

SIROLIMUS

DEFINITION

Le sirolimus est une molécule de la famille des macrolides, douée d'activité immunosuppressive. Il est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Le traitement par sirolimus est initié en association avec la ciclosporine microémulsion et des corticoïdes pendant 2 à 3 mois. Puis il est poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement, si et seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement. Dans le cas contraire, une modification du traitement immunosuppresseur doit être envisagée.

Synonymes : rapamycine (dénomination initiale du sirolimus), Rapamune® (nom commercial).

■ MODE D'ACTION

Le sirolimus inhibe l'activation des lymphocytes T en bloquant la transduction des signaux intracellulaires. Après liaison à une protéine cytosolique spécifique FKPB12, le complexe sirolimus-FKPB12 inhibe l'activation de la protéine cible mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de mTOR bloque plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux ce qui entraîne l'inhibition de l'activation lymphocytaire à l'origine d'une immunosuppression.

■ MODALITES D'ADMINISTRATION

Il est commercialisé sous forme de comprimés enrobés à 1 mg et de solution buvable à 1 mg/ml.

Traitement d'initiation (pendant les 2 à 3 premiers mois suivant la greffe, associé à la ciclosporine) : une dose de charge de 6 mg *per os*, puis 2 mg administrés une fois par jour.

Traitement d'entretien : après arrêt progressif de la ciclosporine, sur une période de 4 à 8 semaines, ajustement de la dose de sirolimus pour obtenir des concentrations résiduelles de sirolimus dans la zone thérapeutique (*cf. infra*).

METABOLISME

Biodisponibilité (forme orale)	14 % (administration concomitante de la ciclosporine)
Pic de concentration	1 à 3 heures
Demi-vie d'élimination	Chez des patients transplantés rénaux stables : 62 heures. Mais la demi-vie utile est réduite : la concentration à l'équilibre est obtenue en 5 à 7 jours en moyenne.

Métabolisme	Par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) et la glycoprotéine P. Sept métabolites principaux parmi lesquels les dérivés hydroxylés, déméthylés et hydroxydéméthylés sont identifiables dans le sang. Le sirolimus reste le principal composé retrouvé dans le sang et contribue pour 90 % à l'activité immunosuppressive.
Élimination	Environ 98 % dans les fécès ; 2 % dans les urines.

INDICATIONS DU DOSAGE

La nécessité de dosages sanguins de sirolimus est spécifiée dans le Vidal® pour l'adaptation des doses. Ces dosages sont justifiés pour les raisons suivantes :

- variabilités intra et inter-individuelles des concentrations ;
- le sirolimus est un immunosuppresseur puissant et potentiellement toxique. Les principaux effets indésirables décrits sont des troubles généraux de type œdèmes périphériques, infections fongiques, virales ou bactériennes, des troubles cardiaques (tachycardie), des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie) ou métaboliques (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, augmentation des transaminases), des arthralgies, des troubles respiratoires (pneumonie), rénaux et urinaires (infections urinaires, pyélonéphrite). Un surdosage favorise et entretient des infections et augmente le risque de développement de tumeurs malignes, notamment cutanées, ou de lymphomes ;
- nombreuses interactions médicamenteuses modifiant le métabolisme du sirolimus (risque d'inefficacité ou de surdosage).

Afin de réduire les fluctuations des concentrations sanguines, le sirolimus doit toujours être pris 4 heures après la ciclosporine et soit toujours avec, soit toujours sans nourriture (augmentation importante des Cmax, Tmax et AUC si prise concomitante d'un repas riche en graisses).

Le suivi des concentrations plasmatiques de sirolimus est recommandé chez tous les patients traités. Il doit être particulièrement rigoureux chez les patients insuffisants hépatiques, en cas d'association avec un médicament fortement inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 et/ou si la posologie de ciclosporine est nettement diminuée ou arrêtée. En effet, la ciclosporine inhibe le métabolisme du sirolimus et les concentrations plasmatiques du sirolimus vont diminuer à l'arrêt de la ciclosporine. Pour rester efficace, la posologie du sirolimus doit être environ 4 fois plus élevée pour tenir compte de la disparition de l'interaction médicamenteuse et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur.

En pratique, tout traitement concomitant par un médicament susceptible de modifier les concentrations sériques de sirolimus doit entraîner un dosage de

sirolimus, 5 à 7 jours après le début du traitement ou un changement de posologie.

En cas de passage de la forme solution à la forme comprimé, il est recommandé de contrôler la concentration résiduelle de sirolimus au bout de 1 à 2 semaines, pour vérifier qu'elle se situe dans la zone thérapeutique.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Sang total prélevé sur EDTA.

Prélèvement pour dosage de la concentration résiduelle de sirolimus (C0), juste avant la prise suivante. D'une manière générale, les ajustements de posologie reposent sur plusieurs valeurs de concentrations résiduelles obtenues 5 à 7 jours après l'instauration du traitement ou un précédent changement de posologie.

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

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

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 le délai par rapport à la greffe, ainsi que la date de début du traitement.

Traitements en cours à risque d'interactions médicamenteuses avec le sirolimus.

A) Médicaments (ou produits) qui augmentent la concentration sanguine de sirolimus

- Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®).
- Macrolides et apparentés : érythromycine (Abbotticine®, Ery®, Erythrocin®), clarithromycine (Naxy®, Zeclar®).
- Antifongiques azolés : kétoconazole (Nizoral®), itraconazole (Sporanox®), fluconazole (Béagyne®, Triflucan®).
- Inhibiteurs calciques: nicardipine (Loxen®), nifédipine (Adalate®, Ténordate®), diltiazem (Tildiem®, Diacor®, Dilrène®), vérapamil (Isoptine®, Tarka®).
- Antiprotéases du VIH : ritonavir (Norvir®, Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), indinavir (Crixivan®), saquinavir (Invirase®), amprenavir (Agenerase®), lopinavir (Kaletra®).
- Autres : danazol (DanatroI®), cisapride (Prépulsid®), métoclopramide (Pimpéran®), bromocriptine (Parlodel®), cimétidine (Stomédine®, Tagamet®).

- Le jus de pamplemousse modifie le métabolisme impliquant le cytochrome P450 3A4 et doit donc être évité.

B) Médicaments qui diminuent la concentration sanguine de sirolimus

- Anti-épileptiques : carbamazépine (TégrétoI®), phénobarbital (GardénaI®, Aparoxal®, Alepsal®), phénytoïne (DiHydan®, Dilantin®), primidone (Mysoline®).
- Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®, Rifater®, Rifinah®), rifabutine (Ansatine®).
- Millepertuis (Arkogélules® Millepertuis, Procalmil®).

METHODES DE DIAGNOSTIC

- Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

- Dosages immunologiques.

NB : Les méthodes chromatographiques donnent en moyenne des résultats environ 20 % inférieurs à ceux obtenus par méthode immunologique.

Au cours du traitement d'initiation : concentration résiduelle (C0) de sirolimus (associé à la ciclosporine) par technique immunoenzymologique :

- 4,50 à 14 ng/ml pour une dose de 2 mg/jour
- 10 à 28 ng/ml pour une dose de 5 mg/jour

Au cours du traitement d'entretien (après arrêt de la ciclosporine) par technique immunoenzymologique : 16,9 à 23,9 ng/ml.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Royer B., Davani S., Bérard M., Kantelip J.-P., Muret P., *Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique, du sirolimus et de la ciclosporine au moyen du «C2»*. Ann Biol Clin 2003; 61:251-258.