

La STPI
En collaboration avec
La STI et l'ATP
Organise une journée scientifique sur

La Gestion du risque infectieux sous immunosuppresseurs

8 Janvier 2025

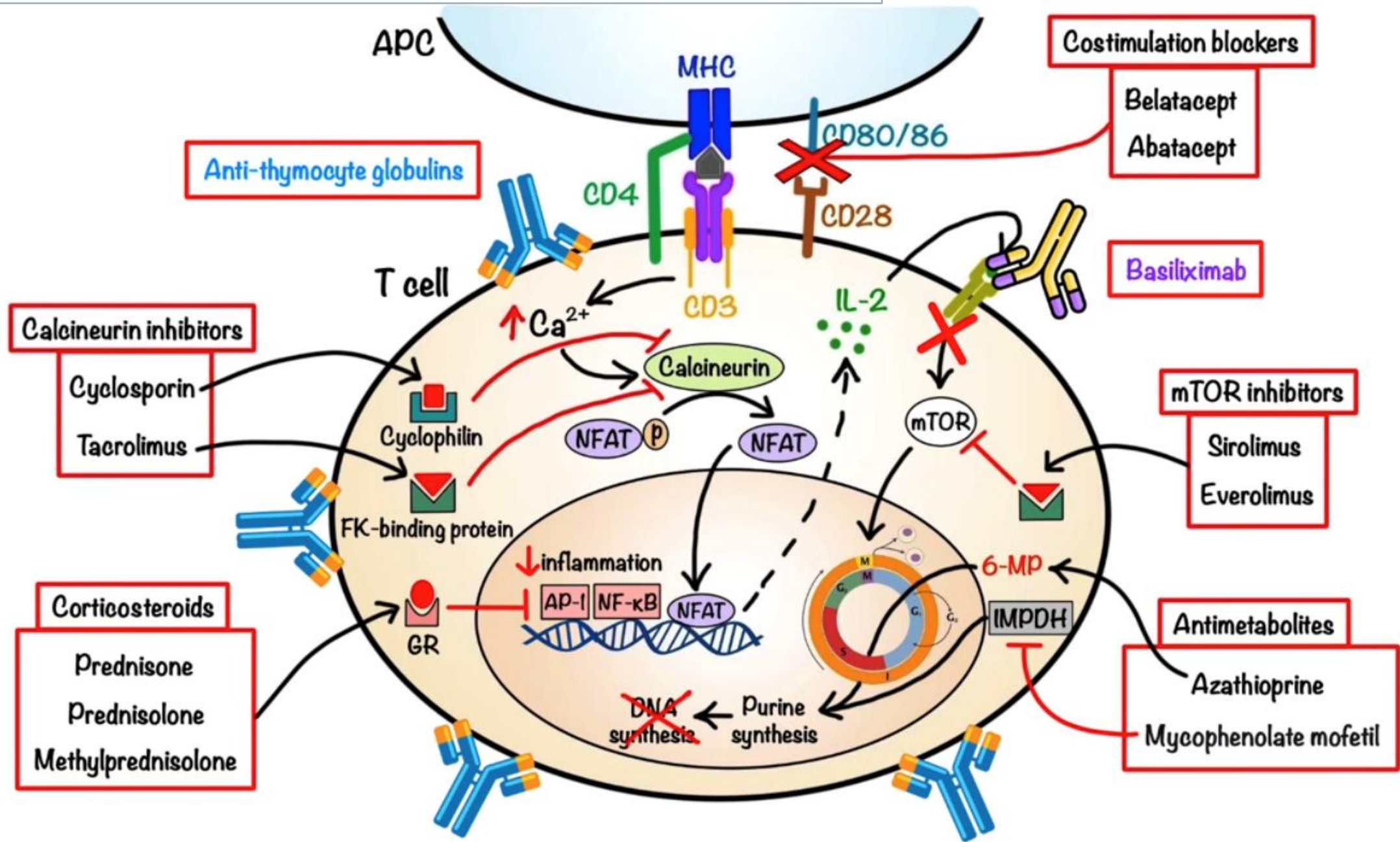
Complexe scientifique et social
Faculté de médecine de Sousse

**IMMUNOSUPPRESSEURS ET
MONITORAGE
THÉRAPEUTIQUE**

Dr Lobna Ben Mahmoud Daoud

Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax

Principales cibles des immunosuppresseurs



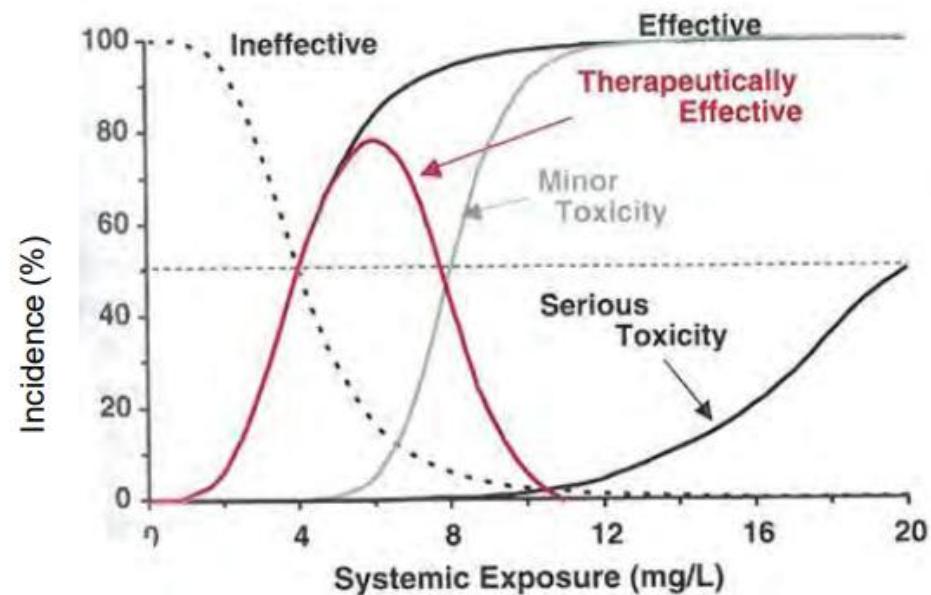
Suivi thérapeutique pharmacologique: STP

- STP: mesure et l'interprétation des concentrations d'un médicament dans les fluides biologiques afin de déterminer la **dose correcte** pour un patient donné.
- Application: Médicaments à marge thérapeutique étroite
- Objectif : efficacité et sécurité
- Réduction du risque infectieux



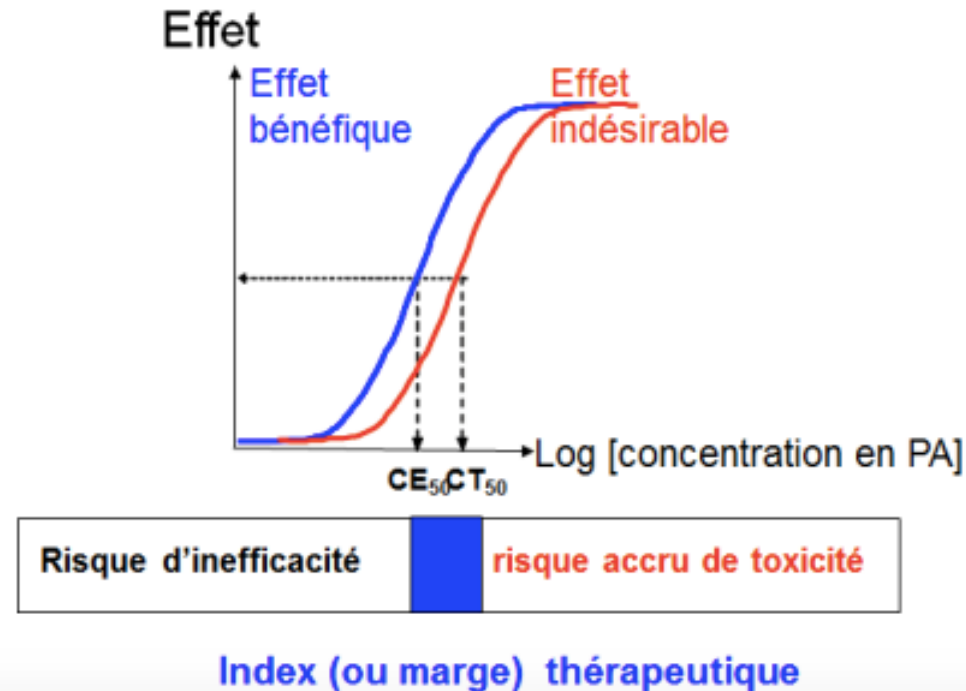
PRINCIPE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

1. Corrélation concentration-effet biologique (efficacité ou toxicité)



PRINCIPE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

1. Corrélation concentration-effet biologique (efficacité ou toxicité)
2. Marge thérapeutique étroite



PRINCIPE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

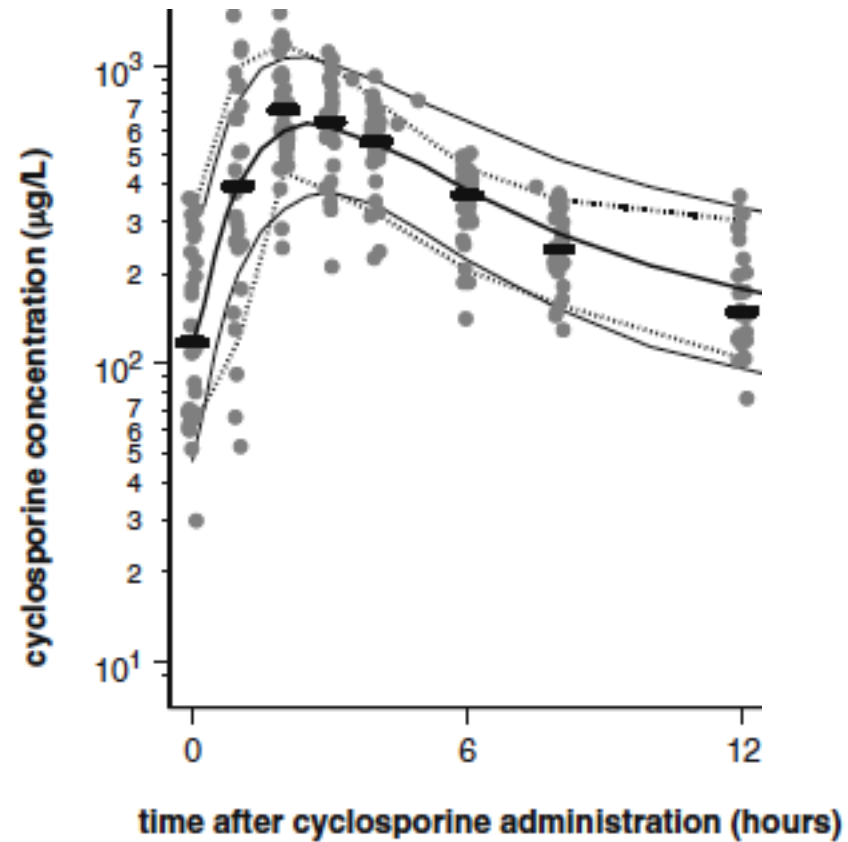
1. Corrélation concentration-effet biologique (efficacité ou toxicité)
2. Marge thérapeutique étroite
3. Pas d'indicateur plus simple pour suivre l'effet du médicament

PRINCIPE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

1. Corrélation concentration-effet biologique (efficacité ou toxicité)
2. Marge thérapeutique étroite
3. Pas d'indicateur plus simple pour suivre l'effet du médicament
4. Forte variabilité interindividuelle

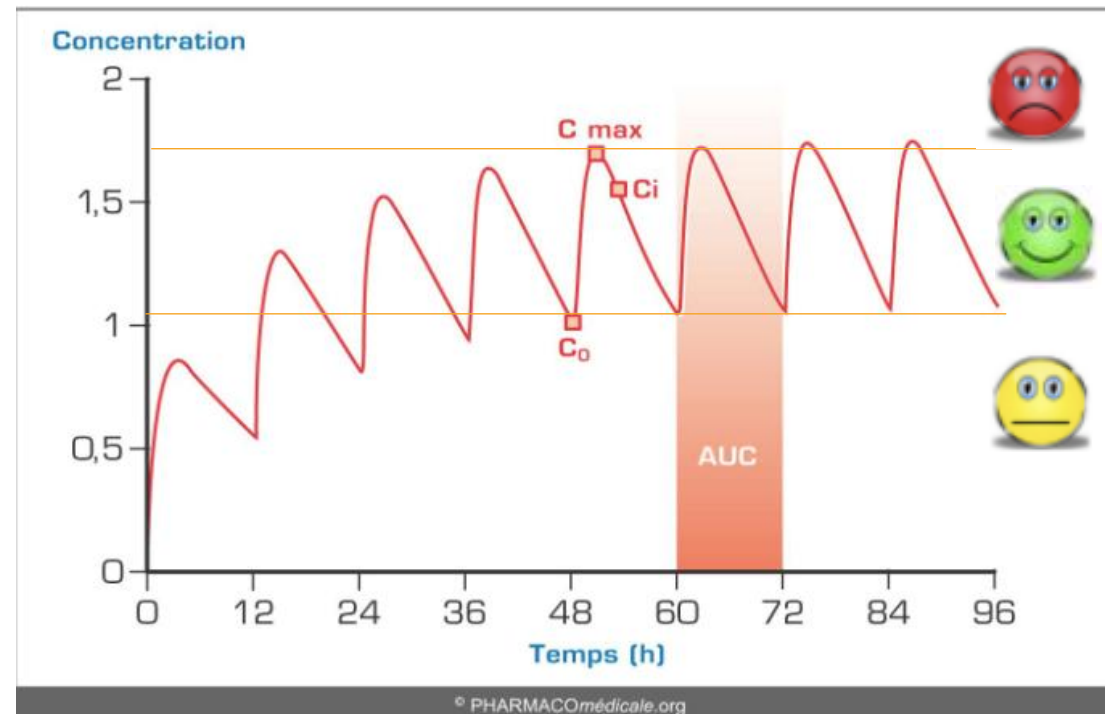
PRINCIPE DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

- Variabilité inter-individuelle



PRÉCAUTIONS ET MODALITÉS DU STP

- Possibilité de mesurer métabolites ou utiliser d'autres matrices (sang total, urine)
- Réaliser le STP après l'état d'équilibre ($\approx 5-7$ demi-vies)

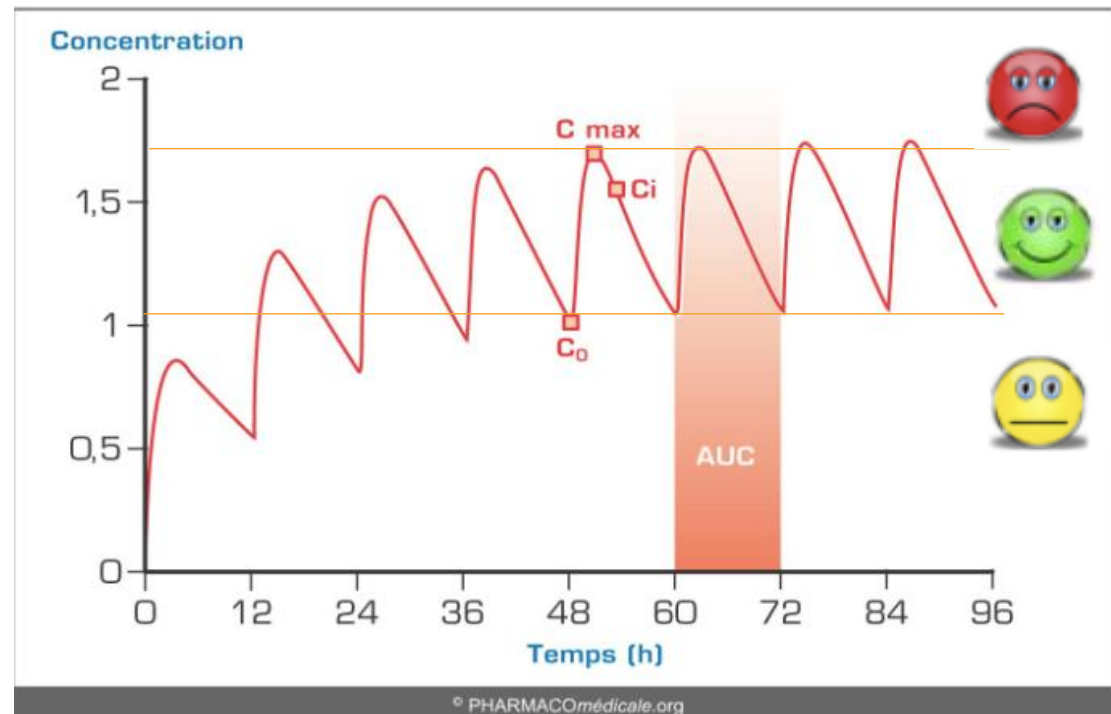


PLATEAU ÉQUILIBRE

Médicament	Nom commerciale	Demi-vie approximative	État d'équilibre
Tacrolimus	PROGRAF®	12 heures	2 à 3 jours
Ciclosporine	SANDIMMUN® NOERAL®	8–27 heures	2 à 3 jours
Mycophénolate mofétil (MMF)	CELLCEPT®	16–18 heures	3 à 5 jours
Acide mycophénolique	MYFORTIC®		
Thiopurines	Azathioprine	IMUREL®	Métabolite actif: 6-TGN: 4–5 jours 4 à 6 semaines
	6-mercaptopurine	PURINETHOL®	
	6-thioguanine	LANVIS®	
Sirolimus	RAPAMINE®	60 heures	10–14 jours
Anticorps monoclonaux		2-4 semaines	6-12 semaines

PRÉCAUTIONS ET MODALITÉS DU STP

- Possibilité de mesurer métabolites ou utiliser d'autres matrices (sang total, urine)
- Réaliser le STP après l'état d'équilibre ($\approx 5-7$ demi-vies)
- Indices d'exposition: C_{min} (C_0 : résiduelle), C_{max} , AUC



PRÉCAUTIONS ET MODALITÉS DU STP

- Possibilité de mesurer métabolites ou utiliser d'autres matrices (sang total, urine)
- Réaliser le STP après l'état d'équilibre ($\approx 5-7$ demi-vies)
- Indices d'exposition: C_{min} (C_0 : résiduelle), C_{max} , ASC
- Lors de l'interprétation: Prendre en compte :



posologie
fréquence
moment du prélèvement



conditions de transport



conditions de conservation

RELATION EXPOSITION- EFFETS

Ciclosporine			
Indication	Délai post-transplantation / traitement	Cmin (µg/l)	C2 (µg/l)
Grefte rénale	0–2 mois	200–300	1300–1500
	3–6 mois	150–200	1100–1300
	>6 mois	100–200	800–1100
Grefte foie	0–6 mois	200–250	800–1000
	7–12 mois	150–200	600–800
	>12 mois	75–150	400–600
Grefte moelle	0–1 mois	200–300	–
	2–3 mois	100–200	–
Colite aiguë grave	Initiation IV	150–200	–
	Répondeurs PO	100–200	–

Tacrolimus		
Indication	Délai post-transplantation	Cmin (ng/ml)
Grefte rénale	0–6 semaines	7–12
	6 semaines–3 mois	6–10
	3–12 mois	5–8
	>12 mois	5–7
Grefte foie	0–1 mois	6–10
	1–12 mois	5–8
	>12 mois	4–7

Sirolimus		
Indication	Délai post-transplantation	Cmin (ug/ml)
Grefte rénale	0–6 mois	10-12
	>6 mois	5-10
Grefte cardiaque	0–12 mois	10-15
	1-5 ans	8-10
	>5ans	6-8

RELATION EXPOSITION- EFFETS

STP de l'acide mycophénolique

$AUC_{0-12\text{heures}}$: 30 à 60 mg.h/L

STP des thiopurines

concentration intraérythrocytaire de leurs métabolites

	6-TGN (actif) 6-thioguanine nucléotides	6-MMPN 6-méthyl-mercaptopurine nucléotides
Valeurs normales	230–450 pmol/10 ⁸ GR	> 5 700 pmol/10 ⁸
Valeur critique basse	100 pmol/10 ⁸	-
Valeur critique haute	> 450 pmol/10 ⁸ GR (toxicité hématologique)	5700 pmol/10 ⁸

CAS CLINIQUE 1

Patient de 47 ans

Transplantation rénal : 2 mois

Traitement:

Prograf: 2 mg matin - 2 mg soir

CellCept: 500 mg matin - 500 mg soir

Cortancyl: 10 mg le matin

Bilan

C0 tacrolimus: 8 ng/mL (Dans la cible attendue à ce stade post-greffe)

Créatinine sérique: 180 μ mol/L (CL: 38 mL/min) – NB. Créatinine antérieure: 110 μ mol/L

Hémoglobine: 8,5 g/dL; Hématocrite: 26 %

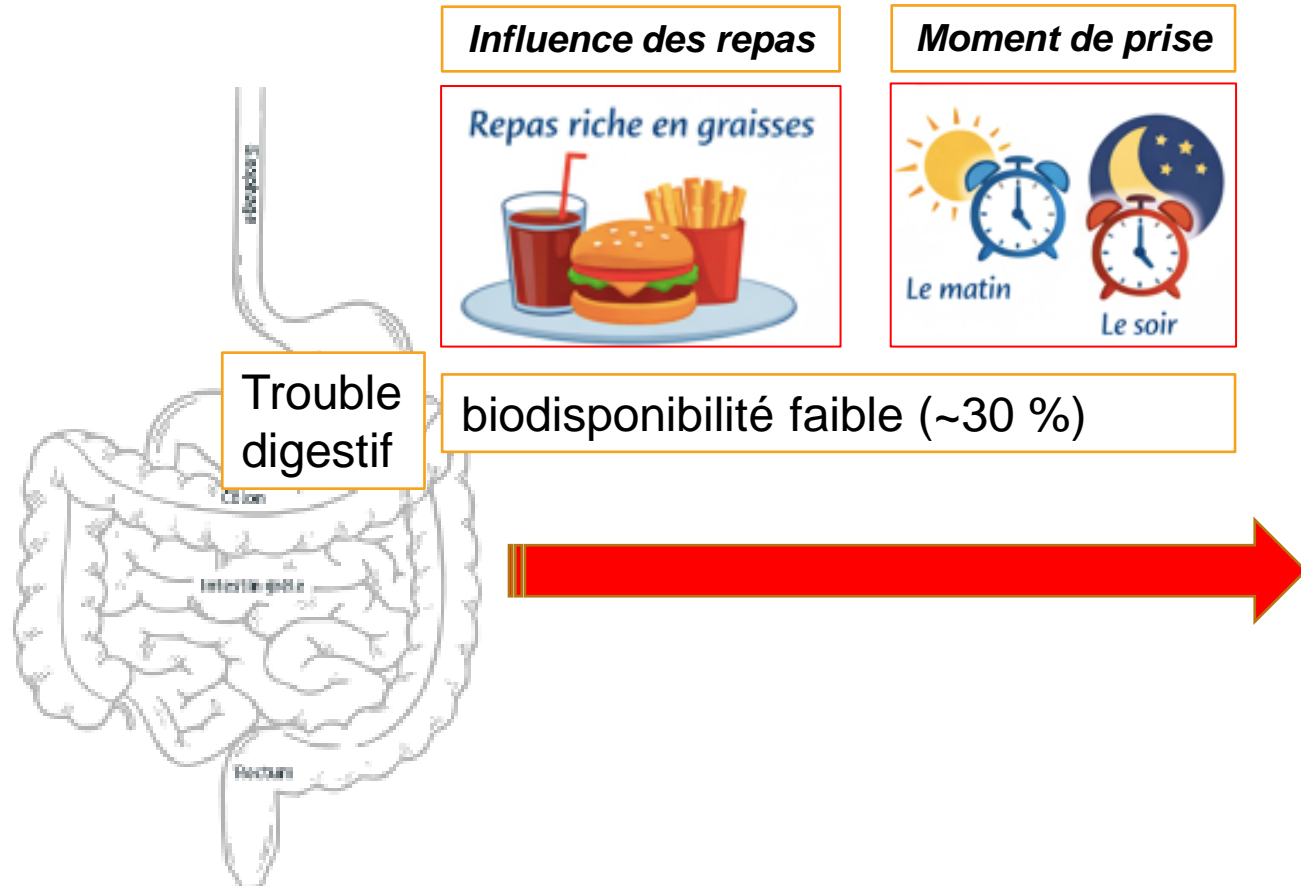
Albuminémie: 24 g/L

C0 Tacrolimus :
Normale

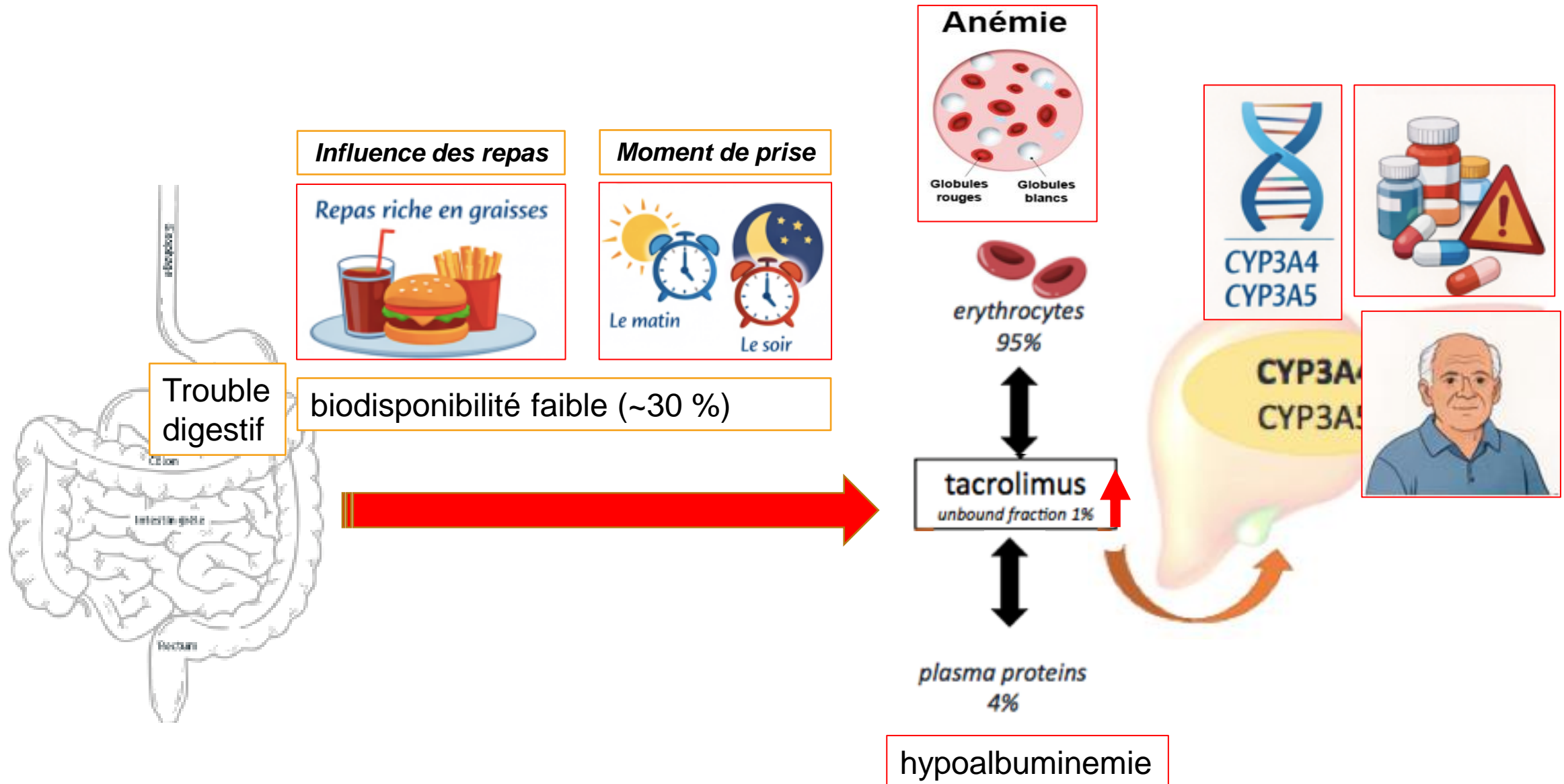
Néphrotoxicité



TACROLIMUS: PHARMACOCINÉTIQUE



TACROLIMUS: PHARMACOCINÉTIQUE



CAS CLINIQUE 1

Patient de 47 ans

Transplantation rénal : 2 mois

Traitement:

Prograf: 2 mg matin - 2 mg soir

CellCept: 500 mg matin - 500 mg soir

Cortancyl: 10 mg le matin

Bilan

C0 tacrolimus: 8 ng/mL (Dans la cible attendue à ce stade post-greffe)

Créatinine sérique: 180 $\mu\text{mol/L}$ (CL: 38 mL/min) – NB. Créatinine antérieure: 110 $\mu\text{mol/L}$

Hémoglobine: 8,5 g/dL; Hématocrite: 26 %

Albuminémie: 24 g/L

C0 Tacrolimus :
Normale

Néphrotoxicité

Causes possibles :



Hypoalbuminémie

↓ diminution des protéines
— plasmatiques

↑ tacrolimus libre



Anémie

↓ moins
— d'érythrocytes

↑ fraction libre



Si aucune cause n'est identifiée, le suivi par
AUC permet d'évaluer l'exposition réelle
et d'ajuster la posologie.

CAS CLINIQUE 2

Patient de 54 ans

Colite inflammatoire

Imurel (Azathioprine): 140 mg/jour en une prise unique (dose adaptée à 70 kg) - depuis **3 mois**

Hospitalisation pour **infection sévère**

Bilan biologique

Pancytopénie: Hémoglobine : 7,8 g/dL

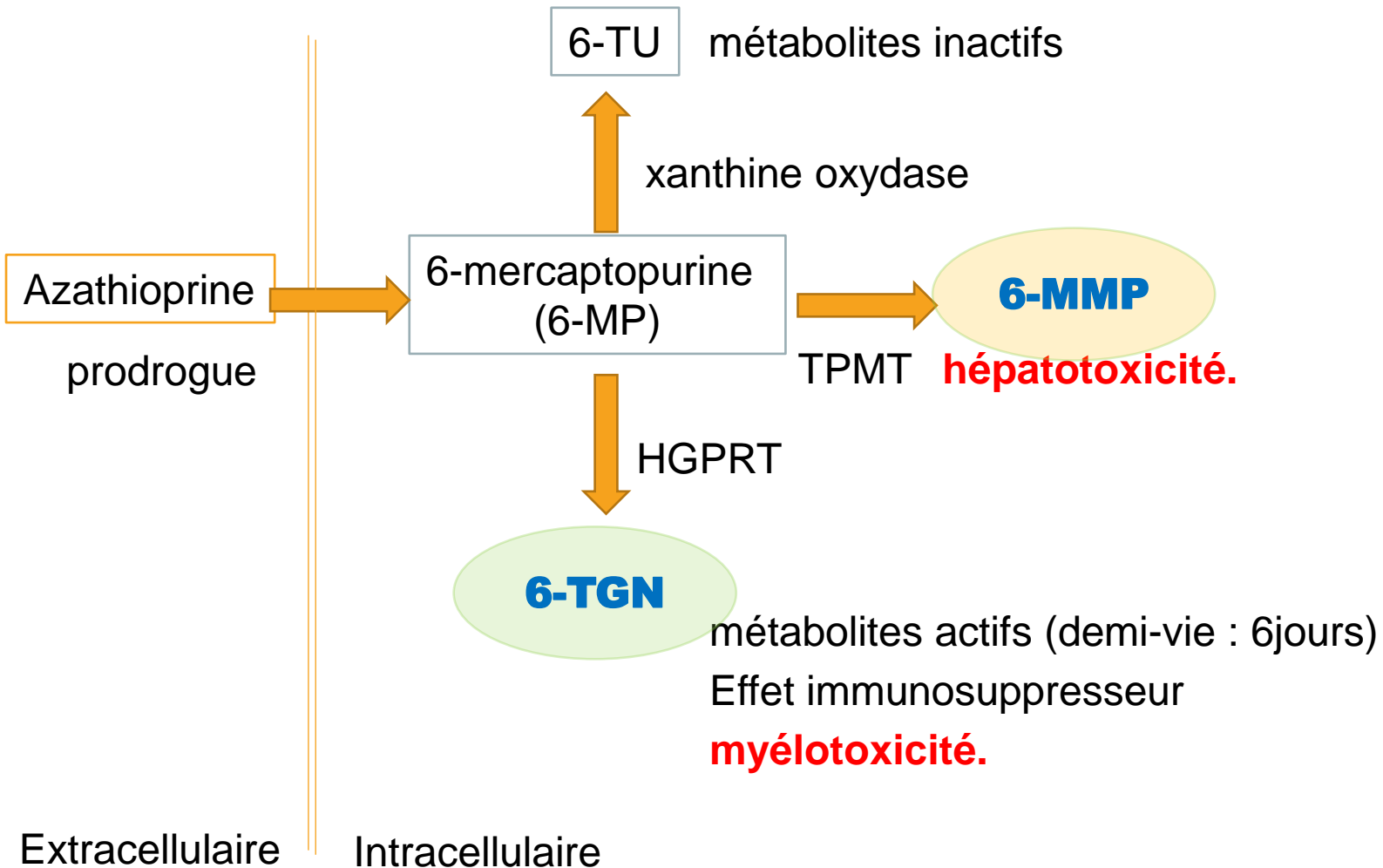
Leucocytes : $2,0 \times 10^9/L$ / Plaquettes : $60 \times 10^9/L$

Syndrome inflammatoire :

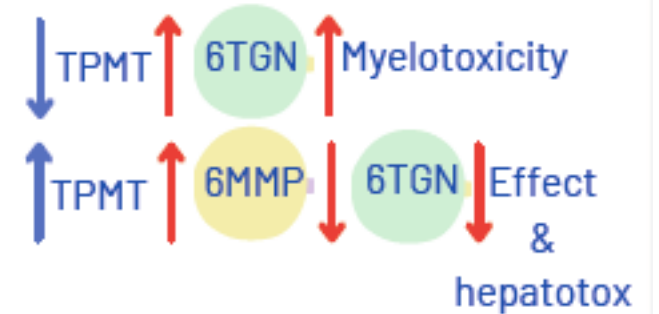
CRP : 95 mg/L / VS : 65 mm/h



AZATHIOPRINE: IMUREL® PHARMACOCINÉTIQUE



STP de l'azathioprine:
Dosage des métabolites des thiopurines



AZATHIOPRINE: IMUREL® PHARMACOCINÉTIQUE

6-TGN [pmol/8×10 ⁸ RBC]	6-MMP [pmol/8×10 ⁸ RBC]	Dose- dependent adverse event	Interpretation	Action needed
Low <230	Normal <5700	-	Under-dosing or low compliance	Increase compliance or thiopurine dose as appropriate
Low <230	High ≥5700	Hepatotoxicity and others	TPMT hyper- metaboliser	Consider allopurinol co- treatment & thiopurine reduction to 25–30% of standard dose, or change medication
Therapeutic 230–450	Normal or high	-	-	If clinically resistant, change medication
High >450	Normal	Myelotoxicity	Low TPMT activity [heterozygote or homozygote]	Change drug category if homozygote, or reduce dose to half if heterozygote
High >450	High ≥5700	Hepatotox & myelotox	Overdosed	Reduce dose or change therapy

CAS CLINIQUE 2

Patient de 54 ans

Colite inflammatoire

Imurel (Azathioprine): 140 mg/jour en une prise unique (dose adaptée à 70 kg) - depuis **3 mois**

Hospitalisation pour **infection sévère**

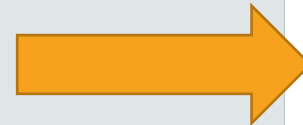
Bilan biologique

Pancytopénie: Hémoglobine : 7,8 g/dL

Leucocytes : $2,0 \times 10^9/L$ / Plaquettes : $60 \times 10^9/L$

Syndrome inflammatoire :

CRP : 95 mg/L / VS : 65 mm/h



Dosage des métabolites

6-TGN

6-MMP

Prélèvement

Sang total

Dosage dans les érythrocytes

Moment optimal

Après état d'équilibre

4 à 6 semaines

Objectif

Comprendre la toxicité

Adapter la dose

CAS CLINIQUE 2

Résultat

6-TGN [pmol/8×10 ⁸ RBC]	6-MMP [pmol/8×10 ⁸ RBC]	Dose- dependent adverse event	Interpretation	Action needed
Low <230	Normal <5700	-	Under-dosing or low compliance	Increase compliance or thiopurine dose as appropriate
Low <230	High ≥5700	Hepatotoxicity and others	TPMT hyper- metaboliser	Consider allopurinol co- treatment & thiopurine reduction to 25–30% of standard dose, or change medication
Therapeutic 230–450	Normal or high	-	-	If clinically resistant, change medication
High >450	Normal	Myelotoxicity	Low TPMT activity [heterozygote or homozygote]	Change drug category if homozygote, or reduce dose to half if heterozygote
High >450	High ≥5700	Hepatot myelo		

La pharmacogénétique guide la conduite à tenir

AZATHIOPRINE: IMUREL®

PRÉCAUTION D'EMPLOI

Avant initiation

- NFS, Bilan Hépatique
- Génotypage TPMT (si possible)
- dose correcte: 2-2,5 mg/Kg/j (adapter au terrain)

Signaux d'alerte

- Leucocytes < 3 000
- Plaquettes < 100 000
- Infections inhabituelles

Surveillance biologique

- NFS chaque semaine le 1er mois
- Puis toutes les 2 semaines
- Puis mensuelle

Arrêt de l'IMUREL

Dosage des métabolites: 6-TGN /6-MMP

Anticorps monoclonaux



Ac murin
... MOMAB



Ac chimérique
... XIMAB
(ex : rituximab)



Ac humanisé
... ZUMAB
(ex : trastuzumab)



Ac humain
... MUMAB
(ex : panitumumab)



En noir : séquence d'origine humaine ; en rouge : séquence d'origine murine.

Défis de l'utilisation des Anticorps monoclonaux



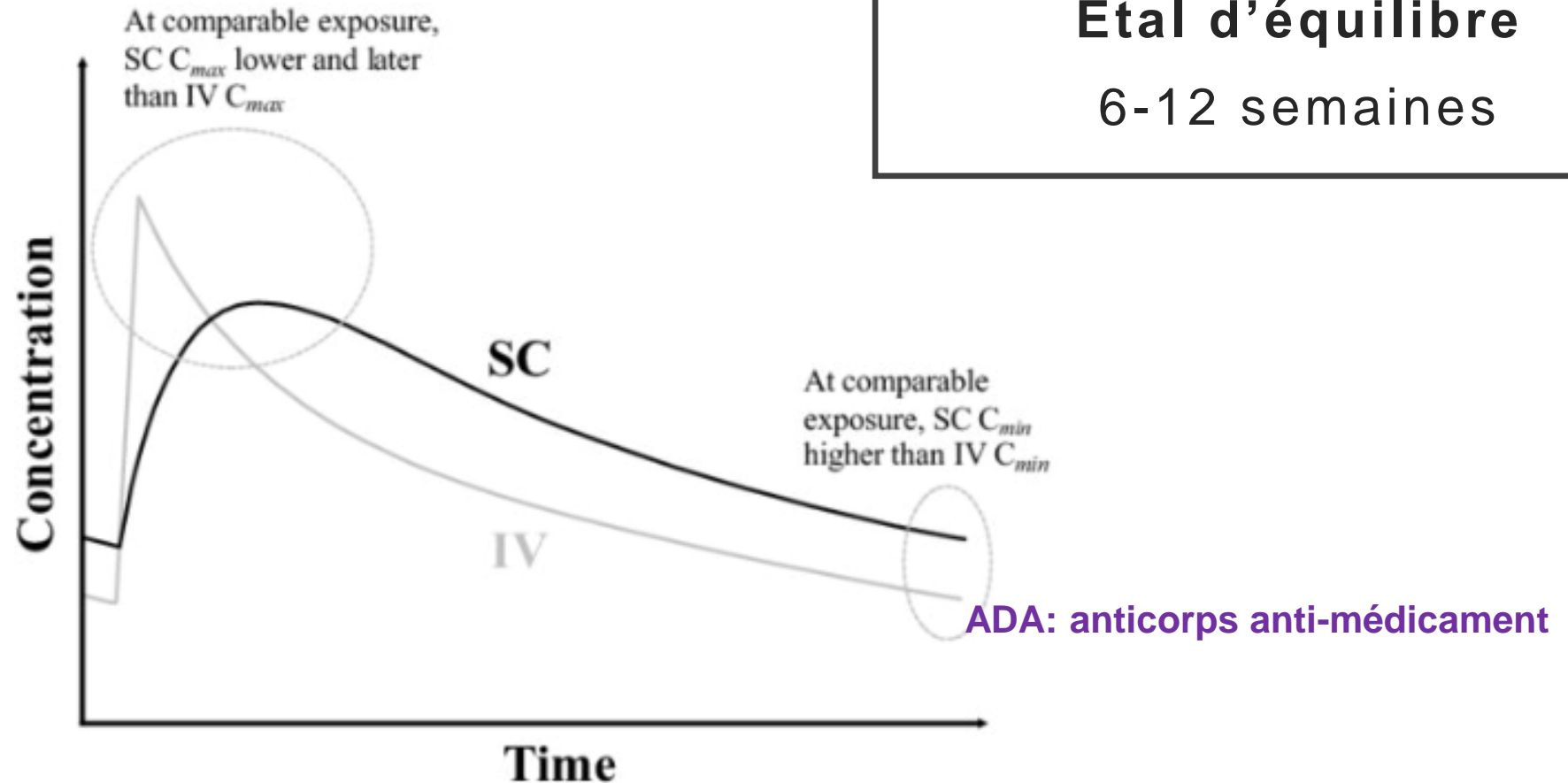
Dans quelles situations cliniques le suivi thérapeutique modifie réellement la décision médicale ?

Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

Particularités des Anticorps monoclonaux:

- Protéines : administration par voie parentérale uniquement
- Molécules hydrophiles + de poids moléculaire très élevés: Volume de distribution faible
- Pas de métabolisme hépatique, élimination par le Système réticulo-endothélial
- Demi-vie longue: Environ 21 jours (Récepteur FcRn : recyclage et transcytose)

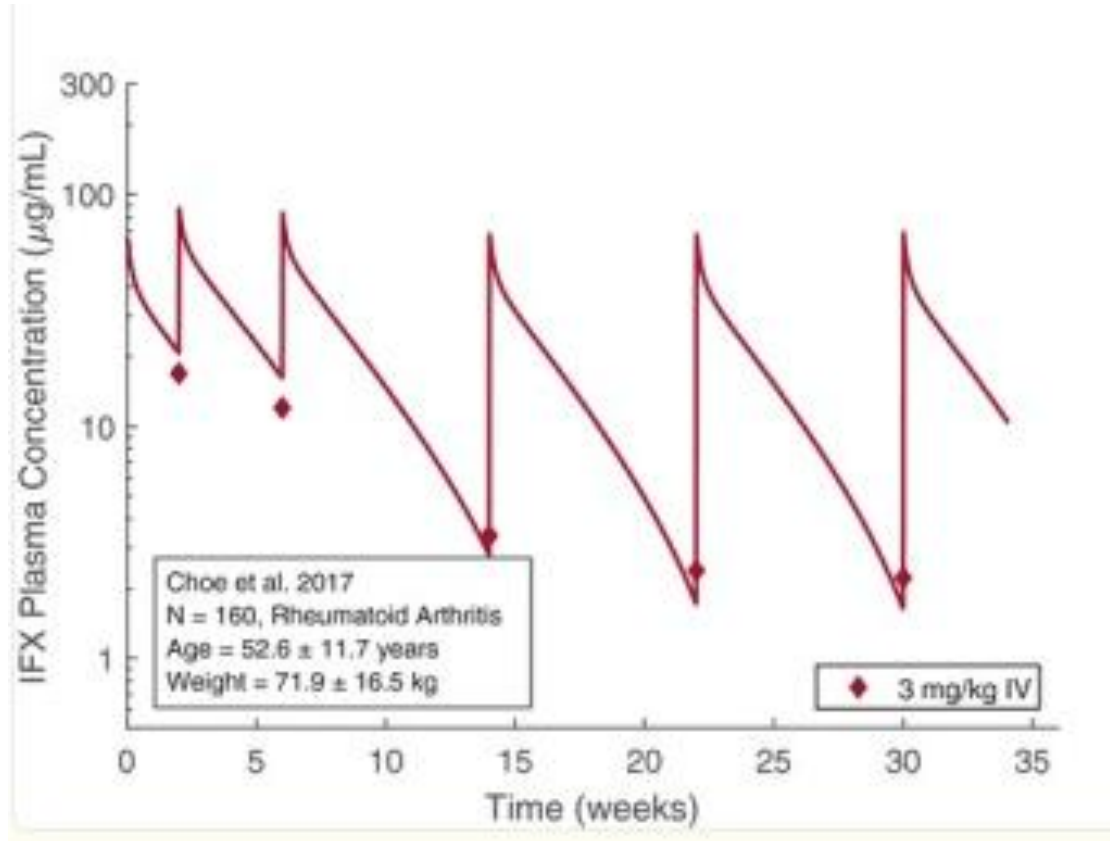
Voie IV vs SC



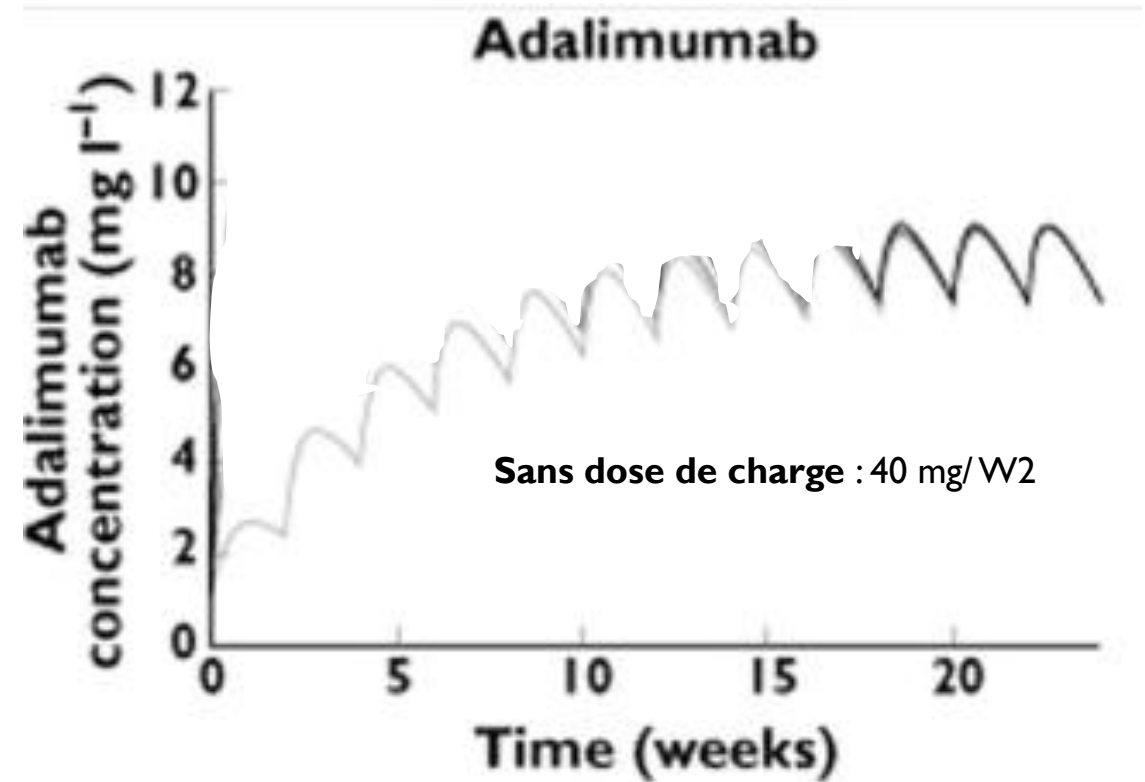
- Fig. 2 Impact of SC versus IV delivery on the pharmacokinetic profile of a mAb. C_{max} maximum serum concentration, C_{min} minimum serum concentration, IV intravenous, mAb monoclonal antibody, SC subcutaneous

Schéma thérapeutique

Infliximab IV



Adalimumab SC

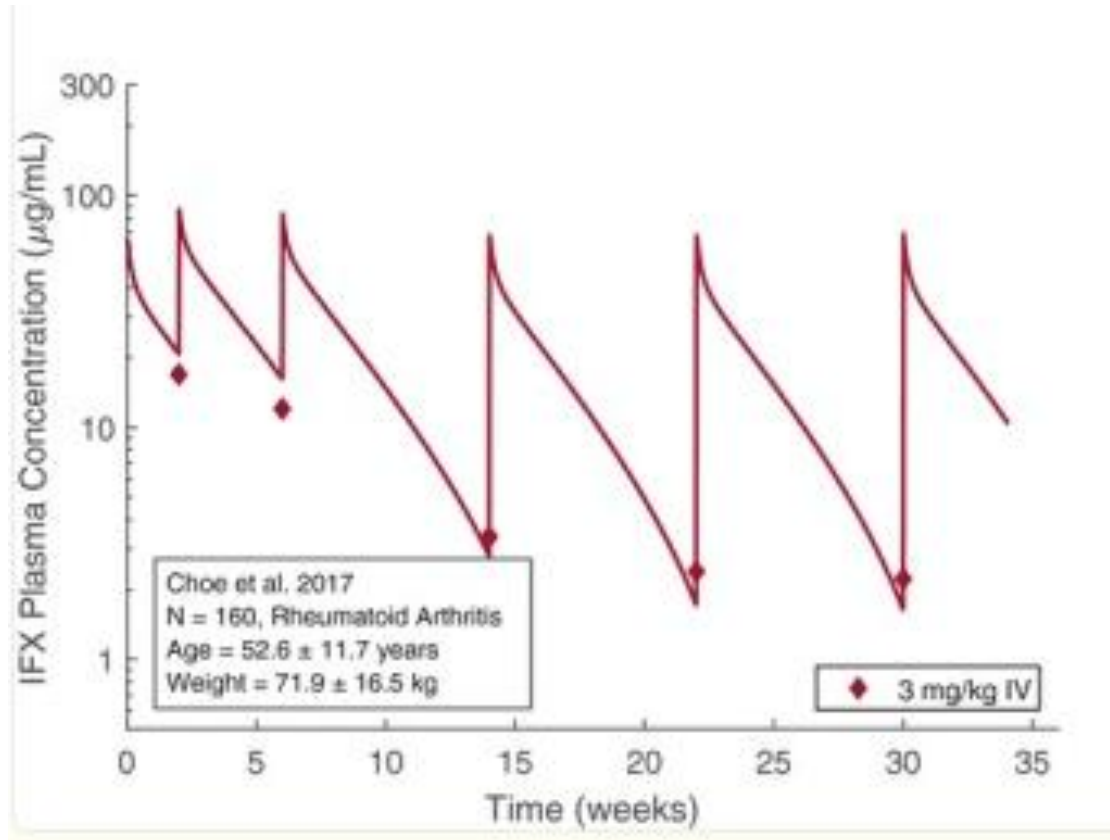


Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 doi: 10.1002/psp4.12456.

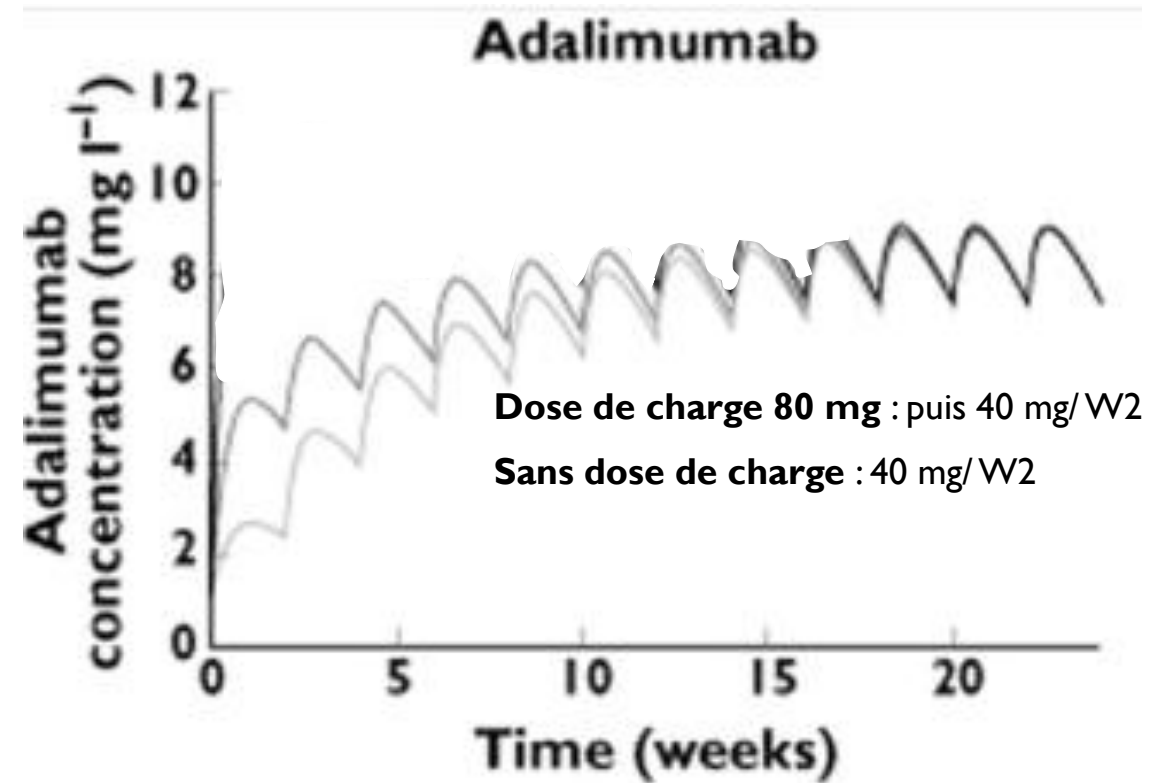
Br J Clin Pharmacol. . 2015 Jan 20;79(2):286–297. doi: 10.1111/bcp.12509

Schéma thérapeutique

Infliximab IV



Adalimumab SC

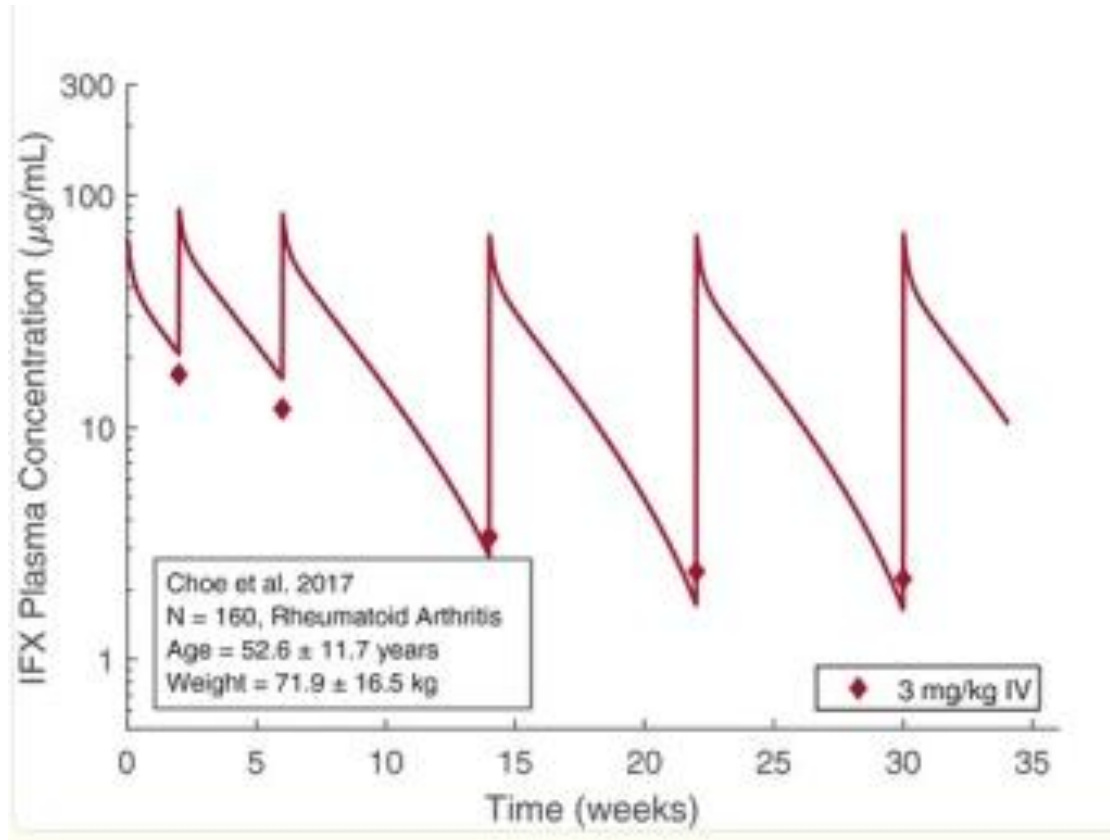


Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 doi: 10.1002/psp4.12456.

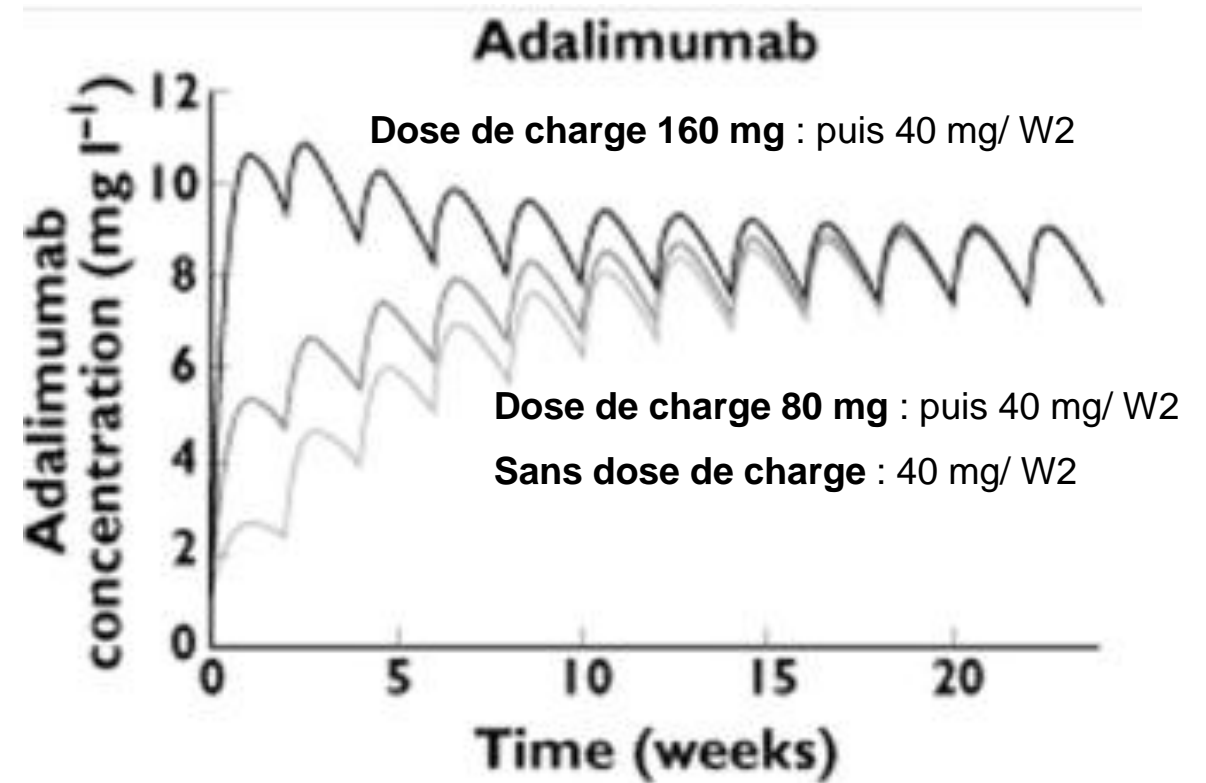
Br J Clin Pharmacol. . 2015 Jan 20;79(2):286–297. doi: 10.1111/bcp.12509

Schéma thérapeutique

Infliximab IV



Adalimumab SC



Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019 doi: 10.1002/psp4.12456.

Br J Clin Pharmacol. . 2015 Jan 20;79(2):286–297. doi: 10.1111/bcp.12509

CAS CLINIQUE 3

Patiente de 42 ans

Maladie de Crohn évolutive

Traitement:

Infliximab SC: 120 mg

toutes les 2 semaines

Après 6 mois:

Hospitalisation pour pneumonie sévère

Aucun autre facteur de risque infectieux



Apport du STP des anticorps monoclonaux

- STP des mAb: Aide à la décision thérapeutique
- Conditions de prélèvement:
 - Prélèvement résiduel: Juste avant l'administration suivante
 - À l'état d'équilibre: Après au moins 3 injections
 - Associer dosage anticorps anti-médicament

Algorithme décisionnel

Concentration	Répondeur	Non-répondeur
Au-dessus de la cible	Diminuer la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Dans la cible	Ne pas modifier la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Inférieure à la cible	Si < 3 mg/L, augmenter la posologie	ADA ⁺ : envisager un changement vers un autre biomédicament ADA ⁻ : intensifier la posologie

CAS CLINIQUE 3

Patiente de 42 ans

Maladie de Crohn évolutive

Traitement:

Infliximab SC: 120 mg

toutes les 2 semaines

Après 6 mois:

Hospitalisation pour pneumonie sévère

Aucun autre facteur de risque infectieux



Infliximab résiduel: 21 mg/L : élevé

Anticorps anti-infliximab: négatifs

→ Sur-exposition

Décision

- Espacer les perfusions
- Diminuer la dose
- Réévaluer le risque infectieux

Algorithme décisionnel

Concentration	Répondeur	Non-répondeur
Au-dessus de la cible	Diminuer la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Dans la cible	Ne pas modifier la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Inférieure à la cible	Si < 3 mg/L, augmenter la posologie	ADA ⁺ : envisager un changement vers un autre biomédicament ADA ⁻ : intensifier la posologie

CAS CLINIQUE 3

Patiente de 42 ans

Maladie de Crohn évolutive

Traitement:

Infliximab SC: 120 mg

toutes les 2 semaines

Après 6 mois:

Hospitalisation pour pneumonie sévère

Aucun autre facteur de risque infectieux



Infliximab résiduel: 21 mg/L : élevé

Anticorps anti-infliximab: négatifs

→ Sur-exposition

Décision

- Espacer les perfusions
- Diminuer la dose
- Réévaluer le risque infectieux

CAS CLINIQUE 4

Patient 38 ans.

Maladie de Crohn iléo-colique évolutive.

Sous Infliximab IV (5 mg par kg.) -

Toutes les 8 semaines

Traitement en phase de maintenance.

Ancienneté 14 mois.

Pas d'immunomodulateur associé.

Évolution clinique:

Bonne réponse initiale.

Depuis 2 mois: Diarrhées

persistantes. Douleurs

abdominales. CRP élevée.



CAS CLINIQUE 4

Patient 38 ans.

Maladie de Crohn iléo-colique évolutive.

Sous Infliximab IV (5 mg par kg.) -

Toutes les 8 semaines

Traitement en phase de maintenance.

Ancienneté 14 mois.

Pas d'immunomodulateur associé.

Évolution clinique:

Bonne réponse initiale.

Depuis 2 mois: Diarrhées persistantes. Douleurs abdominales. CRP élevée.



Infliximab résiduel: 1,2 mg/litre. Valeur infra-thérapeutique

Anticorps anti-infliximab: négatifs

→ Exposition insuffisante.

Décision

• Intensification posologique.

Augmenter la dose ou raccourcir l'intervalle.

Discuter l'ajout d'un immunomodulateur.

Algorithme décisionnel

Concentration	Répondeur	Non-répondeur
Au-dessus de la cible	Diminuer la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Dans la cible	Ne pas modifier la posologie	Envisager un changement vers une autre classe thérapeutique
Inférieure à la cible	Si < 3 mg/L, augmenter la posologie	ADA ⁺ : envisager un changement vers un autre biomédicament ADA ⁻ : intensifier la posologie

CAS CLINIQUE 4

Patient 38 ans.

Maladie de Crohn iléo-colique évolutive.

Sous Infliximab IV (5 mg par kg.) -

Toutes les 8 semaines

Traitement en phase de maintenance.

Ancienneté 14 mois.

Pas d'immunomodulateur associé.

Évolution clinique:

Bonne réponse initiale.

Depuis 2 mois: Diarrhées persistantes. Douleurs abdominales. CRP élevée.



Infliximab résiduel: 1,2 mg/litre. Valeur infra-thérapeutique

Anticorps anti-infliximab: négatifs

→ Exposition insuffisante.

Décision

- Intensification posologique.

Augmenter la dose ou raccourcir l'intervalle.

Discuter l'ajout d'un immunomodulateur.

CONCLUSION

- Les immunosuppresseurs exposent à une grande variabilité d'exposition d'un patient à l'autre
- Interprétation intégrée
 - Concentration
 - Clinique
 - biologie
- Réduction du risque toxique et infectieux