

CICLOSPORINE A

DEFINITION

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. C'est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine, utilisé dans le traitement préventif ou curatif du rejet de greffe d'organes, le traitement de maladies autoimmunes ou inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, dermatite atopique, syndrome néphrotique corticodépendant et corticorésistant, uvéite non infectieuse sévère) et des aplasies médullaires acquises et sévères.

Synonymes : Néoral® (nouvelle formulation), Sandimmun® (ancienne formulation, encore utilisée).

PHARMACOCINETIQUE

Les formes capsules molles et solutions buvables sont bioéquivalentes.

	Sandimmun®, capsules à 25, 50 et 100 mg et solution buvable à 100 mg/ml	Néoral®, capsules à 10, 25, 50 et 100 mg et solution buvable à 100 mg/ml
Biodisponibilité (forme orale)	20 – 50 % Diminuée chez les patients noirs (en moyenne de 35 %) et chez les enfants greffés hépatiques, en particulier de moins de 5 ans	En moyenne supérieure de 29 % à celle de Sandimmun®
Pic de concentration	1 à 6 heures	Cmax obtenu en 1 heure de moins sous Néoral® comparé à Sandimmun® Cmax moyenne sous Néoral® > de 59 % à celle observée sous Sandimmun®
Demi-vie	Biphasique : Demi-vie α-rapide de 1 à 2 h; demi-vie β d'environ 19 h	Biphasique : Demi-vie α-rapide de 1,2 h; demi-vie β d'environ 8 h
Fixation protéique	90 %	
Métabolisme	Fortement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 au niveau de la paroi intestinale, du foie et du rein (métabolites actifs et inactifs, l'ensemble des métabolites représentant moins de 10 % de l'activité immunosuppressive de la molécule mère)	
Elimination	Essentiellement biliaire 6 % éliminés dans les urines dont 0,1 % sous forme inchangée	
Etat d'équilibre	1 à 4 jours	

La ciclosporine A est également commercialisée sous forme injectable : Sandimmun® solution injectable à 50 mg/ml pour perfusion IV.

■ Modalités d'administration dans les greffes d'organes et de tissus

Posologie moyenne par voie orale : doses initiales 6 à 15 mg/kg/jour puis décroissance progressive vers des doses d'entretien comprises entre 2 et 8 mg/kg/jour. La ciclosporine A est habituellement administrée en deux prises par jour.

Par voie injectable : administration en perfusion intraveineuse continue pendant au moins les 30 premières minutes, puis à intervalles fréquents : 2 à 5 mg/kg/jour avec relais dès que possible par la voie orale.

INDICATIONS DU DOSAGE

Des dosages sanguins réguliers de ciclosporine sont nécessaires pour le suivi thérapeutique dans les indications greffes d'organes et de tissus et aplasies médullaires acquises et sévères pour les raisons suivantes :

-Index thérapeutique de la ciclosporine étroit (faible marge de sécurité entre la zone thérapeutique et la zone toxique).

-Variabilités intra et inter-individuelles des concentrations sanguines (biodisponibilité et métabolisme variables).

-Corrélation démontrée entre concentration sanguine et effet thérapeutique et entre concentration sanguine et toxicité (notamment néphro-toxicité concentration-dépendante).

-Nombreuses interactions médicamenteuses modifiant le métabolisme de la ciclosporine.

Des dosages réguliers au cours du traitement permettent une adaptation posologique afin d'assurer l'efficacité thérapeutique tout en prévenant la survenue de manifestations toxiques. Ils sont particulièrement utiles dans certaines circonstances :

-En post-greffe immédiate.

-En cas de changement de spécialité (passage du Sandimmun® au Néoral®), car les deux médicaments ne sont pas bioéquivalents. Le premier dosage doit être réalisé dans les 4 à 7 jours après la conversion.

-Chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique sévère (métabolisme hépatique).

-En cas de suspicion de rejet ou devant l'apparition d'effets indésirables (notamment élévation de la créatininémie).

-En cas de modification d'un traitement associé, surtout si ce médicament présente une interaction pharmacocinétique avec la ciclosporine (*cf. infra*).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES
■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

Préciser l'indication du dosage (si transplantation : préciser le type de greffe et le délai par rapport à la greffe, ainsi que la date de début du traitement).

Fonction rénale (créatininémie).

Traitements en cours risquant d'interférer avec le métabolisme de la ciclosporine.

■ Médicaments (ou produits) qui augmentent la concentration sanguine de ciclosporine :

- Macrolides et apparentés : érythromycine (Abbotticine[®], Ery[®], Erythrocin[®]...), josamycine (Josacine[®]), pristinamycine (Pyostacine[®]), roxithromycine (Claramid[®], Rulid[®]), midécamycine (Mosil[®]), clarithromycine (Naxy[®], Zeclar[®]).

- Antifongiques azolés : kétoconazole (Nizoral[®]), itraconazole (Sporanox[®]), fluconazole (Béagyné[®], Triflucan[®]).

- Inhibiteurs calciques : nifédipine (Loxen[®]), diltiazem (Tildiem[®], Diacor[®]), vérapamil (Isoptine[®], Ocadril[®], Tarka[®]).

- Corticoïdes, surtout administrés par voie IV.

- Contraceptifs oraux.

- Antiprotéases du VIH : ritonavir (Norvir[®], Kaletra[®]), nelfinavir (Viracept[®]), indinavir (Crixivan[®]), saquinavir (Fortovase[®], Invirase[®]), amprenavir (Agenerase[®]), lopinavir (Kaletra[®]).

- Autres : amiodarone (Cordarone[®], Corbionax[®]), méthotrexate (Ledertrexate[®], Novatrex[®]), cimétidine (≥ 800 mg/j ; Tagamet[®], Stomédine[®]), sirolimus (Rapamune[®]).

- Danazol (Danatrol[®]).

- Jus de pamplemousse (par inhibition du Cytochrome P450 3A4).

■ Médicaments qui diminuent la concentration sanguine de ciclosporine

- Anti-épileptiques : carbamazépine (Tégréto[®]), phénobarbital (Gardéna[®], Aparoxal[®]...), phénytoïne (Di-Hydan[®], Pyorédo[®]), primidone (Mysoline[®]).

- Rifampicine (Rifadine[®], Rimactan[®]), rifabutine (Ansatine[®]).

- Anti-rétroviraux non-nucléosidiques : efavirenz (Sustiva[®]), névirapine (Viramune[®]).

- Triméthoprime IV (Wellcoprim[®], Bactrim[®], Eusaprim[®]), clindamycine (Dalacine[®]).

- Orlistat (Xenical[®], Alli[®]).

- Octréotide (Sandostatine[®]), lanréotide (Somatuline[®]).

- Millepertuis (Arkogélules[®], Millepertuis, Procalmil[®]).

METHODES DE DOSAGE

Méthodes chromatographiques ou méthodes immunologiques. Un contrôle du marché des dispositifs de dosage de la ciclosporine a été effectué par l'Afssaps en 2008-2009

VALEURS DE REFERENCE

Les zones thérapeutiques des C0 et C2 varient selon le type de greffe, le délai post-transplantation et la technique de dosage.

L'interprétation des résultats doit prendre en compte les situations cliniques ou co-prescriptions médicamenteuses modifiant la concentration sanguine de ciclosporine.

Zones thérapeutiques de la concentration résiduelle (C0) de ciclosporine en fonction de l'indication et du délai posttransplantation (données à titre indicatif)

Nature de la greffe	Période après transplantation (mois)	Intervalle de concentration (ng/ml)
Rénale	0 - 1	150 - 300
	1 - 3	100 - 200
	3 - 6	60 - 150
Hépatique	0 - 1	250 - 350
	1 - 3	200 - 300
	3 - 6	150 - 200
Moelle osseuse	1 - 6	100 - 200
Cardiaque	< 3	200 - 300
	> 3	150 - 250

Zones thérapeutiques de la concentration à 2h (C2) de ciclosporine en fonction de l'indication et du délai post-transplantation (données à titre indicatif : il s'agit de valeurs établies aux USA ; les valeurs correspondant aux schémas thérapeutiques français ne sont pas établies)

Type de transplantation	Délai Post-transplantation (mois)	Intervalle de concentration (ng/ml)
Hépatique	0 - 6	800 - 1 200
	6 - 12	640 - 960
	> 12	480 - 720
Rénale	1	1360 - 2040
	2	1200 - 1800
	3	1040 - 1560
	4 - 6	880 - 1320
	7 - 12	720 - 1080
	> 12	640 - 966

biomnis – biomnis

biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®

■ Marquet P., Léger F., Pisano P., Billaud E., *Suivi thérapeutique de la ciclosporine*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004 : 279-293.

■ <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Dosage-de-la-ciclosporine>