

TACROLIMUS

DEFINITION

Le tacrolimus est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine, utilisé dans le traitement du rejet rebelle corticorésistant de tout organe, et dans le traitement préventif et curatif du rejet aigu en transplantations rénale et hépatique.

Synonymes : Prograf®, FK 506, Advagraf®, Modigraf®.

Il est commercialisé sous forme de gélules ou suspension buvable pour administration orale et sous forme d'ampoules à 5 mg/1ml pour voie parentérale (perfusion continue ou perfusion de 3 heures).

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité (forme orale)	10 à 20 % : reflux par la glycoprotéine P intestinale et métabolisme présystémique par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).
Pic de concentration	1 à 3 heures
Demi-vie	Chez le sujet sain: 43 heures Chez le transplanté hépatique : environ 12 heures Chez le transplanté rénal: environ 15 heures
Fixation protéique/hématies	Liaison à l'albumine et à l'alpha1 glycoprotéine; forte incorporation dans les hématies
Métabolisme	Important et variable par le CYP 3A4 intestinal et hépatique. Huit métabolites identifiés parmi lesquels domine un métabolite 13-O-déméthylé, dont l'activité pharmacologique est toutefois minime (6,4 % de celle du tacrolimus).
Élimination	Biliaire (cycle entérohépatique)

MODALITES D'ADMINISTRATION

Posologie moyenne par voie orale : 0,1 à 0,3 mg/kg/jour en 2 prises strictement à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après le repas.

Par voie injectable : administration en perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour.

INDICATIONS DU DOSAGE

La nécessité de dosages sanguins réguliers de tacrolimus au cours du traitement est spécifiée dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les raisons suivantes :

- Variabilités intra et inter-individuelles des concentrations sanguines (biodisponibilité faible et métabolisme important et variable par le CYP 450 3A4) ;
 - Immunosuppresseur puissant et potentiellement toxique (marge thérapeutique étroite) : corrélation démontrée entre concentration sanguine et effet thérapeutique et entre concentration sanguine et toxicité. Le tacrolimus est néphrotoxique, neurotoxique et diabétogène ; en outre, une sur-immunosuppression peut favoriser et entretenir des infections ou des processus prolifératifs.

- Nombreuses interactions médicamenteuses modifiant le métabolisme du tacrolimus (risque d'inefficacité ou de surdosage). D'une manière générale, ces interactions sont superposables à celles de la ciclosporine. Toutefois, l'intensité des signes toxiques est environ 3 fois plus importante avec le tacrolimus qu'avec la ciclosporine. Le signe le plus précoce d'une interaction médicamenteuse avec le tacrolimus est l'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament (avant l'élévation de la créatininémie).

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.

- Prélèvement pour dosage de la concentration résiduelle de tacrolimus (C0), juste avant la prise suivante.

- Eventuellement prélèvement 2 heures (± 10 minutes) après la prise (C2), voire analyse pharmacocinétique (prélèvements combinés 0-4 h ou 0-12 h pour estimation de l'AUC).

Les concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées précocement à l'instauration du traitement en post-transplantation immédiat puis tout au long du traitement.

■ 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 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 à risque d'interactions médicamenteuses avec le tacrolimus ?

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

Macrolides et apparentés : érythromycine (Abbotticine[®], Ery[®], Erythrocin[®]), clarithromycine (Naxy[®], Zeclar[®]).

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

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

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

Voriconazole (Vfend[®]), danazol (Danatrol[®]).

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

B) Médicaments qui diminuent la concentration sanguine de tacrolimus

Antiépileptiques : carbamazépine (Tégréto[®]), phénobarbital (Gardénal[®], Aparoxal[®]), phénytoïne (Di-Hydan[®]), primidone (Mysoline[®]).

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

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

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

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Dictionnaire Vidal[®].

■ Billaud E., Garaffo R., Royer-Morrot M.J., *Suivi thérapeutique du tacrolimus*. In : Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004 :295-303.

METHODE DE DOSAGE

Immunoanalyse.

VALEURS DE REFERENCE

Les zones thérapeutiques des C0 varient selon la nature de la greffe, le délai post-transplantation, l'état clinique et biologique du sujet.

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

Valeurs ci-dessous données à titre indicatif :

Concentration résiduelle efficace minimale : 5 ng/ml ou 10 ng/ml en post-greffe immédiate (risque de rejet plus important).

Seuil de toxicité > 20 ng/ml.

Marge thérapeutique : tacrolimus associé aux corticoïdes et à l'azathioprine ou au mycophénolate mofétil :

– chez l'adulte : 10-15 ng/ml de J0 à J42, puis 5 à 10 ng/ml

– chez l'enfant : 10 -20 ng/ml en post-greffe précoce, puis 5 à 15 ng/ml.