hyperlipidémie, hyperglycémie • Œdèmes périphériques • Retard de cicatrisation • Acné • Aphtes
ANTIMETABOLITES	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité digestive, notamment diarrhées (<i>mycophénolate</i>) • Toxicité hématologique

EN PRATIQUE A L'OFFICINE

- Ne pas substituer les immunosuppresseurs prescrits ni changer de générique afin d'éviter les variations de biodisponibilité.
- Sensibiliser le patient transplanté à l'importance d'une parfaite observance aux traitements immunosuppresseurs, avec régularité des horaires et des modalités de prise. Si besoin, proposer des astuces pour éviter les oublis (utilisation d'un pilulier, programmation d'alarmes, stockage des médicaments à côté d'un objet utilisé quotidiennement, ...).
- Insister sur la nécessité d'effectuer un suivi biologique et clinique régulier afin d'évaluer la fonctionnalité du greffon, d'adapter si besoin la posologie des immunosuppresseurs (IS) et déceler d'éventuels effets indésirables liés aux IS.
- S'assurer que le patient connaît les signes d'alerte évocateurs d'une infection (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brûlures urinaires, troubles digestifs [voir page 5], ...) ou d'un dysfonctionnement du greffon, justifiant de contacter au plus vite le centre de transplantation.
- Insister sur l'importance de ne pas prendre de médicaments ni de compléments alimentaires sans le conseil d'un professionnel de santé (contre-indication notamment avec tous les AINS y compris sous forme topique, le MILLEPERTUIS et l'Ultra-Levure®).
- Rappeler au patient l'importance de respecter les conseils de prévention solaire (voir page 6) et la nécessité d'un suivi annuel par un dermatologue.
- En cas de coupure, griffure ou petite blessure, recommander l'utilisation d'un antiseptique pour éviter le risque d'infection.
- Encourager le respect des gestes barrières (voir page 5).
- Promouvoir la vaccination contre la grippe saisonnière et la Covid-19 pour les patients transplantés depuis plus de 6 mois et leur entourage.
- Informer le patient de la nécessité de signaler son traitement immunosuppresseur à tout professionnel de santé consulté.
- Repérer les effets indésirables liés au traitement immunosuppresseur et déclarer ceux qui sont inattendus au centre de pharmacovigilance de son territoire ([Signalement-sante.gouv.fr](https://signalement-sante.gouv.fr)).

→ En cas de doute, il conviendra de se rapprocher du centre de transplantation.

Liste des abréviations

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASC/AUC : Aire sous la courbe/Area Under the Curve
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- ECG : Electrocardiogramme
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension artérielle
- IS : Immunosuppresseur
- MPA : Acide mycophénolique
- NFS : Numération Formule Sanguine
- PIH : Prescription Initiale Hospitalière
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- SUR : Surveillance particulière pendant le traitement
- TPMT : Thiopurine Méthyltransférase

Références :

- (1) RCP - Base de données publique des médicaments
- (2) Meddispar <http://www.meddispar.fr/>
- (3) Immunosuppresseurs : les points essentiels sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
- (4) Saint-Marcoux F, Woillard J-B, Monchaud C, Friedl J, Bocquentin F, Essig M, et al. How to handle missed or delayed doses of tacrolimus in renal transplant recipients? A pharmacokinetic investigation. *Pharmacol Res.* oct 2015; 100:281-7
- (5) HAS - Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations - Novembre 2007
- (6) Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
- (7) ANSM : *Saccharomyces boulardii* (ultra-levure) : ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - Lettre aux professionnels de santé (19/02/2018)

Auteurs :

Claire FILLOUX, Pharmacien praticien attaché - Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Dupuytren Limoges.

Caroline MONCHAUD, Pharmacien biologiste PH - responsable de l'unité fonctionnelle de recherche clinique en pharmacologie et toxicologie - Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Dupuytren Limoges.

Fatouma TOURE, Néphrologue PU-PH – Cheffe du Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Dupuytren Limoges.

Jean-Philippe REROLLE, Néphrologue PH - Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Dupuytren Limoges.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique 2021 [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
2. Ordre National des Pharmaciens. CNOP. [cité 10 juill 2023]. Démographie des pharmaciens : Panorama au 1er janvier 2022. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2022>
3. Garnier M, Delamare V. Dictionnaire des termes techniques de médecine. 21^e éd. Maloine S.A Editeur; 1985. 873 p.
4. Greffes-Transplantations / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/les-domaines-de-recherche/greffes-transplantations>
5. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Transplantation cardiaque - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-cardiaque>
6. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Greffe du cœur. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/examen-intervention/greffe-du-c%C5%93ur>
7. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Transplantation pulmonaire et cœur-poumon - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-pulmonaire-et-c%C5%93ur-poumon>
8. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Transplantation pancréatique - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-pancr%C3%A9atique>
9. Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie [Internet]. 2^e éd. Masson; 2002. (Abregés). Disponible sur: 2-294-00386-1
10. Etienne Chatelut, Groupe des Enseignants de Pharmacocinétique. Pharmacocinétique : les fondamentaux. Edimark; 2018.
11. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 4 sept 2023]. Médicaments génériques - Cas particuliers. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers>
12. Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
13. Légifrance - Le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
14. VIDAL [Internet]. [cité 7 nov 2022]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
16. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2011;7(7):566-81.
17. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Néphrologie - 8e édition. 8^e éd. ellipses; 2018. 432 p.
18. Rammaert B, Lortholary O. [Positive interaction between immunosuppressive and antifungal drugs]. Med Sci MS. sept 2010;26(8-9):747-52.
19. Heart Transplant Immunosuppression Strategies at Cedars-Sinai Medical Center [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://e-heartfailure.org/pdf/10.36628/ijhf.2020.0034>

20. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 oct 2021;54-55:101757.
21. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
22. Pritchard DI. Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens. *Drug Discov Today*. 15 mai 2005;10(10):688-91.
23. Académie Nationale de Pharmacie. Dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>
24. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 1 août 2004;43(10):623-53.
25. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(6):513-22.
26. Fahr A. Cyclosporin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1 juin 1993;24(6):472-95.
27. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 11 déc 2003;349(24):2326-33.
28. Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2015;14(7):1055-70.
29. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(8):573-85.
30. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(2):83-95.
31. Wolf A, Burnat P, Garcia-Hejl C, Ceppia F. Étude pharmacologique et pharmacogénétique de deux immunomodulateurs : l'azathioprine et la 6-mercaptopurine. Stratégies de prévention des complications. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 mars 2009;33(3):176-84.
32. Stocco G, Pelin M, Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, et al. Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: a role for glutathione-S-transferase? *World J Gastroenterol*. 7 avr 2014;20(13):3534-41.
33. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1209-13.
34. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. 1 janv 2007;46(1):13-58.
35. Orenga S, James AL, Manafi M, Perry JD, Pincus DH. Enzymatic substrates in microbiology. *J Microbiol Methods*. 1 nov 2009;79(2):139-55.
36. *Revue Medicale Suisse* [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ? Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/quand-et-comment-arreter-une-corticotherapie-au-long-cours-chez-la-personne-agee>
37. Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2007;28(12):841-51.
38. Hôpital Armand-Trousseau Paris. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
39. Frey BM, Frey FJ. Clinical Pharmacokinetics of Prednisone and Prednisolone. *Clin Pharmacokinet*. 1 août 1990;19(2):126-46.
40. Lavillegrand JR, Zafrani L, Venot M, Canet E, Bigé N. Complications infectieuses graves chez le transplanté rénal en réanimation. *Médecine Intensive Réanimation*. 1 nov 2016;25(6):578-90.
41. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-79.
42. Scemla A, Manda V. Épidémiologie des infections en transplantation rénale. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 avr 2019;15:S37-42.

43. Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la société française de pédiatrie. Utilisation des macrolides - Etat de l'art 2022.
44. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN, Jiang Q, Shenouda M, Schmouder RL. Effect of multiple-dose erythromycin on everolimus pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mars 2005;61(1):35-8.
45. Capone D, Palmiero G, Gentile A, Basile V, Federico S, Sabbatini M, et al. A Pharmacokinetic Interaction Between Clarithromycin and Sirolimus in Kidney Transplant Recipient. *Curr Drug Metab*. 8(4):379-81.
46. Miesner AR, Ausman M, Dagraedt B, Zieminski J. Probable Drug Interaction Between Everolimus and Clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 1 août 2016;50(8):689-90.
47. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Collège National de Pharmacologie Médicale, Verdier MC. Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Masson SAS; 2018. 224 p. (Elsevier Masson).
48. Westphal JF. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2000;50(4):285-95.
49. von Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide Antibacterials. *Drug Saf*. 1 août 1995;13(2):105-22.
50. Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5):e12751.
51. Pea F, Cojutti P, Tursi V, Livi U, Baraldo M. Everolimus overexposure in a heart transplant patient receiving clarithromycin for the treatment of pneumonia. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(6):926-8.
52. Billaud EM, Guillemain R, Fortineau N, Kitzis MD, Dreyfus G, Amrein C, et al. Interaction Between Roxithromycin and Cyclosporin in Heart Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*. 1 déc 1990;19(6):499-502.
53. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Liste des substrats, inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 et de la P-glycoprotéine. Hôpitaux Universitaires de Genève;
54. Logerot S. Drug Interaction with Pristinamycin in a Kidney and Pancreas Transplant Patient. *J Nephrol Ther [Internet]*. 2013 [cité 16 nov 2022];03(02). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/drug-interaction-with-pristinamycin-in-a-kidney-and-pancreas-transplant-patient-2161-0959-S4-009.php?aid=9624>
55. Chiang LH, Wu TH, Tsai TC, Lee WC. Coadministration of Erythromycin to Increase Tacrolimus Concentrations in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. juin 2019;51(5):1439-41.
56. Claesson K, Brattström C, Burke JT. Sirolimus and erythromycin interaction: two cases. *Transplant Proc*. 1 mai 2001;33(3):2136.
57. Cheung KKT, Senior PA. Tacrolimus toxicity in islet transplantation due to interaction with macrolides. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016;2:2.
58. Wolter K, Wagner K, Philipp T, Fritschka E. Interaction between FK 506 and clarithromycin in a renal transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(2):207-8.
59. Gómez G, Álvarez ML, Errasti P, Lavilla FJ, García N, Ballester B, et al. Acute tacrolimus nephrotoxicity in renal transplant patients treated with clarithromycin. *Transplant Proc*. 1 sept 1999;31(6):2250-1.
60. Kreft-Jais C, Billaud EM, Gaudry C, Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(3):327-8.
61. Mori T, Aisa Y, Nakazato T, Yamazaki R, Ikeda Y, Okamoto S. Tacrolimus-azithromycin interaction in a recipient of allogeneic bone marrow transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juin 2005;18(6):757-8.
62. Shullo MA, Schonder K, Teuteberg JJ. Elevated Tacrolimus Levels Associated With Intravenous Azithromycin and Ceftriaxone: A Case Report. *Transplant Proc*. 1 juin 2010;42(5):1870-2.

63. Guillemain R, Billaud E, Dreyfus G, Amrein C, Kitzis M, Jebara VA, et al. The effects of spiramycin on plasma cyclosporin A concentrations in heart transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 janv 1989;36(1):97-8.
64. Vernillet L, Bertault-Peres P, Berland Y, Barradas J, Durand A, Olmer M. Lack of effect of spiramycin on cyclosporin pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* juin 1989;27(6):789-94.
65. Tehan JV, Tan SJ, Gregg W, Dwyer K. An interaction between tacrolimus and pristinamycin resulting in an elevated tacrolimus level. *NDT Plus.* déc 2011;4(6):456-7.
66. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, Metsemakers WJ, Spriet I, Allegaert K, et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiotics.* 21 mai 2022;11(5):701.
67. Jouret F, Sneyers B, Goffin E, Castanares-Zapatero D. Interaction between tacrolimus and clindamycin. *NDT Plus.* août 2010;3(4):422-4.
68. Nicolson ATA, Gould IM. 7.18 - Fusidic Acid. In: Kenakin T, éditeur. *Comprehensive Pharmacology* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2022 [cité 28 nov 2022]. p. 303-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128204726001833>
69. Gupta A, Harris JJ, Lin J, Bulgarelli JP, Birmingham BK, Grimm SW. Fusidic Acid Inhibits Hepatic Transporters and Metabolic Enzymes: Potential Cause of Clinical Drug-Drug Interaction Observed with Statin Coadministration. *Antimicrob Agents Chemother.* 23 sept 2016;60(10):5986-94.
70. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea.* juill 2007;26(6):742-3.
71. ANSM. *Thésaurus des interactions médicamenteuses.* 2020.
72. Böttiger Y, Brattström C, Bäckman L, Claesson K, Burke JT. Trimethoprim-sulphamethoxazole does not affect the pharmacokinetics of sirolimus in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2005;60(5):566-9.
73. Reimann G, Barthel B, Rockstroh JK, Spatz D, Brockmeyer NH. Effect of fusidic acid on the hepatic cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* nov 1999;37(11):562-6.
74. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet.* mai 1999;36(5):353-73.
75. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(9):819-50.
76. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin.* janv 2013;29(1):1-12.
77. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci.* févr 2008;335(2):126-36.
78. Tortorici MA, Matschke K, Korth-Bradley JM, DiLea C, Lasseter KC. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of sirolimus in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(1):51-6.
79. Kovarik JM, Hartmann S, Figueiredo J, Rouilly M, Port A, Rordorf C. Effect of Rifampin on Apparent Clearance of Everolimus. *Ann Pharmacother.* 1 juin 2002;36(6):981-5.
80. Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, Dressler D, Bekersky I. Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* janv 1999;39(1):91-6.
81. Gorski JC, Vannaprasaht S, Hamman MA, Ambrosius WT, Bruce MA, Haehner-Daniels B, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2003;74(3):275-87.
82. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and Rifabutin Drug Interactions: An Update. *Arch Intern Med.* 13 mai 2002;162(9):985-92.
83. Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet.* janv 1992;22(1):47-65.

84. Naylor H, Robichaud J. Decreased Tacrolimus Levels after Administration of Rifampin to a Patient with Renal Transplant. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(6):388-92.
85. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother*. janv 2000;34(1):27-31.
86. Bhaloo S, Prasad GVR. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report. *Transplant Proc*. nov 2003;35(7):2449-51.
87. Daniels N, Dover J, Schachter R. INTERACTION BETWEEN CYCLOSPORIN AND RIFAMPICIN. *The Lancet*. 15 sept 1984;324(8403):639.
88. Howard P, Bixler TJ, Gill B. Cyclosporine-rifampin drug interaction. *Drug Intell Clin Pharm*. oct 1985;19(10):763-4.
89. Ngo BT, Pascoe M, Khan D. Drug interaction between rifampicin and sirolimus in transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. janv 2011;22(1):112-5.
90. Johnston JP, Cohen EA, Casal GH, Asch WS, Reardon DP. Impact of Low-Dose Fluconazole on Tacrolimus Dosing in Renal Transplant. *J Pharm Pract*. 1 oct 2022;35(5):701-6.
91. López-Gil JA. Fluconazole-Cyclosporine Interaction: A Dose-Dependent Effect? *Ann Pharmacother*. avr 1993;27(4):427-30.
92. Lumlertgul D, Noppakun K, Rojanasthien N, Kanchanarattanakorn K, Jittikanont S, Manoyot A, et al. Pharmacokinetic study of the combination of tacrolimus and fluconazole in renal transplant patients. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. août 2006;89 Suppl 2:S73-78.
93. Sikora MB, Truax C, Lee S, Kenyon N, Smith L, Corbett J, et al. Low-dose fluconazole prophylaxis in kidney transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E555-60.
94. He J, Yu Y, Yin C, Liu H, Zou H, Ma J, et al. Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):264-9.
95. Nwaroh E, Jupp J, Jadusingh E, Guilcher G. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract*. 1 avr 2018;24(3):235-8.
96. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. Effects of CYP3A5 and MDR1 single nucleotide polymorphisms on drug interactions between tacrolimus and fluconazole in renal allograft recipients. *Pharmacogenet Genomics*. oct 2008;18(10):861-8.
97. Toda F, Tanabe K, Ito S, Shinmura H, Tokumoto T, Ishida H, et al. Tacrolimus trough level adjustment after administration of fluconazole to kidney recipients. *Transplant Proc*. 1 août 2002;34(5):1733-5.
98. Torregrosa V, Torre MD Ia, Campistol JM, Oppenheimer F, Ricart MJ, Vilardell J, et al. Interaction of Fluconazole with Ciclosporin A. *Nephron*. 1992;60(1):125-6.
99. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. août 2010;30(8):842-54.
100. 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*. 1 nov 2008;42(11):1711-6.
101. Chheda JJ, Tarleton A, Eidem JH. Targeted Aspergillus Prophylaxis With Voriconazole in Heart Transplant Patients: A Focus on the Interaction With Tacrolimus. *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech*. août 2019;35(4):164.
102. Capone D, Tarantino G, Gentile A, Sabbatini M, Polichetti G, Santangelo M, et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(1):121-4.
103. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in

recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 1 mai 2012;95(5):564-9.

104. Romero AJ, Pogamp PL, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(4):226-34.

105. Outeda Macías M, Salvador Garrido P, Elberdín Pazos L, Martín Herranz MI. Management of Everolimus and Voriconazole Interaction in Lung Transplant Patients. *Ther Drug Monit.* juin 2016;38(3):305.

106. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8.

107. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 1 juill 2009;90(1):103-7.

108. Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 juin 2013;69(6):1321-9.

109. Kramer MR, Amital A, Fuks L, Shitrit D. Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction. *Clin Transplant.* 2011;25(2):E163-7.

110. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole Inhibition of the Metabolism of Tacrolimus in a Liver Transplant Recipient and in Human Liver Microsomes. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2002;46(9):3091-3.

111. Pai MP, Allen S. Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2003;36(8):1089-91.

112. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2023 [cité 3 mai 2023]. U.S. Food and Drug Administration. Disponible sur: <https://www.fda.gov/home>

113. EMA. European Medicines Agency. [cité 23 août 2023]. European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>

114. Surowiec D, DePestel DD, Carver PL. Concurrent Administration of Sirolimus and Voriconazole: A Pilot Study Assessing Safety and Approaches to Appropriate Management. juin 2008 [cité 22 févr 2023]; Disponible sur: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/90136>

115. 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.

116. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-Itraconazole Interaction in a Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(2):289-95.

117. 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.

118. Sádaba B, Campanero MA, Quetglas EG, Azanza JR. Clinical relevance of sirolimus drug interactions in transplant patients. *Transplant Proc.* 1 déc 2004;36(10):3226-8.

119. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis du 20 mai 2015 - KETOCONAZOLE HRA 200 mg.

120. Cervelli MJ. Fluconazole-sirolimus drug interaction. *Transplantation.* 27 nov 2002;74(10):1477.

121. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN, Jiang Q, Shenouda M, Schmouder RL. Blood Concentrations of Everolimus Are Markedly Increased by Ketoconazole. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):514-28.

122. Pemberton MN, Oliver RJ, Theaker ED. Miconazole oral gel and drug interactions. *Br Dent J.* mai 2004;196(9):529-31.

123. Ishiwata Y, Nagata M, Arai T, Makiishi M, Yoshikawa M, Takahashi H, et al. Effects of Miconazole Oral Gel on Blood Concentrations of Tacrolimus and Cyclosporine: A Retrospective Observational Study. *Ther Drug Monit.* déc 2016;38(6):717.
124. Long CC, Hill SA, Thomas RC, Johnston A, Smith SG, Kendall F, et al. Effect of terbinafine on the pharmacokinetics of cyclosporin in humans. *J Invest Dermatol.* mai 1994;102(5):740-3.
125. Floren LC, Bekersky I, Benet LZ, Mekki Q, Dressler D, Lee JW, et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(1):41-9.
126. Gomez DY, Wachter VJ, Tomlanovich SJ, Hebert MF, Benet LZ. The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(1):15-9.
127. Lepelley M, Logerot S, Fonrose X, Villier C. Interaction pharmacocinétique entre la forme mucoadhésive de miconazole et le tacrolimus : à propos de 3 observations cliniques chez des patients greffés. *Thérapies.* 1 sept 2017;72(4):475-82.
128. Tajima-Okubo R, Tsuruoka S, Moriyama N, Kaneda T, Yamagata K. Interaction of miconazole oral gel with warfarin and cyclosporine in a patient with nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* mai 2012;1(1):55.
129. Liu M, Chen M, Yang Z. Design of amphotericin B oral formulation for antifungal therapy. *Drug Deliv.* 24(1):1-9.
130. Lyu X, Zhao C, Yan Z min, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 16 mars 2016;10:1161-71.
131. Schäfer-Korting M. Pharmacokinetic Optimisation of Oral Antifungal Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1 oct 1993;25(4):329-41.
132. Ministère de la Santé et de la Prévention, A D. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 6 sept 2023]. Permettre la greffe d'organes entre un donneur et un receveur infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/permets-la-greffe-d-organes-entre-un-donneur-et-un-receveur-infectés-par-le>
133. Tsapepas DS, Webber AB, Aull MJ, Figueiro JM, Saal SD. Managing the atazanavir-tacrolimus drug interaction in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm.* 15 janv 2011;68(2):138-42.
134. Mertz D, Battagay M, Marzolini C, Mayr M. Drug-Drug Interaction in a Kidney Transplant Recipient Receiving HIV Salvage Therapy and Tacrolimus. *Am J Kidney Dis.* 1 juill 2009;54(1):e1-4.
135. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl.* 2003;9(9):954-60.
136. Schonder KS, Shullo MA, Okusanya O. Tacrolimus and Lopinavir/Ritonavir Interaction in Liver Transplantation. *Ann Pharmacother.* 1 déc 2003;37(12):1793-6.
137. Prikis M, Cameron A. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) and Tacrolimus Drug-Drug Interaction in a Kidney Transplant Patient with SARS-2-CoV infection: A Case Report. *Transplant Proc.* 2022;54(6):1557-60.
138. Dewey KW, Yen B, Lazo J, Seijo L, Jariwala R, Shah RJ, et al. Nirmatrelvir/ritonavir Use With Tacrolimus in Lung Transplant Recipients: A Single-center Case Series. *Transplantation.* mai 2023;107(5):1200-5.
139. Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, Kovac D (Bley), Shertel T, Chen JK, et al. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 21 mars 2022;10.1111/ajt.17027.
140. La Société Francophone de Transplantation [Internet]. Disponible sur: <https://www.transplantation-francophone.org/>
141. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

142. Lemaitre F, Budde K, Van Gelder T, Bergan S, Lawson R, Noceti O, et al. Therapeutic Drug Monitoring and Dosage Adjustments of Immunosuppressive Drugs When Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19. *Ther Drug Monit.* 1 avr 2023;45(2):191-9.
143. Yılmaz M, Gökengin D, Bozbiyık O, Hoşçoşkun C, Uyan A, Töz H. Kidney Transplant in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Patient: Case Report of Drug Interactions. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 30 sept 2017;
144. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, Bonora S, Motta A, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Amprenavir/Ritonavir and FosAmprenavir on Cyclosporine in Two Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 1 mai 2006;38(4):1138-40.
145. Barau C, Blouin P, Creput C, Taburet A m., Durrbach A, Furlan V. Effect of coadministered HIV-protease inhibitors on tacrolimus and sirolimus blood concentrations in a kidney transplant recipients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(4):423-5.
146. Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(11):941-52.
147. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, Sudhop T, Wolff M, Türler A, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl.* 2004;10(7):939-44.
148. Han Z, Kane BM, Petty LA, Josephson MA, Sutor J, Pursell KJ. Cobicistat Significantly Increases Tacrolimus Serum Concentrations in a Renal Transplant Recipient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2016;36(6):e50-3.
149. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS.* 15 févr 2002;16(3):505.
150. Bickel M, Anadol E, Vogel M, Hofmann WP, von Hentig N, Kuetscher J, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. *J Antimicrob Chemother.* mai 2010;65(5):999-1004.
151. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, et al. Safety and Efficacy of Raltegravir in HIV-Infected Transplant Patients Cotreated with Immunosuppressive Drugs. *Am J Transplant.* 1 août 2009;9(8):1946-52.
152. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RMW. Pharmacokinetic Interactions between Etravirine and Non-Antiretroviral Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1 janv 2011;50(1):25-39.
153. Reddy S, Sharma RK, Mehrotra S, Prasad N, Gupta A, Kaul A, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* juin 2018;11(3):429-33.
154. Akin M, Buldukoglu OC, Adanir H, Suleymanlar I, Dincer D, Yildirim B. Effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin treatment in liver and/or renal transplant patients with chronic hepatitis C: A single-center experience. *SAGE Open Med.* 5 juin 2018;6:2050312118781416.
155. Oya Y, Sugawara Y, Watanabe T, Yoshimaru Y, Honda M, Hashimoto S, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Biosci Trends.* 2016;10(6):496-9.
156. Cardona-Gonzalez MG, Goldman JD, Narayan L, Brainard DM, Kowdley KV. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *HepatoL Commun.* 14 nov 2018;2(12):1446-50.
157. Kosloski MP, Zhao W, Li H, Pugatch D, Asatryan A, Kort J, et al. Drug-Drug Interactions of Tacrolimus or Cyclosporine With Glecaprevir and Pibrentasvir in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(6):779-89.
158. Feng HP, Caro L, Fandozzi CM, Guo Z, Talaty J, Wolford D, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Elbasvir/Grazoprevir and Immunosuppressant Drugs in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(5):666-73.
159. Lai PC, Chen CH, Jeng LB, Yu TM, Tsai SF, Wu MJ, et al. Grazoprevir/Elbasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Recipients with Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 66(2):e02003-21.

160. Miura S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, et al. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2018;48(12):1045–54.
161. Nnani DU, Campbell A, Ajaimy M, Saeed O, Patel SR, Ahmed S, et al. Effect of glecaprevir/pibrentasvir on weight-adjusted tacrolimus trough/dose ratios in heart and kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(5):e13716.
162. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1331–9.
163. Kropf D, von Richter O, Stobernack HP, RübSamen-Schaeff H, Zimmermann H. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir Coadministered With Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(1):9–21.
164. Lam H, Jeffery J, Sitar DS, Aoki FY. Oseltamivir, an Influenza Neuraminidase Inhibitor Drug, Does Not Affect the Steady-State Pharmacokinetic Characteristics of Cyclosporine, Mycophenolate, or Tacrolimus in Adult Renal Transplant Patients. *Ther Drug Monit.* déc 2011;33(6):699.
165. Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, Antonini T, Bonhomme-Faivre L, Desbois D, et al. Enfuvirtide: A safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus–infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1336–42.
166. Ganetsky A, Miano TA, Hughes ME, Vonderheide RH, Porter DL, Reshef R. Lack of a significant pharmacokinetic interaction between maraviroc and tacrolimus in allogeneic HSCT recipients. *J Antimicrob Chemother.* juill 2015;70(7):2078–83.
167. Dufty NE, Gilleran G, Hawkins D, Else LJ, Taylor S. Pharmacokinetic interaction of maraviroc with tacrolimus in a patient coinfecting with HIV and hepatitis B virus following hepatic transplant due to hepatocellular carcinoma. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2013;68(4):972–4.
168. Hedvat J, Choe JY, Salerno DM, Scheffert JL, Kovac D, Anamisis A, et al. Managing the significant drug-drug interaction between tacrolimus and letemovir in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021;35(3):e14213.
169. Winstead RJ, Kumar D, Brown A, Yakubu I, Song C, Thacker L, et al. Letemovir prophylaxis in solid organ transplant—Assessing CMV breakthrough and tacrolimus drug interaction. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13570.
170. Ratna P, Mathew BS, Annapandian VM, Saravanakumar K, Basu G, Tamilarasi V, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction of Mycophenolate With Co-Amoxiclav in Renal Transplant Patients. *Transplantation.* 27 mars 2011;91(6):e36.
171. Kodawara T, Masuda S, Yano Y, Matsubara K, Nakamura T, Masada M. Inhibitory effect of ciprofloxacin on β -glucuronidase-mediated deconjugation of mycophenolic acid glucuronide. *Biopharm Drug Dispos.* juill 2014;35(5):275–83.
172. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Tromp JV, Cairns T, et al. The Magnitude and Time Course of Changes in Mycophenolic Acid 12-Hour Predose Levels During Antibiotic Therapy in Mycophenolate Mofetil-Based Renal Transplantation. *Ther Drug Monit.* févr 2007;29(1):122.
173. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, Wiwattanawongsa K, Johnson MW, Smith PC. The Influence of Norfloxacin and Metronidazole on the Disposition of Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):219–26.
174. Borrows R, Chusney G, James A, Stichbury J, Tromp JV, Cairns T, et al. Determinants of Mycophenolic Acid Levels After Renal Transplantation. *Ther Drug Monit.* août 2005;27(4):442.
175. Goutelle S, Mialou V, Gouraud A, Parant F, Bleyzac N. Probable Drug Interaction Between Intravenous Ciprofloxacin and Mycophenolate Mofetil in a Bone Marrow Transplant Recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2011;31(1):114–114.
176. O.J. Naderer, R.E. Dupuis, K. Wiwattanawongsa, B.J. Campbell, S.G. Hege, P.C. Smith, et al. Reduction of plasma mycophenolic acid (MPA) and its glucuronide (MPAG) concentrations with antibiotic treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(2).
177. Naesens M, Kuypers DRJ, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: Implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(5):509–21.

178. Kuypers DRJ, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: Possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(1):81-8.
179. Annapandian VM, Fleming DH, Mathew BS, John GT. Mycophenolic acid area under the curve recovery time following rifampicin withdrawal. *Indian J Nephrol.* 2010;20(1):51-3.
180. Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, Weller S, Garret C, Bidault R, et al. Evaluation of Pharmacokinetic Interactions After Oral Administration of Mycophenolate Mofetil and Valaciclovir or Aciclovir to Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 1 août 2004;43(10):685-92.
181. Berger FA, Nagtegaal JE, Malingré MM. Two cases of a pharmacokinetic interaction between (val)acyclovir and mycophenolate mofetil. *Clin Infect Pract.* 1 janv 2023;17:100211.
182. Royer B, Zanetta G, Bérard M, Davani S, Tanter Y, Rifle G, et al. A neutropenia suggesting an interaction between valacyclovir and mycophenolate mofetil. *Clin Transplant.* 2003;17(2):158-61.
183. Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, et al. Leukopenia in Kidney Transplant Patients With the Association of Valganciclovir and Mycophenolate Mofetil. *Transplant Proc.* 1 avr 2008;40(3):752-4.
184. Zürcher RM, Frey BM, Frey FJ. Impact of ketoconazole on the metabolism of prednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45(4):366-72.
185. Roselyne Chaudier. Interactions plantes et médicaments post-greffe : participation à HEDRINE [Internet]. [Faculté de Pharmacie de Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2013 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00858658>
186. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Question phytothérapie - Répondre aux patients atteints de cancer [Internet]. 2019 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.afsos.org>
187. Anne-Sophie Limonier. La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie [Internet]. [Faculté de Pharmacie de Marseille]: Aix-Marseille Université; 2018 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840619>
188. Cespharm - Prévention-santé [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante>

Les interactions entre les immunosuppresseurs et les anti-infectieux en transplantation d'organes solides dans le milieu officinal

RESUME en français :

D'année en année, le nombre de patients transplantés d'organe solide augmente en France. Malgré le fait que les patients transplantés soient des patients peu fréquents parmi la patientèle officinale, la proportion de ces derniers a tendance à augmenter en officine. Le traitement médicamenteux permettant aux patients transplantés de tolérer leur greffon est basé sur les immunosuppresseurs. De par leur immunosuppression d'origine iatrogène, les patients transplantés sont plus sensibles aux infections opportunistes et communautaires. Ainsi, les prescripteurs sont amenés à leur prescrire plus d'anti-infectieux : principalement des antibiotiques et des antifongiques, mais aussi quelques antiviraux. Certaines classes d'anti-infectieux, telles que les macrolides, les antifongiques azolés et les inhibiteurs de protéase, sont à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. Afin d'estimer la fréquence et la gravité de ces interactions en milieu officinal, nous avons réalisé une étude rétrospective des délivrances d'anti-infectieux sur un groupe de 14 patients transplantés issu d'une seule officine en milieu urbain sur la période allant de janvier 2019 à août 2023. De cette étude, nous constatons que les interactions les plus fréquemment rencontrées sont bénignes et souvent bien maîtrisées par les prescripteurs. Les interactions les plus risquées pour le patient transplanté et son équilibre thérapeutique sont très rares, mais parfois nécessaires. Afin d'éviter ces risques, nous avons créé un outil sur Excel, complémentaire aux logiciels d'aide à la délivrance, qui permet au pharmacien d'officine d'avoir des solutions pratiques lorsqu'il rencontre ces interactions au comptoir.

Titre en Anglais : Interactions between immunosuppressants and anti-infectives in solid organ transplantation in community pharmacy**Résumé en Anglais :**

Year on year, the number of solid organ transplant patients in France increases. Despite the fact that transplant patients are quite uncommon in the community patient base, the proportion of these patients tends to increase in community pharmacy. The drug therapy allowing to the transplant patients to tolerate their graft is based on the immunosuppressants. From their iatrogenic immunosuppression, the transplant patients are more sensitive to the opportunistic and community infections. Thus, the prescribers are led to prescribe more anti-infective drugs : mostly antibiotics, anti-fungals and some anti-virals. Some classes of anti-infectives, like macrolides, azole anti-fungals and protease inhibitors, causes drug interactions with immunosuppressants. For estimating frequency and severity of these interactions in community pharmacy, we realized a retrospective study on the anti-infective drugs dispensing to a group of 14 transplant patients in a single urban community pharmacy from January 2019 to August 2023. In this study, we note that the most frequency drug interactions are minor and often well managed by the prescribers. The most risky drug interactions for the transplant patient and his therapeutic balance are very rare, but sometimes necessary. To avoid these risks, we created a tool on Excel. Complementary to delivery assistance software, this tool enable to the community pharmacist to have practical solutions when he encounters these interactions at the counter.

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques**MOTS-CLES :** Immunosuppresseurs / Anti-infectieux / Interactions médicamenteuses / Pharmacie d'officine**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers 31400 Toulouse

Directeur de thèse : GANDIA Peggy