

LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS EN TRANSPLANTATION RENALE

Néoral® chez le patient transplanté : intérêt du suivi thérapeutique



C. TAPIA, Infirmière, Néphrologie, Hôpital St Louis, PARIS
I. PAPON, Cadre Infirmier, Transplantation rénale, CHU, TOURS
Pr MARQUET, Pharmacologie, CHU, LIMOGES
Dr LE MEUR, Transplantation rénale, CHU, LIMOGES
Dr ALOUACHE, Hôpital Beaujon, PARIS, Novartis Pharma

Quatre présentations ont été faites, centrées sur les bonnes pratiques d'utilisation de Néoral®. Les différents orateurs ont été Mmes Isabelle Papon (Surveillante du service de Transplantation Rénale, CHU de Tours), Christine Tapia (infirmière du service de Néphrologie, Hôpital Saint-Louis, Paris), Dr Yameldine Alouache (Hôpital Beaujon/Novartis Pharma), Dr Yann Le Meur (Service de Transplantation rénale, CHU Limoges) et Pr. Pierre Marquet (service de Pharmacologie, CHU Limoges).

Le premier exposé, présenté par Madame Christine Tapia, s'intitulait "Rôle de l'infirmière coordinatrice de recherche clinique au sein d'un service de transplantation rénale". Au cours de cette intervention, différents thèmes ont été abordés, dont l'infirmière de recherche clinique et ses partenaires, la présentation d'une nouvelle étude à l'équipe, le calendrier de suivi du patient et l'organisation de sa sortie de l'hôpital.

Mme Tapia a d'abord cité les différents partenaires de l'infirmière coordinatrice de recherche clinique qui sont : le promoteur de l'étude, l'investigateur, le pharmacien, l'équipe soignante, le plateau médico-technique (laboratoire etc...) et le patient.

Le rôle de l'infirmière coordinatrice de recherche clinique auprès du promoteur, consiste à favoriser l'inclusion des patients dans le protocole, accompagner les visites de l'attaché de recherche clinique, effectuer l'archivage des documents sources, enregistrer les effets indésirables graves et assurer la gestion du matériel.

Ses fonctions auprès de l'investigateur consistent à préserver le respect des bonnes pratiques d'études cliniques, assurer la validation des éléments de mise en place et remplir le cahier d'observation de l'étude (CRF).

Elle a une fonction d'éducation auprès du patient quant au traitement médical, ses effets indésirables, les conditions particulières de délivrance du médicament de l'étude et elle lui explique les différentes étapes du protocole (calendrier de suivi). L'infirmière coordinatrice de recherche clinique se doit d'informer l'équipe soignante d'une nouvelle étude, de sa mise en place, de l'organisation générale. Elle répartit les tâches de chacun et veille au respect du protocole.

Son intervention au niveau du plateau médico-technique consiste à informer le personnel impliqué de la mise en place de l'étude clinique, ainsi que des éléments de suivi de l'étude (biologie, imagerie).

Ses rapports avec le pharmacien se limitent à la délivrance, l'observance et la traçabilité du traitement.

A la fin de sa présentation, Mme Tapia a rappelé à l'audience l'existence d'une formation spécifique à cette fonction qui est le Diplôme Inter-Universitaire de Formation d'Assistant de Recherche Clinique (DIU FARC).

L'intervention suivante fut celle du Dr Alouache qui après un bref rappel historique sur la ciclosporine, sa structure et son mécanisme d'action, a abordé l'aspect pharmacologique de cette molécule.

L'absorption de Néoral® se fait au niveau supérieur de l'intestin grêle. Celle-ci est très variable d'un individu à l'autre. Dans

le sang, Néoral® est très lié aux protéines plasmatiques (> 90 %).

Le métabolisme de la ciclosporine est essentiellement hépatique et se fait au niveau du cytochrome P450. Le cytochrome P450 est aussi le site de métabolisation de nombreux principes actifs. De ce fait, cela se traduira par un grand nombre de possibilités d'interactions médicamenteuses avec pour conséquence, une induction ou une inhibition de ce cytochrome (entraînant ainsi, respectivement, une diminution ou une augmentation de la ciclosporinémie). L'excrétion se fait essentiellement par voie biliaire.

La conséquence du passage de Néoral® à travers la barrière hémato-placentaire, est que son utilisation ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'après avis spécialisé, bien qu'aucune malformation n'ait été signalée à ce jour.

Il existe également un passage dans le lait maternel ; de ce fait, l'allaitement maternel est déconseillé en cas de traitement par la ciclosporine.

Au cours de cet exposé, il a été rappelé que la ciclosporine fait partie des médicaments à fourchette thérapeutique étroite. D'où l'importance de stabiliser la ciclosporinémie dans cette fourchette étroite afin de prévenir des concentrations sanguines trop élevées (favorisant la toxicité) ou d'éviter des concentrations trop faibles, sous le seuil d'efficacité (faisant courir le risque de rejet et/ou la perte du greffon).

Concernant la forme galénique, il a été précisé que Néoral® est une microémulsion de ciclosporine qui a été développée afin de limiter la variabilité inter et intra-individuelle associée à la formulation d'origine (Sandimmun®). La formula-

tion en microémulsion présente un profil pharmacocinétique plus prévisible qui, de ce fait, contribue à simplifier et à améliorer la prise en charge du patient. Les deux spécialités, Néoral® et Sandimmun®, ne sont pas bioéquivalentes. Il ne faut donc pas substituer l'une à l'autre sans avis notifié du médecin hospitalier. Aujourd'hui, la majorité des nouveaux patients est traitée par Néoral®.

Concernant les indications thérapeutiques de Néoral®, celui-ci est essentiellement prescrit dans le cadre de la prévention du rejet de greffe en transplantation d'organes, de tissus et de moelle osseuse. Il est aussi utilisé pour le traitement de certaines formes de maladies dysimmunitaires sévères ou résistant aux traitements classiques (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, dermatite atopique, syndrome néphrotique idiopathique, uvéite et aplasie médullaire).

Parmi les effets indésirables, notons l'insuffisance rénale qui est définie par une élévation de la créatininémie. Celle-ci peut être de deux types :

- ✓ Aiguë, réversible, dose-dépendante, pouvant simuler un phénomène de rejet chez le transplanté rénal.
- ✓ Néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle.

Les autres effets secondaires peuvent être l'hypertension artérielle, l'hypertrichose (8 à 10 % des patients), le tremblement des extrémités (lié à la dose et surtout en début de traitement), l'hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de certains traitements tels que la nifédipine).

Plus rarement, on peut rencontrer des troubles gastro-intestinaux, des paresthésies survenant en début de traitement et se manifestant par des sensations de brûlures des pieds et des mains, l'élévation de l'uricémie et éventuellement l'apparition de crises de goutte, l'élévation légère, réversible des lipides sanguins et l'œdème

du visage et les signes de rétention hydrosodée (notamment en cas de greffe de moelle osseuse).

Des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés, avec une fréquence et une distribution comparables à celles qui sont constatées avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Cet effet indésirable n'est pas lié à un traitement particulier ; il est la conséquence d'une longue et importante immunosuppression.

Le suivi des patients est indispensable car la marge thérapeutique de Néoral® est étroite, les effets indésirables sont non négligeables et il existe une large variabilité inter et intra-individuelle. Par conséquent, la surveillance doit être adaptée à chaque patient.

L'administration des gélules de Néoral® doit généralement être espacée de 12 heures en cas de 2 prises par jour. La solution buvable doit être diluée avec une boisson froide, en déconseillant fortement le jus de pamplemousse qui interagit avec la pharmacocinétique de Néoral® au niveau du cytochrome P450. Le médicament doit être conservé à une température comprise entre 20 et 30 °C. Il est rappelé qu'il faut utiliser la pipette présente dans la boîte de Néoral®. Les capsules doivent être avalées intactes.

En ce qui concerne l'éducation des patients, il est important de leur rappeler :

- ✓ d'éviter l'automédication (ex : problèmes d'interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires).
- ✓ d'éviter les apports importants de potassium.
- ✓ de boire au moins un litre d'eau par jour.
- ✓ que les vaccinations à virus vivants sont formellement contre-indiquées.
- ✓ qu'en cas de fièvre ou autres symptômes inexpliqués, il est nécessaire de contacter son médecin.
- ✓ d'insister sur l'importance d'une bonne hygiène buccale afin de prévenir l'hyperplasie gingivale.
- ✓ d'éviter les expositions prolongées au

soleil (risque accru de néoplasie en raison de l'immunosuppression). Pour toute exposition solaire, préconiser une crème à indice de protection élevé.

- ✓ qu'en cas de désir de grossesse, il est nécessaire d'en parler préalablement avec l'équipe hospitalière.

Suite à cet exposé, le Dr Le Meur et le Pr Marquet du CHU de Limoges ont expliqué les bases de la surveillance thérapeutique d'un traitement par Néoral® et notamment l'utilisation du profil d'absorption.

Le suivi thérapeutique de la ciclosporine par la mesure des concentrations sanguines est un des facteurs clé de l'évolution des patients transplantés. Le meilleur marqueur de l'exposition à un produit et donc de l'efficacité et/ou de sa toxicité est l'aire sous la courbe ou AUC. Différentes études internationales ont démontré que l'AUC de la ciclosporine est un marqueur prédictif du rejet aigu, du rejet chronique et de la survie du greffon en transplantation rénale et hépatique. Néanmoins, le calcul de celle-ci nécessite de nombreux prélèvements sanguins (10 à 12 sur la journée) et n'est pas utilisée en pratique clinique. Pour certains médicaments, il existe une bonne corrélation entre l'AUC et le dosage au taux résiduel (C0) permettant l'utilisation du C0 pour le suivi thérapeutique. Malgré une corrélation médiocre, c'est la méthode qui a été historiquement choisie pour la ciclosporine. Cependant, les caractéristiques pharmacologiques de la ciclosporine rendent le suivi thérapeutique par le C0 imparfait. En effet, la phase d'absorption de Néoral® présente une variabilité importante. En pratique, cela se traduit par des pics de concentration sanguine de Néoral® et une exposition au produit (AUC) qui peuvent être très différents d'un patient à un autre, ou chez un même patient à des jours de prélèvements différents, malgré des doses de ciclosporine identiques. Le dosage de la ciclosporine au taux résiduel C0 (c'est-à-dire 12 h après la prise de Néoral®) ne permet pas d'apprécier ce phénomène et reflète imparfaitement l'exposition

(AUC) au produit. En pratique clinique, il est maintenant bien établi que la concentration résiduelle (C0) est peu prédictive de la survenue du rejet en transplantation rénale.

Pour pallier aux insuffisances de suivi par le C0 deux types d'approche se sont mises en place. L'une vise à évaluer l'AUC en utilisant des méthodes nécessitant un nombre limité de prélèvements sanguins (3 en moyenne). On a dans un premier temps montré que l'AUC 0-4h (des 4 premières heures) était un aussi bon marqueur, et peut-être même meilleur, que l'AUC 0-12h pour l'efficacité de la ciclosporine. Des cibles thérapeutiques pour les AUC 0-4h ont été définies. Ensuite des modèles mathématiques de calcul de l'AUC à partir de ces quelques prélèvements sanguins (par exemple C0, C1, C3) ont été établis. Cette approche reste lourde et peu utilisée en pratique quotidienne.

L'autre approche a consisté à rechercher une mesure uniponctuelle de ciclosporinémie qui serait à la fois le point présentant la meilleure corrélation avec l'AUC 0-4h et celui reflétant la période où l'effet immunosuppresseur est maximal. Ainsi, la mesure de la C2 (2 heures après la prise de Néoral®) a été retenue et représente :

- ✓ un point unique à forte corrélation avec l'AUC 0-4h
- ✓ le moment où l'inhibition de la calcineurine (enzyme qui est inhibée par la ciclosporine) est maximale.

Pour une meilleure efficacité du traitement par Néoral®, il est suggéré d'atteindre les valeurs cibles de C2 dans les 3-5 premiers jours suivant la transplantation. Le bénéfice se traduit en terme de réduction du nombre de rejets et de leur sévérité histologique, de diminution de l'incidence des effets

indésirables, tels que la néphrotoxicité et l'hypertension artérielle.

Ainsi cette amélioration de l'utilisation de Néoral® grâce au monitoring de la C2, apporte plus d'efficacité dans la prise en charge des patients transplantés, sans compromettre la sécurité d'emploi de cette molécule. Ceci nécessite néanmoins une organisation différente en particulier pour les patients vus en consultation externe, et beaucoup de rigueur sur les horaires de prélèvements.

En résumé, le suivi thérapeutique à partir du C0 peut être avantageusement remplacé par le C2. Le calcul de l'AUC 0-4h à partir d'un nombre limité de prélèvements pouvant être utile dans les situations cliniques compliquées et chez les patients avec des profils d'absorption particuliers.

L'intervention de Mme Isabelle Papon, concernait le suivi thérapeutique des patients greffés. Elle a présenté l'expérience pratique du dosage de la ciclosporine dans le centre de transplantation rénale de Tours.

Dans ce CHU, environ 70 transplantations rénales sont réalisées annuellement et une population de 680 patients greffés rénaux est suivie. Leur expérience du suivi des patients par la C2 (prélèvement de ciclosporinémie 2 heures après la prise) est récente et a débuté à l'occasion d'un protocole international actuellement en cours (Etude "Mozart").

Mme Papon a évoqué l'évolution des pratiques thérapeutiques dans son service en ce qui concerne le dosage de la ciclosporinémie et en particulier la C2 :

- ✓ les valeurs cibles de ciclosporinémie qui évoluent en fonction de la distance de la transplantation,

- ✓ la période transitoire d'adaptation à cette nouvelle méthode de suivi thérapeutique (aussi bien pour les infirmières que pour les patients en raison des changements de repères).
- ✓ un dosage parallèle de la C0 qui est toujours effectué, mais est amené à être progressivement supprimé.
- ✓ Une période de transition indispensable afin de convertir progressivement toute une cohorte de patients en maintenance, d'un suivi par Néoral® C0 vers la C2. Cette période est plus ou moins importante, suivant l'organisation du service, ses moyens et les motivations de chacun.

D'un point de vue pratique, les patients du service où exerce Mme Papon, surveillés par la C2, sont signalés au niveau de leur porte de chambre, leur dossier de soins et leur pancarte par une étiquette de couleur rouge. Une information leur est dispensée ainsi qu'à la famille afin de les sensibiliser au bon respect de l'heure du prélèvement.

En consultations externes, les patients, grâce à l'éducation faite au cours de leur hospitalisation, prennent leur dose de Néoral®, 2 heures avant leur rendez-vous de prélèvement de ciclosporinémie.

Globalement, Mme Papon affirme qu'il n'y a pas de difficulté majeure sauf pour les patients ayant des difficultés de compréhension ou pour ceux ne possédant pas de montre.

Selon elle, l'efficacité de cette nouvelle méthode de suivi thérapeutique repose sur une éducation adaptée des patients et de leur entourage, une confiance dans leur capacité à se prendre en charge, une bonne identification de ces patients dans les différents services (hospitalisation, consultations externes, laboratoire de dosage), et une équipe de soignants motivée et ayant compris l'intérêt du suivi par la C2.