

Tacrolimus (FK 506)

Avec la participation de Marie-Laure Hugues* et du Comité de Rédaction

Service Pharmacie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Paris

Remerciements : D. Debray (Kremlin-Bicêtre), D Dorent (Pitié-Salpêtrière), C. Hiesse (Kremlin-Bicêtre), D. Samuel (Paul Brousse),

Résumé. Les succès des transplantations d'organes ont progressé de façon significative, du fait de l'amélioration des techniques chirurgicales et de la conservation des organes, mais aussi des soins et des traitements post-opératoires. Une étape majeure a été l'introduction d'un médicament immunosuppresseur, la ciclosporine A. Elle fait partie actuellement de presque tous les protocoles d'immunosuppression, associée ou non aux corticostéroïdes, à l'azathioprine et aux sérums antilymphocytaires.

Le tacrolimus (FK 506) est un nouvel immunosuppresseur. Chimiquement, il appartient à la famille des macrolides. Son mécanisme d'action est voisin de celui de la ciclosporine A.

Il inhibe l'activation lymphocytaire en bloquant la synthèse d'interleukine 2. Par son interaction avec une immunophiline cytoplasmique spécifique, la FK Binding Protein, le tacrolimus inhibe la transmission des signaux intracellulaires calcium-dépendants qui régulent l'expression du gène codant pour l'interleukine 2. La ciclosporine A se lie spécifiquement à une autre immunophiline, la cyclophiline.

Comme avec la ciclosporine, les paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus présentent d'importantes variations inter et intra-individuelles. La conséquence essentielle est la nécessité d'un suivi régulier des concentrations sanguines.

Les études cliniques ont démontré l'activité du tacrolimus, en particulier dans le traitement du rejet d'allogreffe, associé à des corticostéroïdes après des transplantations de foie ou de rein. Comparativement à la ciclosporine A, le tacrolimus a une efficacité égale ou supérieure en terme de survie des patients et des greffons après transplantation hépatique. Il entraîne un taux de survie comparable du patient et du greffon après transplantation rénale. Le tacrolimus a démontré une activité dans les transplantations rein/pancréas, pulmonaire et cardiaque. Des essais thérapeutiques sont en cours dans le traitement d'autres pathologies : réaction du greffon contre l'hôte, maladies auto-immunes (psoriasis, uvéite), dermatite atopique, glomérulonéphrite sclérosante focale...

Effets indésirables (non négligeables en fréquence et en gravité) et interactions médicamenteuses ne sont pas sensiblement différents de ceux observés avec la ciclosporine. Les principaux effets indésirables rapportés avec le tacrolimus sont les suivants : néphrotoxicité, infections (comme avec tous les immunosuppresseurs), troubles neurologiques, hyperglycémie.

La voie intraveineuse ne sera utilisée que dans l'impossibilité d'utiliser la voie orale. Les posologies par voie intraveineuse sont de 0,01 à 0,05 mg/kg/j en cas de transplantation hépatique et de 0,05 mg/kg/j en cas de transplantation rénale et cardiaque. Il s'agit de posologies initiales, à ajuster en fonction des concentrations sanguines de tacrolimus. L'administration orale prendra dès que possible le relais de l'administration intraveineuse si celle-ci n'a pu être évitée. L'administration par voie intraveineuse augmente la fréquence et la gravité des effets secondaires indésirables.

Le tacrolimus est une molécule à index thérapeutique étroit. Le suivi des concentrations sanguines, l'efficacité clinique et la tolérance permettent une adaptation optimale des posologies.

Les indications du tacrolimus sont différentes d'un pays à l'autre. En France, la place du tacrolimus lors d'une transplantation d'organes est le traitement du rejet de greffe corticorésistant (AMM). Il semble plus efficace lors du traitement d'un rejet aigu d'allogreffe que lors d'un rejet chronique. La plupart des études cliniques - notamment deux grandes études randomisées européenne et américaine - ont été effectuées dans le traitement préventif du rejet de greffe. Une demande d'extension de l'AMM en France pour cette indication est en cours.

Mots clés : tacrolimus, transplantation, immunosuppression, ciclosporine A.

INTRODUCTION

Le tacrolimus (FK 506) est un nouvel agent immunosuppresseur appartenant à la famille chimique des macrolide. Il a été isolé de cultures de *Streptomyces tsukubaensis*, en 1984, par les laboratoires Fujisawa.

Le tacrolimus a montré une réelle activité immunosuppressive au cours de plusieurs études cliniques, à la fois lors de transplantations d'organes et dans le traitement de pathologies auto-immunes (30, 63).

Des essais thérapeutiques ont été réalisés ou sont en cours en Europe, aux USA et au Japon chez des patients ayant bénéficié de transplantations rénale, hépatique, cardiaque ou médullaire.

Le succès d'une transplantation d'organes repose notamment sur la possibilité de trouver un équilibre entre le degré d'immunodépression permettant d'éviter le rejet du greffon et les complications liées au traitement immunosuppresseur.

Des progrès importants ont été accomplis ces dernières années en matière de thérapeutique immunosuppressive.

Au début des années 1980, deux nouveaux médicaments - ciclosporine A et anticorps monoclonal (OKT 3) - ont été utilisés au cours des transplantations. Leur utilisation a permis d'obtenir une immunosuppression plus sélective en bloquant la reconnaissance de l'antigène HLA (OKT3), ou la transmission du signal intracellulaire - qui régule l'expression des gènes codant notamment pour l'interleukine 2 - en se liant à la cyclophiline (ciclosporine A) (5).

Le traitement préventif du rejet aigu consiste généralement :

- soit en une trithérapie : azathioprine + ciclosporine A + corticoïdes ; la ciclosporine peut être introduite dès le premier jour de la transplantation ou de façon retardée (9 à 20 jours plus tard),

- soit en une quadrithérapie séquentielle : azathioprine + ciclosporine A + corticoïdes + sérum antilymphocytaire.

Le traitement curatif du rejet de greffe repose sur le sérum antilymphocytaire, ou l'OKT 3, ou les corticoïdes à faibles doses.

En dehors des risques liés à l'acte chirurgical, les effets indésirables associés à l'administration d'agents immunosuppresseurs sont responsables d'une morbidité importante chez les patients transplantés.

Les associations de traitement (bi puis trithérapie) se sont développées dans le but de réduire les doses administrées et la toxicité de chacun des médicaments utilisés.

Cependant, après plusieurs années d'expérience clinique avec la ciclosporine A, il ne se dégage pas de protocole d'immunosuppression optimal à appliquer après transplantation d'organes. Le phénomène de rejet aigu de greffe pose toujours un problème en clinique. C'est dans ce contexte que l'apport du tacrolimus doit être apprécié.

La ciclosporine A reste le traitement immunosuppresseur de référence lors des transplantations d'organes. Elle est habituellement associée aux thérapeutiques dites conventionnelles, l'azathioprine, les corticostéroïdes et parfois le sérum antilymphocytaire polyclonal (10, 19).

Les indications du tacrolimus sont différentes d'un pays à l'autre. En France, la place du tacrolimus est le traitement du rejet de greffe corticorésistant après transplantation d'organes (AMM). Il semble plus efficace lors du traitement d'un rejet aigu d'allogreffe que lors d'un rejet chronique.

La plupart des études cliniques - notamment deux grandes études randomisées européenne et américaine - ont été effectuées dans le traitement préventif du rejet de greffe. Une demande d'extension de l'AMM en France pour cette indication est en cours.

L'utilisation du tacrolimus permettrait de diminuer les doses de corticoïdes employés lors de l'induction de l'immunodépression.

L'incidence des effets indésirables peut également orienter le choix du traitement immunosuppresseur.

L'enjeu dans les années à venir est de savoir si le tacrolimus pourra être utilisé en première intention concurrentielle à la ciclosporine dans la prévention et le traitement du rejet de greffe d'organe.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES

Cf tableau I

RENSEIGNEMENTS PHYSICOCHEMISTIQUES

Cf tableau II

TOXICOLOGIE (37)

■ Toxicité aiguë

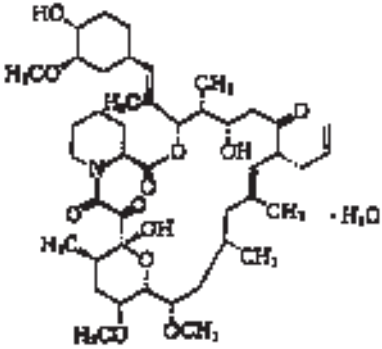
Par voie orale, la DL₅₀ est de 100 mg/kg chez le Rat. Après administration intraveineuse, la DL₅₀ est d'environ 20 mg/kg chez le Rat.

suite page 8

Tableau I : Tacrolimus - Renseignements généraux et galéniques

Dénomination Commune Internationale	Tacrolimus
Nom de code	FK 506
Nom Déposé	PROGRAF®
Classe pharmacologique Thériaque	Immunosuppresseur
Classe et code ATC	Immunosuppresseur - L04AA05
Laboratoire	Fujisawa - Japon
Forme galénique (présentation)	- Gélules opaques à 1 mg (blanche) et 5 mg (brique) (blister) - Ampoules 5 mg / 1 ml (solution incolore, stérile)
Composition	<p>* Gélules opaques</p> <ul style="list-style-type: none"> - substance active : tacrolimus - substances auxiliaires : <ul style="list-style-type: none"> . hydroxypropylméthylcellulose, . croscarmellose sodique, . lactose, . stéarate de magnésium. <hr/> <p>* Ampoules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - substance active : tacrolimus - substances auxiliaires : <ul style="list-style-type: none"> . huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée , . éthanol.
Stabilité et conditions de conservation	<p>* Gélules</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 mois à température inférieure à 30°C et à l'abri de l'humidité - après ouverture du blister, 3 mois à température inférieure à 30°C <hr/> <p>* Ampoules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 mois à température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière - après reconstitution, la solution doit être administrée dans les 24 heures
Statut	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p> <p>Déjà commercialisé au Japon, en Allemagne, en Angleterre en Espagne, aux États-Unis et en Suède.</p>
Numéro d'AMM et date	<p>PROGRAF® 1 mg / 50 gélules : 558 868-2 (1995)</p> <p>PROGRAF® 5 mg / 50 gélules : 558 871-3 (1995)</p> <p>PROGRAF® 5 mg / 1 ml / 10 ampoules : 558 874-2 (1995)</p>

Tableau II : Tacrolimus - Renseignements physicochimiques

Dénomination Commune Internationale	Tacrolimus
Formule moléculaire brute	C ₄₄ H ₆₉ NO ₁₂ , H ₂ O
Formule développée	
Masse moléculaire relative	822,05
Point de fusion	127 - 129 °C
Caractères organoleptiques	Cristaux blancs ou poudre microcristalline
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> - Très soluble dans le méthanol, le chloroforme et l'acétone - Soluble dans l'éther et le polyéthylène glycol - Pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane - Assez soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol
Coefficient de partage	Octanol/eau > 1000

suite de la page 6

Les principaux effets observés avant le décès sont les suivants : hypersensibilité, salivation, tremblements, réduction spontanée de la mobilité.

■ Toxicité chronique

Dose minimale toxique (mg/kg/j)	Rat	Singe
Voie orale	1,5	10
Voie IV	0,1	0,5

L'apparition des effets toxiques est dose dépendante.

L'administration répétée de tacrolimus provoque des effets néphrotoxiques réversibles, ainsi qu'une atteinte pancréatique également réversible à l'arrêt du traitement. La toxicité hépatique semble faible.

■ Mutagénèse - cancérogénèse

Le tacrolimus ne montre pas d'effet mutagène chez le Rat.

Les études de cancérogénèse sont en cours (1 an chez le Rat, pour une dose de 1,25 mg/kg/j). Les résultats préliminaires ne semblent pas démontrer d'effet carcinogène du tacrolimus.

En clinique humaine, une lymphoprolifération a été observée.

■ Fonctions de reproduction

Le tacrolimus présente une toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement (embryo et fœtotoxicité chez le Rat pour une dose de 3,2 mg/kg/j).

PHARMACOLOGIE

Le tacrolimus est un nouvel immunosuppresseur appartenant à la famille des macrolides.

Il inhibe l'activation lymphocytaire. Par son interaction avec une immunophiline cytoplasmique spécifique, la FK Binding Protein, le tacrolimus influence des signaux intracellulaires calcium-dépendants qui régulent l'expression des gènes codant pour diverses cytokines. La ciclosporine A possède un mécanisme d'action voisin, en se liant spécifiquement à une autre immunophiline, la cyclophiline.

Comme la ciclosporine, le tacrolimus présente d'importantes variations inter- et intra-individuelles concernant ses paramètres pharmacocinétiques, ce qui impose un suivi régulier des concentrations sanguines. La conséquence essentielle est la difficulté d'obtenir un protocole d'administration optimal du produit.

■ Propriétés pharmacodynamiques

1. Action immunosuppressive

Le tacrolimus est un agent immunosuppresseur (50).

Il inhibe la synthèse de lymphokines (en particulier des interleukines 2 et 3 et de l'interféron γ) ainsi que l'expression du récepteur à l'interleukine 2, ce qui supprime l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques responsables du rejet de greffe.

Il bloque également la prolifération des lymphocytes B dépendants des lymphocytes T-auxiliaires (32, 40).

2. Autres propriétés

2.1. Activité anti-inflammatoire (40)

Le tacrolimus inhibe la synthèse des prostaglandines D2 et du leucotriène C4.

2.2. Effet stimulateur direct sur les cellules hématopoïétiques progénitrices

2.3. Stimulation de la régénération hépatique après hépatectomie partielle chez le Rat

2.4. Effet protecteur vis à vis des phénomènes d'ischémie et reperfusion pour le foie et le rein par diminution de la production de Tumor Necrosis Factor

2.5. Effets rénaux

Le tacrolimus provoque :

- une constriction glomérulaire *in vitro* (diminution du flux glomérulaire),
- une réduction du flux sanguin rénal cortical,
- une élévation des résistances rénales vasculaires

■ Mécanisme d'action

Le tacrolimus possède un mécanisme d'action voisin de celui de la ciclosporine A (schéma page suivante) et fait intervenir une immunophiline, le complexe calcineurine et un facteur nucléaire spécifique de la transcription.

1. Les immunophilines

Les immunophilines - peptidyl-prolyl cis-trans isomérases - sont des protéines cytosoliques. Elles sont responsables notamment du "pliage" des protéines et des peptides, et ont un rôle important dans la transmission d'information pour toutes les cellules eucaryotes.

Le tacrolimus, de même que la ciclosporine A, fait partie de la famille d'immunosuppresseurs appelés "ligands des immunophilines".

Dans un premier temps, le tacrolimus va se lier à une immunophiline spécifique, la FKBP ou FK Binding Protein. La ciclosporine A se lie à une autre immunophiline, la cyclophiline (5, 15, 32, 57).

Le complexe FKBP-tacrolimus interfère avec des voies d'information intracellulaires conduisant à l'activation des lymphocytes T. La cible de ce complexe est une phosphatase appelée calcineurine.

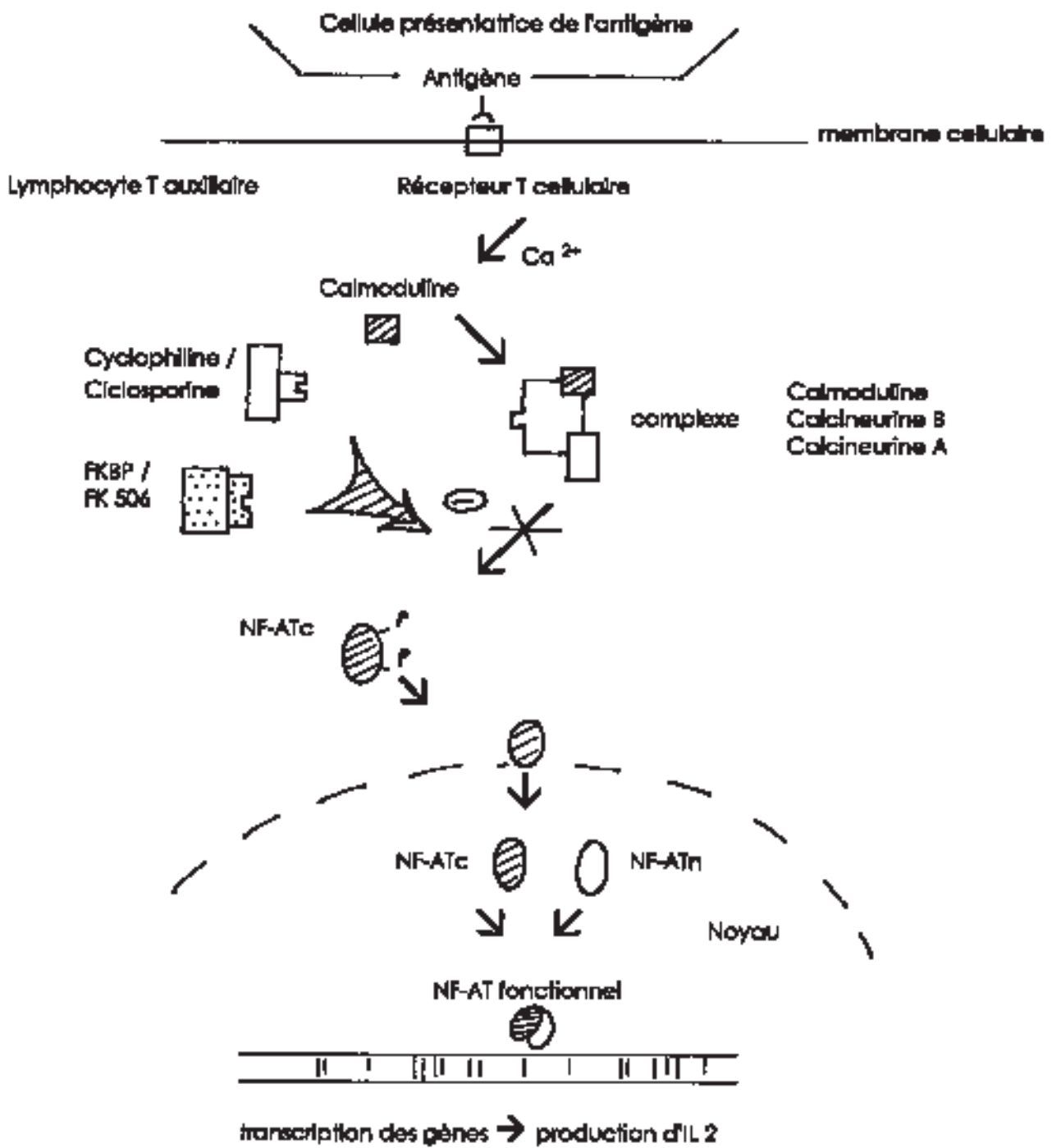
2 Complexe calcineurine

La calcineurine est une enzyme clé dans la cascade d'événements suivant l'activation des récepteurs cellulaires T. C'est une phosphatase calcium et calmoduline dépendante (composée de 2 sous-unités A et B) qui catalyse la déphosphorylation de la sérine et de la thréonine. Elle est un élément essentiel dans la transmission des informations, de la membrane cellulaire vers le noyau, visant à stimuler la synthèse d'interleukine 2.

L'activité immunosuppressive du tacrolimus est liée à la fixation spécifique et compétitive du complexe tacrolimus-FKBP à la calcineurine.

Le complexe tacrolimus-FKBP va interagir avec la calcineurine et entraîner l'inhibition de son activité phosphatase.

La modification de l'activité enzymatique de la calcineurine aura des répercussions sur une protéine cytosolique appelée facteur nucléaire spécifique de la transcription.



FKBP : FK binding protein
 FK 506 : tacrolimus

Schéma 1 : comparaison des mécanismes d'action du tacrolimus (FK 506) et de la ciclosporine (29)

— 3. Facteur nucléaire spécifique de la transcription —

L'inhibition de l'activité phosphatase de la calcineurine par le complexe tacrolimus-FKBP a pour conséquence le blocage de l'activation du facteur nucléaire de transcription nécessaire à l'expression du gène codant pour l'interleukine 2, une protéine appelée "facteur nucléaire des cellules T activées" (NF-AT).

Cette protéine est constituée de 2 sous-unités :

- une unité cytoplasmique appelée NF-ATc,
- et une unité située dans le noyau appelée NF-ATn.

La NF-AT semble responsable de l'expression du gène codant pour l'interleukine 2, après activation des récepteurs cellulaires T (57).

L'inhibition de l'activité phosphatase de la calcineurine par le complexe tacrolimus-FKBP est responsable du blocage du passage - calcium dépendant - du NF-ATc cytoplasmique du cytoplasme vers le noyau (32, 40) et de sa combinaison avec le facteur NF-ATn conduisant à l'assemblage d'une protéine NF-AT fonctionnelle (32, 57).

Le NF-ATc est l'ultime messenger de la cascade d'événements se produisant à la surface des cellules T vers le noyau (57).

En conclusion, le tacrolimus inhibe :

- la synthèse des lymphokines (IL2, IL3 et interféron γ),
- la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques responsables du rejet de greffe (stimulés par des antigènes),
- la prolifération des lymphocytes B (32, 40),
- l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 principalement sur les lymphocytes T cytotoxiques.

■ Propriétés pharmacocinétiques

La cinétique du tacrolimus est proche de celle de la ciclosporine A : molécules lipophiles*, à faible biodisponibilité, métabolisées principalement par le foie (61), présentant une très grande variabilité inter- et intra-individuelle.

1. Absorption

La biodisponibilité orale du tacrolimus est faible (environ 20 % chez le transplanté rénal ou hépatique et légèrement plus faible chez le sujet sain) et très variable en raison de sa médiocre liposolubilité. Son absorption se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle est rapide, mais incomplète et très variable (14, 51).

Un effet de premier passage intestinal est observé mais son intensité n'est pas connu.

* une nouvelle formulation de ciclosporine sous forme de micro-émulsion (NEORAL®) a été mise au point afin d'améliorer son absorption et sa cinétique (13, 23).

Le Cmax est d'environ 20 ng/ml pour une dose de 0,1 mg/kg. Le Tmax est très variable (0,6 à 7 heures). La faible solubilité en milieu aqueux et des modifications de la motilité intestinale (chez des patients transplantés) peuvent expliquer ces variations (62).

De nombreux facteurs interfèrent sur sa biodisponibilité ; ainsi, la prise d'aliments (notamment un repas riche en graisses) diminue l'absorption d'environ 25 % : il doit donc être administré 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas. La cinétique reste linéaire pour des posologies variant de 0,1 à 0,2 mg/kg. La bile ne modifie pas son absorption.

Il n'a pas été décrit de cycle entéro-hépatique.

2. Distribution

Par voie intraveineuse, la cinétique du tacrolimus chez le volontaire sain peut être décrite par un modèle bicompartimental. À la phase de distribution rapide succède une phase d'élimination plus lente. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (16,9 l/kg) témoigne d'une large diffusion du tacrolimus (62, 65).

Le tacrolimus est fortement fixé aux protéines plasmatiques (98,8 %). Il est principalement lié à l' α glycoprotéine acide et à l'albumine. Ses concentrations intra-érythrocytaires sont significativement plus importantes (environ 20 fois) que les concentrations plasmatiques, ce qui explique son faible volume de distribution à l'équilibre mesuré à partir des concentrations sanguines (0,63 l/kg).

Chez le transplanté hépatique l'hypoprotidémie postopératoire peut entraîner une augmentation de la fraction libre plasmatique.

L'état d'équilibre est atteint après 2 à 3 jours d'administration orale de 0,15 mg/kg, 2 fois par jour (40).

3. Métabolisme (62)

Le tacrolimus subit un très important métabolisme, essentiellement hépatique (plus de 98 % de la dose), par l'intermédiaire du système enzymatique cytochrome P-450 3A (déméthylation et hydroxylation).

Chez l'homme, cinq métabolites ont été identifiés. Leur activité *in vivo* n'est pas connue. Ils sont excrétés par la bile ou les fèces (60 % de la dose absorbée).

Le principal métabolite est le 13 - déméthyl tacrolimus.

4. Excrétion (59)

Le tacrolimus est éliminé essentiellement par voie biliaire sous forme de métabolites hydroxylés. Moins de 1% de la dose de tacrolimus (administré par voie orale ou intraveineuse) est éliminé sous forme inchangée dans l'urine.

La clairance corporelle totale présente une forte variabilité inter-individuelle. Elle est en moyenne de 30 ml/min/kg.

Chez l'enfant, la clairance hépatique est plus élevée ce qui amène à augmenter la posologie par rapport à l'adulte.

La demi-vie d'élimination présente une grande variabilité avec une demi-vie moyenne établie à 17,6 heures. Elle est augmentée en présence d'une altération hépatique. Elle est également plus courte en période post-opératoire.

Le tacrolimus n'est pas dialysable.

5. Relation concentration-activité

Il n'a pas été établi de relation entre dose et activité, ni de concentration minimale efficace pour le tacrolimus.

Toutefois, pour assurer une bonne tolérance, les concentrations résiduelles sanguines doivent être surveillées et maintenues au dessous de 15 ng/ml.

6. Comparaison tacrolimus - ciclosporine

L'absorption du tacrolimus, à la différence de la ciclosporine A, n'est pas modifiée par la bile. Il ne subit pas de cycle entérohépatique : ceci permet de l'utiliser par voie orale dès la fin de l'intervention. Sa biodisponibilité semble meilleure que celle de la ciclosporine. Comme la ciclosporine A, le tacrolimus présente une grande variabilité inter- et intra-individuelle de ses paramètres pharmacocinétiques, ce qui impose un suivi régulier des concentrations sanguines.

La conséquence essentielle est la difficulté d'obtenir un protocole d'administration optimal du produit (posologie, mesure régulière des concentrations sanguines) (cf Tableau III).

Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques comparés du tacrolimus et de la ciclosporine (après administration orale)

	Tacrolimus 0,1 mg/kg (Réf)	Ciclosporine 5 mg/kg (Réf)
C max (µg/l) sang	1,5 à 20 (62)	881± 120 (13)
t max (h)	0,5 à 6 (62)	1 à 6 (13)
Biodisponibilité(%)	25 (64)	30 (13)
Vd (l/kg) sang	0,5 à 1,4 (62)	1,3 à 4,7 (13)
t _{1/2} (h)	4 à 40 (64) (moyenne = 15)	5 (15)
Cl totale (l/h/kg) sang	0,03 à 0,09 (62)	0,12 à 0,78 (15)
Cl totale (l/h/kg) plasma	0,42 à 6,18 (62)	0,47 (53)

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES : LE REJET DE GREFFE D'ORGANES

Schématiquement, le rejet aigu est une réaction immunologique cellulaire entraînant une activation des lymphocytes, la production de nombreux médiateurs et une attaque du greffon qui conduit à l'arrêt de sa fonction. L'arrêt du traitement immunosuppresseur et la stimulation du système immunitaire par des infections virales ou bactériennes, par exemple sont des facteurs favorisant.

Le rejet chronique est la destruction lente et progressive du greffon, selon des mécanismes immunologiques qu'il convient de différencier d'autres mécanismes pathologiques.

■ Cas des transplantations hépatiques

1. Rejet aigu

Le rejet aigu d'une greffe hépatique est essentiellement cellulaire. Il se manifeste surtout au niveau portal.

Il est caractérisé :

- *cliniquement*, dans les formes graves et très rarement, par une insuffisance hépatocellulaire,
- *biologiquement*, par une augmentation des enzymes de la cholestase, les gammaglutamyl transpeptidases et la bilirubine, et dans les formes sévères, par une augmentation des enzymes de cytolysse, les transaminases,
- *histologiquement*, par une infiltration cellulaire principalement au niveau des espaces portes et coté selon les critères suivants :
 - infiltration inflammatoire portale (0 - 3),
 - infiltration inflammatoire des canaux biliaires interlobulaires (0 - 3),
 - infiltration inflammatoire des veines portes (0 - 3).

Sous traitement immunosuppresseur, il se produit le plus fréquemment dans les quinze jours suivant la greffe, mais peut aussi être observé à tout moment.

La part du rejet aigu dans la perte du greffon est peu importante, moins de 10 %.

2. Rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu est un rejet à médiation humorale, se produisant lors de transplantation incompatible. Il est caractérisé par une augmentation considérable des transaminases et un effondrement des facteurs de coagulation, ainsi que par la présence d'hémorragies diffuses.

Il survient dans un délai de 10 jours.

3. Rejet chronique

Le rejet chronique est défini comme le syndrome de disparition des canaux biliaires de l'espace porte.

Il est caractérisé par :

- *cliniquement*, un ictère, un prurit, une cholestase et souvent une nécrose centrolobulaire,
- *biologiquement*, une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine, une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation,
- *histologiquement*, une disparition des canaux biliaires de plus de la moitié des espaces portes, une endartérite à cellules spumeuses, très peu d'infiltrat et peu de fibrose.

Il n'y a pas de notion de délai pour la survenue d'un rejet chronique.

Son incidence varie de 5 à 10 % par an.

Remarques :

- En cas d'absence d'amélioration par un traitement par les corticoïdes, l'OKT3 ou le sérum antilymphocytaire, une biopsie hépatique est réalisée afin d'affirmer le diagnostic histologique de rejet corticorésistant réfractaire.
- La survie des greffons pour l'ensemble des transplantations hépatiques est de 65 % à cinq ans.

■ Cas des transplantations rénales

1. Rejet aigu

Le rejet aigu d'une greffe rénale est caractérisé par des signes *cliniques et biologiques* : élévation de la créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine, diminution de la diurèse, fièvre, hypertension, protéinurie.

Histologiquement, il se caractérise par une atteinte tubulaire interstitielle et une atteinte vasculaire.

Il survient après le quatrième jour et sa fréquence est maximale dans les deux ou trois premières semaines post-transplantation.

2. Rejet chronique

Le rejet chronique est caractérisé par des signes *cliniques et biologiques* comparables à ceux observés avec d'autres néphropathies chroniques se traduisant par une augmentation progressive de la créatininémie avec ou sans protéinurie et/ou hypertension artérielle (néphrotoxicité chronique de la ciclosporine, récurrence d'une maladie glomérulaire primitive sur le greffon...).

Histologiquement, il est caractérisé par une endartérite, des lésions tubulaires et une fibrose interstitielle.

Remarques :

- Le fait pour un patient d'avoir fait un ou plusieurs rejets aigus est un facteur favorisant de l'apparition d'un rejet chronique.
- La survie des greffons sur l'ensemble des transplantations rénales est de 60 % à cinq ans.
- En cas d'absence d'amélioration par un traitement par les corticoïdes, l'OKT3 ou le sérum antilymphocytaire, une biopsie rénale est réalisée afin d'affirmer le diagnostic histologique de rejet corticorésistant réfractaire.

■ Cas des transplantations cardiaques

Le rejet aigu d'un greffon cardiaque est cellulaire et parfois humoral.

Le rejet cellulaire se traduit par la présence de lymphocytes au sein du myocarde.

Fréquent (90 % des transplantés, en prenant les rejets de faible grade), il apparaît durant les premiers mois, mais aussi de façon tardive.

Le rejet chronique associe des processus immunologique mais aussi métabolique et infectieux. Il se traduit par une atteinte des artères coronaires du greffon.

ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques ont démontré l'activité du tacrolimus, en particulier dans le traitement curatif du rejet d'allogreffe, associé à des corticostéroïdes lors de transplantations de foie ou de rein (AMM).

Les études les plus démonstratives - notamment deux études multicentriques américaine et européenne - ont été réalisées dans la prévention du rejet de greffe.

Comparativement à la ciclosporine A, le tacrolimus a prouvé une efficacité égale ou supérieure en terme de survie du patient et du greffon lors des transplantations hépatiques.

Il entraîne un taux de survie comparable du patient et du greffon après transplantation rénale.

Le tacrolimus a démontré une activité dans les transplantations pancréas/rein, pulmonaire et cardiaque.

Des essais thérapeutiques sont en cours dans le traitement d'autres pathologies : réaction du greffon contre l'hôte, maladies auto immunes (psoriasis, uvéite), dermatite atopique, glomérulonéphrite sclérosante focale.

■ Méthodologie générale

1. Définition du type d'études

Sont rapportées dans les tableaux ci-après des études multicentriques ou unicentriques, randomisées, prospectives, parallèles comparant l'efficacité et la tolérance du tacrolimus et celles de la ciclosporine A. Elles sont généralement réalisées en ouvert. Sont également rapportées des études rétrospectives non randomisées.

2. Critères d'inclusion

2.1. Traitement du rejet aigu

- Rejet aigu réfractaire aux corticoïdes ou aux corticoïdes associés aux anticorps monoclonaux,
- Rejet aigu tardif (2 mois après transplantation),
- Rejet chronique débutant.

2.2. Traitement préventif du rejet

3. Critères de non-inclusion

Les sujets présentant l'une des pathologies suivantes ne sont pas retenus : SIDA, tumeur cancéreuse, artérite, transplantations antérieures ou transplantations multi-organes, grossesse.

4. Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation retenus lors des études portant sur l'utilisation du tacrolimus dans les transplantations d'organes sont :

- en traitement curatif : la réversibilité du rejet
- en traitement préventif : la non apparition de rejet aigu ou chronique,
- dans tous les cas :
 - . la survie du patient : délai entre la date de la transplantation et le décès du patient,
 - . la survie du greffon : délai entre la date de la transplantation et le rejet, ou la retransplantation, ou le décès du patient,
 - . l'apparition d'effets indésirables : complications rénales et neurologiques, notamment.

■ Résultats

L'efficacité et la tolérance du tacrolimus ont été étudiées chez plus de 3600 patients transplantés.

1. Transplantations hépatique, rénale et rein/pancréas

De nombreux essais ont été réalisés au cours des transplantations hépatique et rénale (cf tableaux IV et V) (22, 33, 54). Ils ont permis de démontrer l'activité du tacrolimus en particulier dans le traitement des rejets.

La toxicité du tacrolimus, notamment neurologique et rénale, apparaît non négligeable par rapport à la ciclosporine (18, 64).

Des transplantations pancréas/rein (55) ont été réalisées chez 10 patients. L'utilisation du tacrolimus a montré un intérêt, en particulier en ce qui concerne la faible toxicité pancréatique du tacrolimus.

2. Transplantation cardiaque

Jusqu'à aujourd'hui, seule l'efficacité du tacrolimus chez les transplantés cardiaques ayant présenté des rejets réfractaires sous ciclosporine A a été rapportée.

Une étude menée chez 67 transplantés cardiaques dans le traitement du rejet aigu après traitement par ciclosporine (1) a montré que la dose moyenne d'entretien nécessaire est de 0,12 mg/kg/j, associée à des corticoïdes. 41 % des patients n'ont pas présenté de phénomènes de rejet 3 mois après transplantation. Les études évaluant l'efficacité du tacrolimus en prévention du rejet aigu sont en cours.

Un essai multicentrique européen est actuellement en cours pour évaluer son efficacité et son incidence sur le rejet chronique comparativement à la ciclosporine.

3. Transplantation pulmonaire

Une étude (18) réalisée sur 133 patients traités soit par tacrolimus soit par ciclosporine, a montré que la survie à 1 an et à 2 ans est similaire dans les 2 groupes.

Le pourcentage de patients n'ayant pas présenté de phénomènes de rejet est de 14 % pour le tacrolimus et de 11,5 % pour la ciclosporine (non significatif).

Les patients traités par tacrolimus ont présenté moins de bronchiolites (21,7 % vs 38 % p = 0,025) ce qui est intéressant en terme de morbidité à long terme.

4. Autres pathologies

Des essais thérapeutiques ont été mis en place dans le traitement d'autres pathologies comme :

- la réaction du greffon contre l'hôte,
- les maladies auto immunes : psoriasis, uvéite (63),
- la dermatite atopique (26),
- la glomérulonéphrite sclérosante focale (63).

Les résultats préliminaires ont montré l'intérêt du tacrolimus dans le traitement de ces pathologies.

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation hépatique

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats									
<i>US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation - 1994 (58, 59, 60)</i>											
<p>Protocole Étude multicentrique, prospective, randomisée, ouverte Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 529 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : . IV : 0,5 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : . IV : 1-3 mg/kg/j . Orale : 5 mg/kg/j</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion Patients recevant une première transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet</p>	<p>Résultats 529 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient à 1 an</i> - Tacrolimus : 88 % - Ciclosporine : 88 % (NS)</p> <p><i>Survie du greffon à 1 an</i> - Tacrolimus : 82 % - Ciclosporine : 79 % (NS)</p> <p><i>Incidence du rejet (%)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Aigu</th> <th>Aigu réfractaire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>68</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine</td> <td>76</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>(p < 0,002) (p < 0,001)</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Néphrotoxicité ayant entraîné l'arrêt de l'étude : 5,3 % - Neurotoxicité ayant entraîné l'arrêt de l'étude : 4,6 % - Hirsutisme : 7 % vs 31 % (p < 0,001)</p>		Aigu	Aigu réfractaire	Tacrolimus	68	3	Ciclosporine	76	15
	Aigu	Aigu réfractaire									
Tacrolimus	68	3									
Ciclosporine	76	15									
<i>The superior immunosuppressant according to diagnosis : FK 506 or cyclosporine A - 1995 (36, 37)</i>											
<p>Protocole Étude randomisée Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 121 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : dose non précisée - Ciclosporine : NR</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion - Survie du patient - Survie du greffon - Rejet aigu</p> <p>Évaluation Patients recevant une première transplantation</p>	<p>Résultats 121 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient à 1 an</i> - Tacrolimus : 90,2 % - Ciclosporine : 96,7 % (NS)</p> <p><i>Survie du greffon à 1 an</i> - Tacrolimus : NR - Ciclosporine : NR</p> <p><i>Incidence du rejet</i></p> <p><i>Incidence du rejet aigu</i> - Tacrolimus : 31,2 % (NS) - Ciclosporine : 26,7 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Neurotoxicité : 21,3 % - Insuffisance rénale : 29,5 %</p>									

NR : Non renseigné

NS : différence non significative

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation hépatique (suite 1)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats
<i>FK 506 (Tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation - 1995 (29)</i>		
<p>Protocole Étude multicentrique, prospective, randomisée, ouverte Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 51 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus initial : . IV : 0,1 mg/kg/j . Orale : 0,15 mg/kg/j - Ciclosporine : NR</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion Patients recevant une première transplantation ABO compatible</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 49 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient à 1 an</i> - Tacrolimus : 80 % - Ciclosporine : 81 % (NS)</p> <p><i>Survie du greffon à 1 an</i> - Tacrolimus : 70 % - Ciclosporine : 71 % (NS)</p> <p><i>Incidence du rejet aigu</i> - Tacrolimus : 52 % - Ciclosporine : 79 % (p < 0,118)</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Néphrotoxicité - Neurotoxicité</p>
<i>FK 506 as treatment of late acute rejection in liver transplant patients - 1995 (45)</i>		
<p>Protocole Étude ouverte Traitement de rejet aigu résistant à l'association ciclosporine + azathioprine + corticoïdes, par l'association tacrolimus + corticoïdes 64 patients</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus initial : Orale : 0,0375 mg/kg/j</p>	<p>Inclusion Rejet aigu résistant à la thérapeutique immunodépressive habituelle</p> <p>Évaluation Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 51 patients évalués*</p> <p><i>Survie du patient</i> : NR</p> <p><i>Survie du greffon</i> : NR</p> <p><i>Incidence du rejet aigu</i> : rejet traité avec succès : 74,5 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Diabète - Insuffisance rénale : créatinine > 140 µmol/l</p>

NR : Non renseigné

NS : Différence non significative

* Sorties d'étude : rejet chronique, hyperuricémie

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation hépatique (suite 2)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats																							
<i>One thousand consecutive primary orthotopic liver transplants under FK 506 Survival and Adverse Events - 1995 (16)</i>																									
<p>Protocole Étude ouverte, rétrospective, Tacrolimus + prednisolone 1000 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus initial: . IV : 0,05 mg/kg/j . Orale : 0,2 mg/kg/j - Prednisolone : NR</p> <p>Durée : 4 ans</p>	<p>Inclusion Patients recevant une première transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon</p>	<p>Résultats 1000 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient (%)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>4 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>83,1</td> <td>73,4</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Survie du greffon (%)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>4 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>72,2</td> <td>64,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tolérance du tacrolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperkaliémie : 44,6 % - Neurotoxicité : 7 % - Effets métaboliques : 14,4 % 		1 an	4 ans	Tacrolimus	83,1	73,4		1 an	4 ans	Tacrolimus	72,2	64,1											
	1 an	4 ans																							
Tacrolimus	83,1	73,4																							
	1 an	4 ans																							
Tacrolimus	72,2	64,1																							
<i>European FK 506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection - 1994 (8)</i>																									
<p>Protocole Etude multicentrique, prospective, randomisée, ouverte Tacrolimus + corticoïdes vs cyclosporine + corticoïdes 545 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Cyclosporine : . IV : 1-6 mg/kg/j . Orale : 8-15 mg/kg/j</p> <p>Durée : 2 ans</p>	<p>Inclusion Patients recevant une première transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet</p>	<p>Résultats 529 patients évalués*</p> <p><i>Survie du patient à 1 an (%)</i></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>82,9</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine</td> <td>77,5 (NS)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Survie du greffon à 1 an (%)</i></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>77,5</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine</td> <td>72,6 (NS)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Incidence du rejet (%)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Aigu</th> <th>Chronique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>40,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine</td> <td>49,8</td> <td>5,3</td> </tr> <tr> <td>Tacrolimus</td> <td>40,5</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(p = 0,04)</td> <td>(p = 0,032)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tolérance du tacrolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale anormale : 35,6 % - Hyperglycémie : 32,6 % - Tremblements : 44,3 % 	Tacrolimus	82,9	Ciclosporine	77,5 (NS)	Tacrolimus	77,5	Ciclosporine	72,6 (NS)		Aigu	Chronique	Tacrolimus	40,5	1,5	Ciclosporine	49,8	5,3	Tacrolimus	40,5	1,5		(p = 0,04)	(p = 0,032)
Tacrolimus	82,9																								
Ciclosporine	77,5 (NS)																								
Tacrolimus	77,5																								
Ciclosporine	72,6 (NS)																								
	Aigu	Chronique																							
Tacrolimus	40,5	1,5																							
Ciclosporine	49,8	5,3																							
Tacrolimus	40,5	1,5																							
	(p = 0,04)	(p = 0,032)																							

NR : Non renseigné

NS : Différence non significative

* Sorties d'étude : n'ont pas reçu de traitement

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation hépatique (suite 3)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats																																													
OKT3 vs FK 506 rescue management of acute steroid resistant and chronic rejection - 1995 (43)																																															
<p>Protocole Étude rétrospective comparant le traitement du rejet par le tacrolimus, l'OKT3, ou l'OKT3 suivi de tacrolimus 458 patients</p> <p>Schéma posologique . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : NR</p> <p>Durée : 3 ans</p>	<p>Inclusion Rejet corticorésistant ou rejet chronique après traitement préventif par la ciclosporine ou le tacrolimus</p> <p>Évaluation - Survie du greffon - Incidence du rejet - retransplantation</p>	<p>Résultats 458 patients évalués</p> <p>Rejet aigu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grpe FK506 (n = 15) OKT3</th> <th colspan="2">Grpe ciclosporine (n = 54)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>OKT3</th> <th>OKT3 + FK506</th> <th>FK506</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guérison complète</td> <td>80 %</td> <td>61,1 %</td> <td>75 %</td> <td>82,1 %</td> </tr> <tr> <td>Rejet chronique avec conservation du greffon</td> <td>NR</td> <td>11,1 %</td> <td>NR</td> <td>3,5 %</td> </tr> <tr> <td>Retransplantation</td> <td>6,7 %</td> <td>22,2 %</td> <td>12,5 %</td> <td>6,9 %</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>13,3 %</td> <td>5,6 %</td> <td>12,5 %</td> <td>6,9 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rejet chronique sous ciclosporine</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OKT3 (n = 2)</th> <th>OKT3 + FK506 (n = 6)</th> <th>FK506 (n = 6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Conservation du greffon</td> <td>100 %</td> <td>16,7 %</td> <td>83,3 %</td> </tr> <tr> <td>Retransplantation</td> <td>NR</td> <td>33,3 %</td> <td>16,6 %</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>NR</td> <td>50 %</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tolérance du tacrolimus : NR</p>		Grpe FK506 (n = 15) OKT3	Grpe ciclosporine (n = 54)				OKT3	OKT3 + FK506	FK506	Guérison complète	80 %	61,1 %	75 %	82,1 %	Rejet chronique avec conservation du greffon	NR	11,1 %	NR	3,5 %	Retransplantation	6,7 %	22,2 %	12,5 %	6,9 %	Décès	13,3 %	5,6 %	12,5 %	6,9 %		OKT3 (n = 2)	OKT3 + FK506 (n = 6)	FK506 (n = 6)	Conservation du greffon	100 %	16,7 %	83,3 %	Retransplantation	NR	33,3 %	16,6 %	Décès	NR	50 %	NR
	Grpe FK506 (n = 15) OKT3	Grpe ciclosporine (n = 54)																																													
		OKT3	OKT3 + FK506	FK506																																											
Guérison complète	80 %	61,1 %	75 %	82,1 %																																											
Rejet chronique avec conservation du greffon	NR	11,1 %	NR	3,5 %																																											
Retransplantation	6,7 %	22,2 %	12,5 %	6,9 %																																											
Décès	13,3 %	5,6 %	12,5 %	6,9 %																																											
	OKT3 (n = 2)	OKT3 + FK506 (n = 6)	FK506 (n = 6)																																												
Conservation du greffon	100 %	16,7 %	83,3 %																																												
Retransplantation	NR	33,3 %	16,6 %																																												
Décès	NR	50 %	NR																																												

NR : Non renseigné

NS : différence non significative

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation rénale

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats
<i>FK 506 Longterm study in kidney transplantation - 1995 (63)</i>		
<p>Protocole Étude ouverte, Tacrolimus + corticoïdes 106 patients</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus : Orale : 0,3 mg/kg/j</p> <p>Durée : 3 ans</p>	<p>Évaluation Transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 104 patients évalués*</p> <p><i>Survie du patient à 3 ans : 95,6 %</i></p> <p><i>Survie du greffon à 3 ans : 87,6 %</i></p> <p><i>Incidence du rejet aigu : 67,3 %</i></p> <p>Tolérance du tacrolimus - Infections : 26 % - Neurotoxicité : 35 % - Hyperglycémie : 37,5 %</p>
<i>Use of FK 506 in Kidney Transplantation - 1993 (34)</i>		
<p>Protocole Étude ouverte, <i>1) phase IIa</i> Tacrolimus + prednisolone 6 patients</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j</p> <p>Durée : 12 semaines</p> <p><i>2) phase IIb</i> Tacrolimus + prednisolone 8 patients évaluables 8 patients évalués</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus : . IV : 0,1 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j</p> <p>Durée : 20 semaines</p>	<p>Inclusion Transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 6 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient</i> - phase IIa à 1 an : NR - phase IIb à 1 an : NR</p> <p><i>Survie du greffon</i> - phase IIa à 1 an : NR - phase IIb à 1 an : NR</p> <p><i>Incidence du rejet aigu (%)</i> - phase IIa : 66,6 - phase IIb : 62,5</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Hyperglycémie - Hyperuricémie - Neurotoxicité</p>

NR : Non renseigné

* Sorties d'étude : non respect du protocole de traitement

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation rénale (suite 1)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats															
<i>Japanese multicenter studies of FK 506 in renal transplantation - 1995 (38)</i>																	
<p>Protocole Étude multicentrique, ouverte, Phase IIa: n = 35 Phase IIb tardive : n = 70 Tacrolimus + prednisolone</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion Transplantation*</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Rejet aigu - Néphrotoxicité</p>	<p>Résultats</p> <p><i>Survie du patient à 1 an :</i> - Phase IIa : NR - Phase IIb : 96 %</p> <p><i>Survie du greffon à 1 an :</i> - Phase IIa : NR - Phase IIb : 94 %</p> <p><i>Incidence du rejet aigu :</i> - Phase IIa : 45,7 % - Phase IIb : 36,2 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Phase IIa</th> <th>Phase IIb</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- Appareil cardio-vasculaire :</td> <td>27,8 %</td> <td>18,6 %</td> </tr> <tr> <td>- Neurotoxicité :</td> <td>41,7 %</td> <td>20 %</td> </tr> <tr> <td>- Néphrotoxicité :</td> <td>44,4 %</td> <td>27,1 %</td> </tr> <tr> <td>- Hyperglycémie :</td> <td>25 %</td> <td>31,4 %</td> </tr> </tbody> </table>		Phase IIa	Phase IIb	- Appareil cardio-vasculaire :	27,8 %	18,6 %	- Neurotoxicité :	41,7 %	20 %	- Néphrotoxicité :	44,4 %	27,1 %	- Hyperglycémie :	25 %	31,4 %
	Phase IIa	Phase IIb															
- Appareil cardio-vasculaire :	27,8 %	18,6 %															
- Neurotoxicité :	41,7 %	20 %															
- Néphrotoxicité :	44,4 %	27,1 %															
- Hyperglycémie :	25 %	31,4 %															
<i>Phase III study of FK 506 in kidney transplantation - 1995 (39)</i>																	
<p>Suite de l'étude précédente</p> <p>Protocole Étude ouverte, phase III comparative Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 164 patients**</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : . Orale : 7,4 mg/kg/j-7j . puis orale : 4 mg/kg/j</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion Transplantation*</p> <p>Évaluation Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 164 patients évalués</p> <p><i>Incidence du rejet aigu</i> - Tacrolimus : 42,9 % NS - Ciclosporine : 53,7 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Appareil cardio-vasculaire : 14,5 % - Troubles gastro-intestinaux : 19,2 % - Néphrotoxicité : 20,5 % - Hyperglycémie : 21,7 %</p>															

* rein de donneur vivant ou de cadavre

** les patients du groupe tacrolimus ont été appariés à partir d'une cohorte historique de patients traités par la ciclosporine

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation rénale (suite 2)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats
<i>FK 506 versus cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. European pilot study : six week results - 1995 (48)</i>		
<p>Protocole Étude ouverte, randomisée Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes + azathioprine 31 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : NR</p> <p>Durée : 6 semaines</p>	<p>Incidence Patients recevant une première transplantation</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu - Corticorésistance</p>	<p>Résultats 31 patients évalués</p> <p><i>Survie du patient à 6 semaines</i> - Tacrolimus : 100 % - Ciclosporine : 100 %</p> <p><i>Survie du greffon à 6 semaines</i> - Tacrolimus : 100 % - Ciclosporine : 99,9 %</p> <p><i>Incidence du rejet aigu</i> - Tacrolimus : 19,4 % - Ciclosporine : 31,3 %</p> <p><i>Corticorésistance</i> - Tacrolimus : 3,2 % - Ciclosporine : 6,3 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Hyperglycémie : 9,7 % - Hypertension : 48,8 % - Infections : 51,6 % - Neurotoxicité : 54,8 %</p>
<i>Phase II FK 506 Multicenter concentration control study : one year follow-up - 1995 (25)</i>		
<p>Protocole Étude multicentrique, prospective, phase II randomisée, ouverte Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 120 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : NR</p> <p>Durée : 1 an</p>	<p>Inclusion Transplantation</p> <p>Évaluation Tolérance</p>	<p>Résultats pas de résultats d'efficacité</p> <p>Tolérance du tacrolimus - Tremblements : 41,3 % - Insomnie : 25 % - Paresthésie : 23,9 %</p>

NR : Non rapporté

Tableau IV : Tacrolimus - Études cliniques en transplantation rénale (suite 3)

Méthodologie	Inclusion/Évaluation	Résultats																		
<i>A prospective, randomized trial of FK 506 / Prednisone vs FK 506 / Azathioprine / Prednisone in renal transplant patients - 1995 (52, 53)</i>																				
<p>Protocole Étude prospective, randomisée Tacrolimus + prednisone (a) vs tacrolimus + prednisone + azathioprine (b) 395 patients</p> <p>Schéma posologique Tacrolimus : . IV : 0,15 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j</p> <p>Durée : 2 ans</p>	<p>Inclusion Transplantation chez l'adulte*</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 204 patients évalués</p> <p>Survie du patient (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>2 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(a)</td> <td>97</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>(b)</td> <td>94</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p>Survie du greffon</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>2 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(a)</td> <td>90</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>(b)</td> <td>88</td> <td>79</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence du rejet aigu - (a) : 54 % - (b) : 44 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - CMV : 14 % - Diabète : 16 %</p>		1 an	2 ans	(a)	97	95	(b)	94	90		1 an	2 ans	(a)	90	86	(b)	88	79
	1 an	2 ans																		
(a)	97	95																		
(b)	94	90																		
	1 an	2 ans																		
(a)	90	86																		
(b)	88	79																		
<i>Pediatric Kidney Transplantation at the University of Pittsburgh - 1994 (46)</i>																				
<p>Protocole Étude non rétrospective, Tacrolimus + corticoïdes vs ciclosporine + corticoïdes 62 patients</p> <p>Schéma posologique - Tacrolimus : . IV : 0,1 mg/kg/j-3j . Orale : 0,3 mg/kg/j - Ciclosporine : 5 mg/kg/j</p> <p>Durée : 4 ans</p>	<p>Évaluation Transplantation chez l'enfant : rein de cadavre ou de donneur vivant</p> <p>Évaluation - Survie du patient - Survie du greffon - Incidence du rejet aigu</p>	<p>Résultats 62 patients évalués</p> <p>Survie du patient (%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>4 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rein de cadavre</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>rein donneur vivant</td> <td>100</td> <td>97</td> </tr> </tbody> </table> <p>Survie du greffon (%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an</th> <th>3 ans ou plus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tacrolimus :</td> <td>96</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporine :</td> <td>100</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table> <p>Incidence du rejet aigu - Tacrolimus : 53 % - Ciclosporine : 39 %</p> <p>Tolérance du tacrolimus - CMV - Syndrome lymphoprolifératif</p>		1 an	4 ans	Rein de cadavre	100	100	rein donneur vivant	100	97		1 an	3 ans ou plus	Tacrolimus :	96	89	Ciclosporine :	100	85
	1 an	4 ans																		
Rein de cadavre	100	100																		
rein donneur vivant	100	97																		
	1 an	3 ans ou plus																		
Tacrolimus :	96	89																		
Ciclosporine :	100	85																		

NR : Non renseigné

NS : Différence non significative

* 30 % de retransplantation

RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES

L'indication AMM actuelle du tacrolimus est le traitement du rejet rebelle corticorésistant après transplantation d'organes. Dans certains pays européens et aux Etats-Unis, il est aussi indiqué en prévention du rejet de greffe. Une demande d'extension d'AMM en prévention est actuellement à l'étude en France.

Effets indésirables et interactions médicamenteuses sont semblables à ceux de la ciclosporine. Néphrotoxicité, infections, troubles neurologiques, hyperglycémie ont été rapportés. Ces effets ne sont pas négligeables en terme de fréquence et de gravité.

La voie intraveineuse ne sera utilisée que dans l'impossibilité absolue d'utiliser la voie orale. Les posologies par voie intraveineuse sont de 0,01 à 0,05 mg/kg/j en cas de transplantation hépatique et de 0,05 mg/kg/j en cas de transplantation rénale et cardiaque.

Il s'agit de posologies initiales, à ajuster en fonction des concentrations sanguines de tacrolimus.

L'administration orale prendra le relais de l'administration intraveineuse dès que possible en fonction des conditions individuelles. Le tacrolimus est une molécule à index thérapeutique étroit. Le suivi des concentrations sanguines, l'état clinique et la tolérance permettent une adaptation optimale des posologies.

■ Indication

Les indications du tacrolimus sont différentes d'un pays à l'autre. En France, l'indication retenue à l'AMM est le traitement du rejet rebelle corticorésistant après transplantation d'organes.

■ Posologies - Mode d'administration

Il existe une très grande variabilité inter et intra-individuelle en ce qui concerne l'absorption du tacrolimus. Le suivi des concentrations sanguines de tacrolimus permet d'évaluer l'efficacité du produit.

La surveillance de l'état clinique du patient et de la tolérance du traitement par le tacrolimus permet une adaptation optimale des posologies de tacrolimus (40).

1. Traitement du rejet de greffe corticorésistant (AMM)

Le tacrolimus est donné par voie orale. La voie injectable doit être réservé aux patients ne pouvant prendre le médicament par voie orale, dès la fin de l'intervention (6 heures après minimum).

Les patients recevant une perfusion doivent être étroitement surveillés (oxygène et épinéphrine doivent être à proximité). Si l'administration est intraveineuse au début du traitement, le relais par voie orale doit être réalisé dès que possible (en moyenne 1 à 3 jours après transplantation). Les posologies sont les suivantes :

- dose initiale IV : 0,01 à 0,05 mg/kg/j en perfusion intraveineuse continue sur 24 heures,
- dose par voie orale : 0,1 à 0,3 mg/kg/j

Au cours des premiers jours suivant la transplantation, une adaptation de posologie est nécessaire, afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques (entre 5 et 15 ng/ml).

Chez l'enfant, la posologie moyenne est de 0,2 mg/kg/j (dans la pratique, en transplantation hépatique, les équipes commencent à 0,15 mg/kg/j).

Lors du relais de la ciclosporine par le tacrolimus, la première dose de tacrolimus doit être administrée au moins à 24 heures après la dernière dose de ciclosporine orale ou 12 heures après arrêt de la perfusion intraveineuse de ciclosporine.

2. Prévention du rejet de greffe (hors AMM)

Dans le cas de l'utilisation en immunodépression primaire (immédiatement après la transplantation), l'utilisation du tacrolimus est également recommandée par voie orale, la voie IV devant être évitée autant que possible.

3. Cas particuliers : adaptation des posologies

Une adaptation de la posologie du tacrolimus est nécessaire chez les :

- insuffisants hépatiques : une réduction des doses doit être envisagée,
- insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est nécessaire sous réserve d'un suivi de la fonction rénale (créatinine, diurèse...) en raison de la néphrotoxicité du produit, et de la kaliémie,
- patients âgés : pas de modifications observées,
- jeunes enfants : les doses sont souvent plus importantes que chez l'adulte.

Il faut également tenir compte de possibles interactions avec des médicaments associés, pouvant nécessiter une adaptation posologique.

Chez les patients dialysés, un ajustement des doses n'est pas nécessaire.

4. Modalités de prises

3.1. Gélule

Il est recommandé d'administrer la dose journalière en 2 prises séparées de 12 heures.

Les gélules doivent être absorbées avec de l'eau, au moins 1 heure avant ou 2 à 3 heures après les repas pour améliorer l'absorption du tacrolimus.

En cas de troubles de la déglutition, les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à un peu d'eau froide, puis administré par sonde gastrique intranasale.

3.2. Solution injectable

La solution injectable de tacrolimus est incompatible avec le polychlorure de vinyle.

La solution ne doit pas être utilisée pure. Les ampoules doivent être diluées dans une solution de glucose 5 % ou de chlorure de sodium 0,9 %, dans des flacons de verre ou des poches en polyéthylène.

Les concentrations de la solution injectable doivent être comprises entre 0,004 mg/ml et 0,1 mg/ml.

■ Suivi thérapeutique (40, 62)

Le tacrolimus est un médicament à index thérapeutique étroit : concentration sanguine thérapeutique : 5 à 15 ng/ml.

La mesure des concentrations sanguines de tacrolimus permet de (3) :

- réduire l'incidence et la sévérité de la néphrotoxicité et de la neurotoxicité liées au tacrolimus,
- éviter l'apparition de phénomènes de rejet.

La principale méthode de dosage est une méthode immuno-enzymatique microparticulaire (ELISA ou MEIA selon le fabricant). Elle se fait sur sang total (l'échantillon doit être prélevé sur EDTA et se conserve 1 semaine à température ambiante et plus de 6 mois à - 20°C).

Comme la cinétique du tacrolimus est variable, des doses différentes peuvent être nécessaires pour maintenir des concentrations efficaces du point de vue clinique.

Les posologies sont ajustées pour chaque patient en fonction de (62) :

- l'état clinique (rejet d'organe ou toxicité du tacrolimus),

- et/ou la fonction hépatique (diminution de la dose en cas d'altération hépatique),

- et/ou la néphrotoxicité,

- les concentrations sanguines du tacrolimus (< 5 ng/ml : augmentation de la posologie ; > 15 ng/ml : diminution de la posologie).

Le suivi thérapeutique débute lorsque l'état d'équilibre est atteint, généralement à J2 ou J3 (62).

Ensuite, les dosages sont réalisés 3 à 4 fois par semaine, les premières semaines, puis selon une fréquence plus faible au bout de quelques mois.

La concentration minimale efficace n'est pas à ce jour définie. Ainsi, des patients avec un taux non détectable avec la méthode MEIA (< 5 ng/ml) présentent des fonctions hépatiques et rénales tout à fait normales et ne semblent pas nécessiter d'augmentation de posologie.

■ Contre-indications - Précautions d'emploi/ Mises en garde

1. Contre-indications

1.1. Hypersensibilité

L'utilisation du PROGRAF® est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au tacrolimus lui-même ou à l'un des composants des gélules, ou à l'huile hydrogénée de ricin entrant dans la composition de la solution injectable (40).

Cliniquement, cette hypersensibilité se traduit par des réactions anaphylactoïdes, une rougeur de la face, une détresse respiratoire aiguë (dyspnée...) et une tachycardie.

1.2. Grossesse et allaitement (17)

Le tacrolimus est tératogène chez le lapin et embryolétal chez le rat. Il peut traverser le placenta (étude dans l'espèce animale). Son utilisation est donc contre-indiquée pendant la grossesse.

Le tacrolimus, passant dans le lait, est contre-indiquée chez la femme allaitante.

2. Précautions d'emploi/Mises en garde : Initiation du traitement

La mise en route du traitement par le tacrolimus doit être réalisée dans des services spécialisés.

Les patients doivent être régulièrement suivis, en particulier pendant les premiers mois suivant la transplantation. Ce suivi comprend un suivi des différents paramètres sanguins, des tests de la fonction rénale, et la surveillance d'éventuels effets indésirables (troubles neurologiques, infections, diabète et troubles digestifs).

Dès le début du traitement, il faut régulièrement surveiller :

- au niveau rénal : la créatininémie, la kaliémie, la natrémie, l'azotémie,

- au niveau hépatique : le taux de prothrombine, le temps de céphaline activée, les transaminases, les phosphatases

- au niveau sanguin : la glycémie, la numération formule sanguine.

En cas de survenue de symptômes neurologiques ou rénaux, une adaptation posologique doit être réalisée.

La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (risque de myocardiopathie hypertrophique).

Le tacrolimus ne doit pas être administré en même temps que la ciclosporine A. Toute autre thérapeutique associée doit être soumise à une étroite surveillance (cf interactions médicamenteuses).

En cas d'apparition de troubles visuels et neurologiques, la conduite de véhicules est déconseillée.

■ Effets indésirables

Le profil de toxicité du tacrolimus est proche de celui de la ciclosporine A (Tableau VI).

Les principaux effets indésirables sont : une atteinte de la fonction rénale, une modification du métabolisme glucidique, des atteintes neurologiques, une hypertension artérielle, une hyperkaliémie.

1. Effets sur le rein

Une néphrotoxicité a été rapportée chez 35 % des patients transplantés hépatiques (n = 370) (28, 42, 56). Elle apparaît de façon précoce après transplantation et est caractérisée par :

- une élévation de la créatininémie,
- une diminution de la diurèse,
- une hématurie (3 % des cas).

Des cas de syndrome urémique hémolytique ont été décrits (20, 47).

L'incidence de l'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse est de 4 % (27).

2. Effets sur le système nerveux central

Les effets sur le système nerveux central sont les effets indésirables les plus fréquents : ils sont retrouvés chez 20 à 50 % des patients traités, principalement chez les transplantés hépatiques (35). Il s'agit de :

- maux de tête : 31 à 64 %,
- tremblements : 44 à 56 %,
- paresthésies : 15 à 40 %,
- insomnie : 29 à 64 %.

D'autres troubles (agitation, confusion, anxiété, migraine, convulsion, voire neuropathie) peuvent survenir plus rarement (2).

Des cas isolés de coma et de paralysie ont été relevés en relation avec des concentrations plasmatiques élevées.

3. Effets sur le métabolisme glucidique

Une hyperglycémie est retrouvée chez 20 % des patients (n = 20) (40).

Des cas de diabète ont été observés (24, 47).

4. Effets sur le système cardiovasculaire

Une hypertension modérée est retrouvée dans environ 40 % des cas (n = 370 patients transplantés hépatiques).

Des cas de tachycardie et de cardiotoxicité (cardiomyopathie hypertrophique, baisse de la fonction ventriculaire gauche) ont été rapportés (7).

5. Effets sur le système digestif

5.1. Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sous tacrolimus sont fréquents, contrairement à ce qui est observé avec la ciclosporine (39).

Chez 83 patients, il a été rapporté :

- nausées : 30 à 46 %,
- douleurs abdominales : 26 à 59 %,
- vomissements : 12 à 27 % ,

Il n'a pas été observé d'hyperplasie gingivale.

5.2. Hépatotoxicité

Des anomalies de fonctionnement hépatique ont été retrouvées dans 5 à 36 % des cas (n = 50) : élévation des aminotransférases, augmentation de la bilirubine conjuguée (9).

6. Infections

La susceptibilité aux infections virales, bactériennes, fongiques est augmentée chez les patients recevant du tacrolimus, ce qui est retrouvé avec tout traitement immunosuppresseur (40). Elle est d'environ 30 % (n = 545) chez les patients traités par tacrolimus (principalement par cytomégalo-virus).

L'association avec un autre immunosuppresseur va accroître de façon significative les risques d'infections localisées ou généralisées.

7. Syndrome lymphoprolifératif

Des cas de syndromes lymphoprolifératifs (lymphomes et lymphadénopathies) ont été rapportés, notamment des syndromes EBV induit après transplantation hépatique pédiatrique, avec une incidence semble-t-il accrue par rapport à la ciclosporine.

Tableau VI : Tacrolimus - effets indésirables (64)

Effets indésirables	Tacrolimus	Ciclosporine
Neurotoxicité	++	+
Néphrotoxicité	+	+
Effet métabolique (hyperglycémie, diabète)	++	+
Troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité	+	-
Hypertension	++	+++
Hyperlipidémie	-	++
Hirsutisme	-	+
Hyperplasie gingivale	-	+
Alopécie	+	-
Anémie	+	-

- : non retrouvés

+ : incidence faible

++ : incidence moyenne

+++ : incidence élevée

8. Autres effets indésirables

Ont également été rapportés :

- hyperkaliémie : 40 %,

- hyperuricémie,

- hirsutisme : rare par rapport à la ciclosporine 7 % vs 31 %, (n = 529),

- troubles métaboliques : hypokaliémie, modifications lipidiques (31),

- troubles visuels (cataracte),

- alopecie (44)

■ Surdosage

Les principaux symptômes observés lors d'un surdosage sont une :

- insuffisance rénale,

- neuropathie,

- cardiomyopathie,

- intolérance au glucose,

- hypertension,

- hyperkaliémie.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Seul un traitement symptomatique, associé à un lavage gastrique, peut être conduit.

■ Interactions médicamenteuses

(Tableaux VII, VIII et IX)

Le tacrolimus est essentiellement métabolisé par le système enzymatique hépatique microsomal "cytochrome P450 - 3A" (51). Or, le tacrolimus est un puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450-3A.

1. Ciclosporine A

In vitro, le tacrolimus inhibe le métabolisme microsomal de la ciclosporine A, dépendant du cytochrome P450-3A (41). Cependant, la ciclosporine A n'inhibe pas le métabolisme du tacrolimus de façon similaire.

Le tacrolimus ne doit donc pas être administré en même temps que la ciclosporine A (6).

2. Inhibiteurs enzymatiques

Les substances partageant la voie métabolique du tacrolimus peuvent inhiber de façon compétitive son métabolisme, entraînant une élévation de ses taux sanguins : cimétidine, érythromycine, fluconazole, clotrimoxazole, itraconazole, kétoconazole, diltiazem, vérapamil, nicardipine (51).

3. Inducteurs enzymatiques

Les produits possédant un effet inducteur, peuvent accroître le métabolisme du tacrolimus et par là-même diminuer les taux sanguins de celui-ci (40) : rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine.

4. Autres interactions

Les médicaments ayant une haute affinité pour les protéines plasmatiques peuvent interférer avec le tacrolimus, lui-même étant fortement lié aux protéines plasmatiques (cas des anticoagulants et des antidiabétiques oraux, sulfamides) (40).

Il faut prendre en compte l'addition des effets néphrotoxiques lors de l'association du tacrolimus à l'amphotéricine B ou aux aminosides, et le risque accru d'infection lors de son association aux vaccins vivants atténués, aux cytostatiques et aux globulines antilymphocytaires

Il est déconseillé d'associer le tacrolimus aux médicaments entraînant une élévation des taux de potassium sanguins (potassium ou diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, amiloride, triamtérène, spironolactone).

■ Compatibilités - Incompatibilités

Les perfusions doivent être préparées avec une solution de glucose 5 % ou de chlorure de sodium 0,9 %.

La solution diluée ne doit pas être préparée dans des poches en polychlorure de vinyle : diminution de la stabilité et extraction de phtalates.

Le tacrolimus subit une adsorption significative sur le polychlorure de vinyle (plus de 10 % de concentration initiale).

La perfusion de tacrolimus nécessite l'utilisation de poches en polyéthylène ou des flacons de verre.

CONCLUSION

Le tacrolimus est un immunosuppresseur chimiquement issu de la famille des macrolides. Il présente des propriétés pharmacologiques et certains effets indésirables voisins de ceux de la ciclosporine A.

Les indications du tacrolimus sont différentes d'un pays à l'autre. La place du tacrolimus en France est le traitement du rejet de greffe corticorésistant après transplantation d'organes (AMM). Il semble plus efficace lors du traitement d'un rejet aigu d'allogreffe que lors d'un rejet chronique.

La plupart des études cliniques - notamment deux grandes études randomisées européenne et américaine - ont été effectuées dans le traitement préventif du rejet de greffe. Une demande d'extension de l'AMM en France pour cette indication est en cours.

L'enjeu dans les années à venir est de savoir si le tacrolimus pourra être utilisé en première intention concurrentielle-ment à la ciclosporine dans la prévention et le traitement du rejet de greffe d'organe.

L'incidence des effets indésirables peut également orienter le choix du traitement immunosuppresseur.

D'autres immunosuppresseurs sont actuellement à l'étude : ciclosporine G, rapamycine, 15-déoxyspergualine, brequinar (10), mycophénolate (qui vient d'obtenir l'AMM).

Abstract

The success of organ transplantation has improved significantly over the past few decades, with surgical technique, organ preservation and post operative management.

However, the greatest impact has occurred with the introduction of Cyclosporin A. Actually, all post-transplant immunosuppressive regimens include Cyclosporin A, generally associated with azathioprine, corticosteroids and eventually antilymphocyte preparations.

Tacrolimus (FK 506) is a macrolide immunosuppressant which possesses similar but more potent properties compared with Cyclosporin. FK 506 inhibits the formation of cytotoxic lymphocytes. The drug suppresses T-cell activation. Through his interaction with a specific cytoplasmic immunophilin, FK 506 inhibits calcium-dependant signal transduction pathways in T-cells required for lymphokine gene expression.

Cyclosporin A possesses the same activity through the interaction with another immunophilin, cyclophilin.

Like Cyclosporin, tacrolimus presents considerable interindividual variation in its pharmacokinetic profile. This cause difficulties in defining the optimum dosage regimen (drug monitoring).

The results of clinical studies have shown that tacrolimus was efficient as immunosuppressant therapy, combined with corticosteroids in liver or kidney transplantation. Compared with Cyclosporin, tacrolimus showed comparable or greater patient and graft survival rates in liver allograft recipients. FK 506 showed comparable patient and graft survival rates in kidney transplantation.

The adverse effects of tacrolimus are similar to those seen with Cyclosporin A : nephrotoxicity, infections, neurotoxicity, diabetogenic effects.

Tableau. VII : Interactions entraînant ou pouvant entraîner une diminution des concentrations sanguines de tacrolimus

Substance active	Classe thérapeutique	Conduite à tenir
Rifampicine, rifabutine	Antituberculeux	Précautions d'emploi
Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, primidone	Anti-épileptiques	Précautions d'emploi

Tableau. VIII : Interactions entraînant ou pouvant entraîner une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus

Substance active	Classe thérapeutique	Conduite à tenir
Fluconazole, itraconazole, kétoconazole	Antifongiques	Précautions d'emploi
Érythromycine, clarithromycine	Antibiotiques Macrolides	Associations déconseillées
Diltiazem, vérapamil, nicardipine	Inhibiteurs calciques	Précautions d'emploi
Danazol	Gynécologie	Précautions d'emploi

Tableau IX : Interactions entraînant des additions d'effets indésirables ou toxiques

Substance active	Classe thérapeutique	Conduite à tenir
<i>Toxicité rénale</i>		
Gentamicine et aminosides	Antibiotiques	Associations à prendre en compte
Amphotéricine B IV	Antifongique	Associations à prendre en compte
AINS	Anti-inflammatoire	Associations à prendre en compte
Cisplatine	Anticancéreux	Associations à prendre en compte
Melphalan	Anticancéreux	Associations déconseillées
Ciclosporine A	Immunosuppresseur	Associations contre-indiquées
<i>Infections graves</i>		
Vaccins vivants atténués cytostatiques, globulines antilymphocytaires		Associations à prendre en compte
<i>Hyperkaliémie</i>		
Potassium	Sel de potassium	Associations déconseillées
Spironolactone, amiloride, triamtèrene	Diurétique anti aldostérone épargneur de potassium	Associations déconseillées
Captopril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Associations déconseillées

The place of tacrolimus in the therapy of patients undergoing organ transplantation is especially the rejection treatment. FK 506 seems more effective in suppressing acute allograft rejection rather than chronic rejection episodes. It also used in prevention of graft rejection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Armitage JM, Kormos RL, Morita S et al. Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation. *Ann Thor Surg* 1992 ; **54** : 205-11.
- 2 - Ayres RCS, Dousset B, Wixon S et al. Peripheral Neurotoxicity with Tacrolimus. *Lancet* 1994 ; **343** (8901) : 862-3.
- 3 - Backman L, Nicar M, Levy M et al. FK 506 Trough Levels in Whole Blood and Plasma in Liver Transplant Recipients : Correlation with Clinical Events and Side Effects. *Transplantation*. 1994 ; **57** (4) : 519-25.
- 4 - Bismuth H. Comparison of FK 506 and Cyclosporine-Based Immunosuppression : FK 506 Therapy Significantly Reduces the Incidence of Acute, Steroid-Resistant, Refractory, and Chronic Rejection Whilst Possessing a Comparable Safety Profile. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 45-9.
- 5 - Chatenoud L et al. Perspectives du traitement immunosuppresseur appliqué à la transplantation d'organes. *Transplant Card Pulm. Les journées de la Pitié* 1993 : 37-42.
- 6 - Christians U, Braun S, Sattler M. Interactions of FK 506 and cyclosporin metabolism. *Transplant Proc* 1991 ; **23** (3) : 2794.
- 7 - Dollinger MM, Plevris JN, Chauhan A et al. Tacrolimus and cardio toxicity in adult liver transplant recipients. *Lancet* 1995 ; **346** : 507.
- 8 - European FK 506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994 ; **344** : 423-8.
- 9 - Fisher A, Mor E, Hytiroglou P et al. FK 506 hepatotoxicity in liver allograft recipients. *Transplantation* 1995 ; **59** (11) : 1631-2.
- 10 - Giral M, Dantal J et Soullillou JP. Traitement immunosuppresseur : surveillance, toxicité, perspectives. *Rev Prat* 1994 ; **44** (4) : 442-8.
- 11 - Groth CG, Ohlman S, Gannedahl G et al. New immunosuppressive drugs in transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (4) : 2681-3.
- 12 - Haddad N, Samuel D et Bismuth H. Néphrotoxicité du FK 506 en transplantation hépatique. *Séminaires d'urologie Pitié-Salpêtrière Masson* 1996 ; XXIIème série : 203-212.
- 13 - Holt OW, Mueller EA, Kovarik JM et al. The Pharmacokinetics of Sandimmun NEORAL : A New oral formulation of Cyclosporine. *Transplant Proc* 1994 ; **26** (5) : 2935-9.
- 14 - Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H et al. Pharmacokinetics of FK 506 in Liver Recipients after Continuous Intravenous Infusion. *J Clin Pharmacol* 1993 ; **33** (7) : 606-11.
- 15 - Jain AB et Fung JJ. Cyclosporin and tacrolimus in clinical transplantation. *Clin Immunother* 1996 ; **5**, (5) : 351-73.
- 16 - Jain AB, Fung JJ, Todo S et al. One thousand consecutive primary orthotopic liver transplants under FK 506 Survival and Adverse Events. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1099-104.
- 17 - Jain A, Venkataramanan R, Lever J et al. FK 506 and Pregnancy in Liver Transplant Patients. *Transplantation* 1993 ; **56** (3) : 751.
- 18 - Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA et al. FK 506 Salvage of Renal Allografts With Ongoing Rejection Failing Cyclosporine Immunosuppression. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (1) : 638-40.
- 19 - Kahan BD. Cyclosporine : The Base for immunosuppressive Therapy-Present and Future. *Transplantation Proc* 1993 ; **25** (1) : 508-10.
- 20 - Kaufman DB, Kaplan B, Kanwar YS et al. The successful use of Tacrolimus (FK 506) in a pancreas/kidney transplant recipient with recurrent cyclosporine associated hemolytic uremic syndrome. *Transplantation* 1995 ; **59** (12) : 1737-8.
- 21 - Keenan RJ, Konishi H, Kawai A et al. Clinical trial of Tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995 ; **60** : 580-5.
- 22 - Klintmalm GB, Gibbs JF, McMillan R et al. Rejection : FK 506 for rescue or maintenance. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (2) : 1914-15.
- 23 - Kovaritz JH, Mueller EA, Van Bree JB et al. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation, a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994 ; **58** (6) : 658-63.
- 24 - Krentz AJ, Dousset B, Mayer D et al. Metabolic Effects of cyclosporin A and FK 506 in Liver Transplant Recipients. *Diabetes* 1993 ; **42** (12) : 1753-59.
- 25 - Laskow DA, Vincenti F, Neylan J et al. Phase II FK 506 Multicenter concentration control study : one year follow-up. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 809-11.
- 26 - Lauerma AI, Maibach HI : Topical FK 506. Clinical potential or Laboratory curiosity ? *Dermatology* 1994 ; **188** : 173-176.

- 27 - McCauley J, Fung JJ, Todo S et al. Changes in renal function after liver transplantation under FK 506. *Transplant Proc* 1991 ; **23** (3) : 3143-5.
- 28 - McDiarmid SV, Colonna J O, Shaked A et al. A Comparison of Renal Function in Cyclosporine and FK 506 Treated Patients After Primary Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*. 1993 ; **56** (4) : 847-53.
- 29 - McDiarmid SV, Busuttill RW, Ascher NC et al. FK 506 (Tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1995 ; **59** (4) : 530-5
- 30 - McMaster P, Buist L. FK 506 in Transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (4) : 2684-5.
- 31 - Mor E, Facklam D, Hasse J et al. Weight gain and lipid profile changes in liver transplant recipients : long term results of the American FK 506 Multicenter study. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1126.
- 32 - Morris R. Modes of action of FK 506, cyclosporin A, and rapamycin. *Transplant Proc* 1994 ; **26** (6) : 3272-7.
- 33 - Morris RE et Brown BW. Tacrolimus for prevention of liver allograft rejection : Clinical trials and tribulations. *Lancet* 1995 ; **346** : 1310-1.
- 34 - Moutabarrik A, Takahara S, Kokado Y et al. Use of FK 506 in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (3) : 2250-2.
- 35 - Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1994 ; **58** (2) : 155-69.
- 36 - Mueller AR, Platz KP, Blumhard TG et al. The superior immunosuppressant according to diagnosis : FK 506 or cyclosporine A. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1117-20.
- 37 - Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO et al. Comparison of FK 506 and cyclosporine based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. *Transplant*. 1995 ; **59** (1) : 31-40.
- 38 - Ochiai T, Ishibashi M, Fukao K et al. Japanese multicenter studies of FK 506 in renal transplantation. *Transplant. Proc* 1995 ; **27** (1) : 50-3.
- 39 - Ochiai T, Fukao K, Takahashi K et al. Phase III study of FK 506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 829-33.
- 40 - Peters DH, Fitton A, Plosker GL et al. Tacrolimus. A Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Potential in Hepatic and Renal Transplantation. *Drugs* 1993 ; **46** (4) : 746-94.
- 41 - Pichard L, Fabre I, Domargue J et al. Effect of FK 506 on human hepatic cytochrome P450 : interaction with CyA. *Transplant Proc* 1991 ; **23** (3) : 2791.
- 42 - Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplant* 1994 ; **58** (2) : 170-8.
- 43 - Platz KP, Mueller AR, Zytowski M et al. OKT3 us FK 506 rescue management of acute steroid resistant and chronic rejection. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1111-3.
- 44 - Rilo HL R, Subbotin VM, Selby RR et al. Rapid hair regrowth in refractory alopecia universalis associated with autoimmune disease following liver transplantation and Tacrolimus (FK 506) therapy. *Transplantation* 1995 ; **59** (9) : 1350-64.
- 45 - Rucay P, Samuel D, Farges O et al. FK 506 as treatment of late acute rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1105-6.
- 46 - Scantlebury VP, Shapiro R, Tzakis A et al. Pediatric Kidney Transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc* 1994 ; **26** (1) : 46-7.
- 47 - Scantlebury VP, Shapiro R, MC Cauley J et al. Renal transplantation under cyclosporine and FK 506 for hemolytic uremic syndrome. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 842-3.
- 48 - Schleibner S. FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection. European pilot study : six week results. *Transplantation*. 1995 ; **8** : 86-90.
- 49 - Senninger N, Golling M, Datsis K et al. Glucose metabolism following liver transplantation and Immunosuppression with cyclosporine A or FK 506. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1127-8.
- 50 - Sewing KF, Christians U. FK 506. *Lancet* 1991 ; **337** : 499.
- 51 - Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles, and blood level monitoring of FK 506. *Transplant Proc* 1994 ; **26** (6) : 3267-9.
- 52 - Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. A prospective, randomized trial of FK 506 / Prednisone vs FK 506 / Azathioprine / Prednisone in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 814-7.
- 53 - Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. A prospective randomized trial of FK 506 based immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 1995 ; **59** (4) : 485-90.
- 54 - Starzl TE, Donner A, Eliasziw M et al. Randomised trialomania ?. The multicentre liver transplant trials of Tacrolimus. *Lancet* 1995 ; **346** : 1346-50.
- 55 - Teraoka S, Babazono T, Koike T et al. Effect of rescue therapy using FK 506 on relapsing rejection after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1335-9.

- 56 - Textor SC, Burnett JC, Carlos Romero J et al : Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK 506 after liver transplantation. *Kidney international* 1995 ; **47** : 1426-1433.
- 57 - Thomson AW, Starzl TE. New Immunosuppressive Drugs : Mechanistic Insights and Potential Therapeutic Advances. *Immunol Rev* 1993 ; **136** : 71-98.
- 58 -US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994 ; **331** (17) : 1110-5.
- 59 - US Multicenter FK 506 Liver study group. Comparing nephrotoxicity of FK 506 and cyclosporine regimens after liver transplantation : Preliminary results from US Multicenter Trial. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) 1114-6.
- 60 - US Multicenter FK 506 Liver Study Group. Use of Prograf (FK 506) as Rescue Therapy for Refractory Rejection After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1993 ; **25** (1) : 679-88.
- 61 - Venkataramanan R, Jain A, Warty VS et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991 ; **23** (3) : 2736-40.
- 62 - Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995 ; **29** (6) : 404-30.
- 63 - Wallemacq PE, Reding R. FK 506 (Tacrolimus), a Novel Immunosuppressant in Organ Transplantation : Clinical, Biomedical and Analytical Aspects. *Clin Chem* 1993 ; **11** (1) : 2219-28.
- 64 - Winkler M, Christians U. A risk benefit Assessment of Tacrolimus in transplantation. *Drug safety* 1995 ; **12** (5) : 348-57.
- 65 - Yasuhara M, Hashida T, Toraguchi M et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of FK 506 in pediatric patients receiving living related donor liver transplantation. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 1108-10.
- 66 - Yokoyama I, Uchida K, Fukao K et al. FK 506 Longterm study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995 ; **27** (1) : 818-21.