

Suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine par la mesure de l'aire sous la courbe dans le syndrome néphrotique

Therapeutic drug monitoring of cyclosporin using area under the curve in nephrotic syndrome

Emna Gaies, Mouna Ben sassi ,Rim Charfi ,Issam Salouage ,Nadia Jebabli,Hanène ElJebari ,Anis Klouz, Riadh Daghfous, Sameh Trabelsi

Service de pharmacologie clinique- CNPV/ Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

L'utilisation de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique peut être envisagée en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance. La ciclosporine est un immunosuppresseur à intervalle thérapeutique étroit et à grande variabilité pharmacocinétique justifiant son suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

L'objectif de ce travail est d'évaluer le STP de la ciclosporine par la mesure de l'ASC0-12h chez des patients atteints de syndrome néphrotique et d'étudier les corrélations entre les ASC0-12h et les différentes concentrations sanguines de la ciclosporine.

Il s'agit d'une étude rétrospective (2009-2016). Le dosage de la ciclosporine a été fait par ARCHITECT®. Le calcul des ASC0-12h a été réalisé à partir de trois prélèvements faits à T0, T60min et T180min obtenus par un modèle de pharmacocinétique de population de la ciclosporine.

Notre étude a porté sur 20 patients (29 cinétiques abrégées). La médiane de l'ASC0-12h était de 4,76 mg*h/L. En considérant la cible de 5 mg*h/L durant les 6 premiers mois, 6 ASC0-12h étaient infra-thérapeutiques et 5 étaient supra-thérapeutiques, aucune ASC0-12h n'était dans l'intervalle thérapeutique. En considérant la cible de 3 mg*h/L durant les mois suivants, 13 ASC0-12h parmi 18 étaient supra-thérapeutiques.

Nous avons trouvé un coefficient de corrélation entre l'ASC0-12h de ciclosporine et la C0 de 0,798. La corrélation entre l'ASC0-12h et la C2h était de 0,909. La médiane de la C2h était de 878 ng/mL durant les six premiers mois versus 1039 ng/mL les mois suivants.

Nos patients sont surexposés à la ciclosporine et un STP de ce médicament par la détermination de l'ASC0-12h ou par la C2h serait plus intéressant que le STP par la C0 vu la meilleure corrélation entre l'ASC0-12h et la C2h. Le STP dans ce cas permet une meilleure adaptation individuelle de la posologie pour éviter essentiellement la toxicité de la ciclosporine.

Mots-clés

Ciclosporine; syndrome néphrotique; suivi thérapeutique; concentration ; aire sous la courbe

SUMMARY

The use of cyclosporin in nephrotic syndrome can be considered in cortico-resistance or cortico-dependence. Cyclosporin is an immunosuppressant with a narrow therapeutic range and large pharmacokinetics variability justifying its therapeutic drug monitoring (TDM).

The aim of this study was to evaluate the TDM of cyclosporin by the measurement of AUC0-12h in patients with nephrotic syndrome and to study the correlations between the AUC0-12h and the different blood concentrations of cyclosporin.

It is a retrospective study from 2009 to 2016. TDM of cyclosporin was carrying out by ARCHITECT®. Determination of the AUC0-12h was made from three samples taken at T0, T60min and T180min obtained by a model of population pharmacokinetics of cyclosporin.

A total of 20 patients were evaluated (29 abbreviated kinetics). The median AUC0-12h was 4.76 mg*h/L. Considering the target 5 mg*h/L during the first 6 months, 6 AUC0-12h were sub-therapeutic and 5 supra-therapeutic, no AUC0-12h was in the therapeutic range. Considering the 3 mg*h/L as a target during the following months, 13 AUC0-12h among 18 were supra-therapeutic.

A correlation coefficient between the AUC0-12h of cyclosporin and C0 was 0.798. Correlation between AUC0-12h and C2h was 0.909. The median C2h found in our work was 878 ng / mL during the first six months versus 1039 ng / mL in the following months.

Our patients are overexposed to cyclosporin and TDM of this drug by determination of AUC0-12h or by C2h would be more interesting than TDM by C0. TDM allows a better individual dose adjustment to avoid especially toxicity of cyclosporin.

Key-words

Cyclosporine, nephrotic syndrome, therapeutic monitoring, concentration, area under the curve

INTRODUCTION

La ciclosporine est un immunosuppresseur efficace dans le traitement du syndrome néphrotique cortico-résistant et cortico-dépendant. Elle agit par inhibition de la synthèse des cytokines, principalement l'interleukine 2 (IL2) et le récepteur de l'IL2 (IL2-R) [1]. Le mécanisme d'action impliqué dans la réduction de la protéinurie serait une réduction du taux de filtration glomérulaire [2]. Sur le plan pharmacocinétique, la ciclosporine est caractérisée par un intervalle thérapeutique étroit ainsi qu'une grande variabilité inter- et intra-individuelle.

Son suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est indispensable permettant d'éviter le risque d'inefficacité ou de toxicité, principalement rénale.

Le STP de la ciclosporine peut être réalisé soit par la mesure de la concentration résiduelle (C_0) ou de la concentration à 2 heures (C_{2h}) après la prise médicamenteuse ou idéalement par la mesure de l'aire sous la courbe (ASC_{0-12h}) qui reste le meilleur moyen reflétant l'exposition globale au médicament. A la différence de la greffe rénale, le STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique n'est pas bien codifié.

En effet, la plupart des études concernant la pharmacocinétique de la ciclosporine ont été réalisées chez des greffés rénaux. Par ailleurs, des directives sont encore à mettre en place pour le STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique, essentiellement chez l'enfant.

Dans ce cadre, les objectifs de notre travail étaient : i) d'évaluer le STP de la ciclosporine par la mesure de l' ASC_{0-12h} chez des patients atteints de syndrome néphrotique, ii) d'analyser les différentes concentrations (C_0 , C_{2h} , C_{max}) de la ciclosporine dans cette population et iii) d'étudier les corrélations entre les ASC_{0-12h} et les différentes concentrations sanguines de la ciclosporine.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective de Janvier 2009 à Décembre 2016. Les données ont été collectées à partir de la base de données du Service de pharmacologie Clinique.

Patients

Vingt patients traités par la ciclosporine pour syndrome néphrotique (18 avec un syndrome néphrotique cortico-dépendant et 2 avec un syndrome néphrotique cortico-

résistant) ont été inclus.

Chez tous ces patients, nous avons réalisé des cinétiques abrégées de 3 prélèvements. La dose initiale de la ciclosporine était fixée par les médecins traitants en se référant aux doses pondérales décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

Ont été exclus de ce travail, les patients traités pour syndrome néphrotique qui reçoivent un traitement immunosuppresseur autre que la ciclosporine, ainsi que les prélèvements non conformes (faits avant l'atteinte de l'état d'équilibre, sans identification claire, horaire de prélèvement non précisé).

Prélèvements

Tous les prélèvements inclus ont été faits à l'état d'équilibre. Nous avons dosé la concentration résiduelle réalisée juste avant la prise de ciclosporine (C_0), la concentration à une heure après la prise médicamenteuse et la concentration à trois heures après la prise médicamenteuse.

Pour tous les patients, des prélèvements de 3 à 5 mL de sang ont été réalisés à partir d'une veine périphérique sur des tubes EDTA.

Les cinétiques

Vingt-neuf ASC_{0-12h} ont été calculées en utilisant un modèle de pharmacocinétique de population à deux compartiments, un central et un périphérique avec une distribution Erlang établi à l'aide du logiciel Nonmen® [3]. En utilisant ce modèle, le calcul des ASC_{0-12h} a été fait par trois prélèvements faits à T_0 , T_{60min} et T_{180min} les mieux corrélés à l' ASC_{0-12h} .

Dosage de la ciclosporine

Le dosage de la ciclosporine a été fait sur du sang total en utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA). Les dosages ont été faits par ARCHITECT-ABOTT®.

L'intervalle thérapeutique (tableau I) de la ciclosporine varie en fonction du délai après le début du traitement par ce médicament.

Analyse statistique

La saisie de la base de données et l'exploitation des résultats ont été faites par Excel Microsoft®. L'étude statistique descriptive était réalisée en utilisant le test U de Mann Whitney. La différence est considérée significative à $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Au total nous avons réalisé 29 cinétiques chez 20 patients. Chaque cinétique a comporté 3 prélèvements. Les caractéristiques morphologiques de nos patients sont résumées dans le tableau 1

Tableau 1 : caractéristiques de la population

Paramètres	Médiane (extrêmes)
Age (ans)	8 (1-49)
Sex Ratio (H/F)	3
Poids (kg)	28 (9,4-98)
Posologie (mg/kg/j)	6,25 (2,5-14)

Dans ce travail, la médiane de dose pondérée au poids était de 6,25 mg/kg/j avec des extrêmes allant de 2,5 à 14 mg/kg/j. La médiane de dose était de 5,35 mg/kg/j les premiers 6 mois et de 6,8 mg/kg/j les mois suivants (sans différence significative).

La médiane de l'ASC_{0-12h} de la ciclosporine était de 4,76 mg*h/L avec des extrêmes allant de 1,81 à 10,5 mg*h/L, la médiane de la C₀ était de 148 ng/mL avec des extrêmes allant de 15,3 à 504,8 ng/mL et la médiane de la C_{2h} était de 878 ng/mL avec des extrêmes allant de 368 à 2963 ng/mL. Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans les différentes concentrations (C₀, C_{2h}, C_{max}), les ASC_{0-12h} et ASC_{0-12h}/Dose quel que soit le délai suivant le début du traitement par la ciclosporine (tableau 2). La répartition des ASC_{0-12h} en fonction de l'intervalle thérapeutique, a montré 13 ASC_{0-12h} parmi 18 supra-thérapeutiques avec une médiane de 5,04 h*mg/L quand le délai suivant le début du traitement est supérieur à 6 mois. Quand le délai suivant le début du traitement est inférieur à 6 mois, aucune ASC_{0-12h} n'était dans l'intervalle, 6 infra-thérapeutiques avec une médiane de 2,86 h*mg/L et 5 supra-thérapeutiques avec une médiane de 6,65 mg*h/L (tableau 3).

L'analyse des C₀ et C_{2h} a montré 23 C₀ et 24 C_{2h} parmi 29 supra-thérapeutiques (tableau 3).

Tableau 2: répartition selon le délai

	≤ 6 mois	> 6 mois	p
Dose (mg/kg/j)	5,35	6,8	0,6757
C ₀ (ng/mL)	137,6	154	0,929
C _{2h} (ng/mL)	878	1039	0,2528
C _{max} (ng/mL)	937	1368	0,3315
ASC _{0-12h} (mg*h/L)	3,52	4,81	0,3322
ASC _{0-12h} /dose	0,035	0,029	0,7896

Tableau 3: répartition des asc_{0-12h}, C₀ et C_{2h}

		≤ 6 mois		> 6 mois	
		Nombre	Médiane	Nombre	Médiane
ASC _{0-12h} (mg*h/L)	< IT	6	2,86	3	2,27
	= IT	0	-	2	3,01/3,01
	> IT	5	6,65	13	5,04
C ₀ (ng/mL)	< IT	2	75,5/77,3	2	52,5/15,3
	= IT	0	-	2	77,6/66
	> IT	9	195	14	204,45
C _{2h} (ng/mL)	< IT	1	436	0	-
	= IT	3	470	1	368
	> IT	7	1141	17	1103

IT : Intervalle thérapeutique

La répartition de nos patients en fonction de l'âge (enfants et adultes) n'a pas montré de différence significative entre les concentrations (C₀, C_{2h} et ASC_{0-12h}). Cependant, la dose de ciclosporine était significativement supérieure dans le groupe enfant par rapport au groupe adulte (7 mg/kg/j *versus* 2,8 mg/kg/j, p < 0,0001).

Nos résultats ont montré un coefficient de corrélation de 0,5 entre l'ASC_{0-12h} et la dose et de 0,6 entre la C₀ et la dose. Par ailleurs, un coefficient de corrélation de 0,798 entre la C₀ et l'ASC_{0-12h} et de 0,909 entre la C_{2h} et l'ASC_{0-12h} a été trouvé.

DISCUSSION

Dans notre étude, la médiane de l'ASC_{0-12h} était de 4,76 mg*h/L. En considérant la cible de 5 mg*h/L durant les 6 premiers mois, 6 ASC_{0-12h} étaient infra-thérapeutiques et 5 étaient supra-thérapeutiques, aucune ASC_{0-12h} n'était dans l'intervalle thérapeutique. En considérant la cible de 3 mg*h/L durant les mois suivants, 13 ASC_{0-12h} parmi 18 étaient supra-thérapeutiques. Une adaptation posologique par diminution de la dose de ciclosporine lorsque le traitement dépasse les 6 mois paraît indispensable chez nos patients.

Nous avons trouvé un coefficient de corrélation entre l'ASC_{0-12h} de ciclosporine et la C₀ de 0,798. La corrélation entre l'ASC_{0-12h} et la C_{2h} était de 0,909. La médiane de la C_{2h} était de 878 ng/mL durant les six premiers mois *versus* 1039 ng/mL les mois suivants.

La médiane de dose pondérée au poids était de 5,35 mg/kg/j les premiers 6 mois et de 6,8 mg/kg/j les mois suivants (sans différence significative).

Dans la littérature, la ciclosporine est utilisée initialement à la dose de 6 mg/kg/j, puis à des doses plus faibles permettant d'obtenir des rémissions stables dans près de 75% des cas chez les enfants, mais avec un risque d'une part de dépendance et d'autre part de néphrotoxicité [7]. Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer l'efficacité du traitement par la ciclosporine vu le manque de données cliniques.

Contrairement à la greffe rénale, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique n'est pas bien codifié.

Toutefois, les études s'alignent sur l'importance du STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique vu le risque d'inefficacité et surtout de toxicité. Dans notre travail nous avons trouvé un coefficient de corrélation entre la dose de ciclosporine et l' ASC_{0-12h} de 0,5 ce qui confirme l'importance du STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique.

L' ASC_{0-12h} reste le meilleur moyen qui reflète l'exposition globale à la ciclosporine. Cependant, rares sont les études qui se sont appuyées sur l' ASC_{0-12h} pour le STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique.

Dans notre étude, l' ASC_{0-12h} a été réalisée en utilisant le modèle de pharmacocinétique de population [3]. A travers ce modèle, nous avons pu mesurer les ASC_{0-12h} de la ciclosporine chez les patients atteints de syndrome néphrotiques en faisant seulement trois prélèvements à T_0 , T_{60min} et T_{180min} . Nous avons pu aussi déterminer à travers le modèle la concentration à T_{2h} . La médiane de l' ASC_{0-12h} était de 4,76 mg*h/L avec des extrêmes allant de 1,81 à 10,5 mg*h/L.

Niaudet P et al. ont trouvé une moyenne des ASC_{0-12h} égale à 3,08 mg*h/L chez 32 enfants traités par la ciclosporine pour syndrome néphrotique [15]. Dans une autre étude réalisée par Medeiros M et al., la moyenne des ASC_{0-12h} était de 5,21 mg*h/L à une semaine de traitement et de 3,28 mg*h/L à 24 semaines de traitement. Ils ont expliqué la moyenne de l' ASC_{0-12h} plus élevée au début du traitement par la fixation accrue de la ciclosporine sur les lipoprotéines entraînant une diminution de la forme libre de ciclosporine et donc une diminution de son élimination. Dans notre étude, la médiane de l' ASC_{0-12h} était de 3,52 mg*h/L dans les 6 premiers mois et de 4,81 mg*h/L les mois suivants, la différence n'était pas significative

($p=0,33$).

En analysant les C_0 , nous avons trouvé un coefficient de corrélation entre l' ASC_{0-12h} de la ciclosporine et la C_0 égale à 0,798. Filler G a trouvé un coefficient de corrélation égale à 0,648 proche de celui trouvé dans notre étude [15]. Par ailleurs, Naito M et al. ont trouvé une très faible corrélation entre l' ASC_{0-4h} et la C_0 ($r^2 = 0,122$) [16].

La médiane des C_0 (154 ng/mL) trouvé dans notre étude quand le traitement par la ciclosporine dépassait les 6 mois est largement supérieure aux intervalles décrits dans la littérature. La médiane de dose était de 6,8 mg/kg/j, elle est aussi largement supérieure aux doses décrites dans la littérature. En effet, Rinaldi S et al. ont rapporté une dose moyenne de 4,4 mg/kg/j [19] et Niaudet P et al., une moyenne de dose à 5,4 mg/kg/j [18].

En considérant l'intervalle thérapeutique de 80 à 100 ng/mL pour la C_0 durant les 6 premiers mois, 9 C_0 parmi 11 étaient supra-thérapeutiques et en considérant l'intervalle thérapeutique de 60 à 80 ng/mL durant la période qui suit, 14 C_0 parmi 18 étaient supra-thérapeutiques. Ces résultats suggèrent une adaptation posologique chez nos patients par diminution de la dose de ciclosporine et ceci quel que soit le délai après le début du traitement.

D'autre part, Plusieurs études se sont basées sur la mesure de la C_{2h} pour le STP de la ciclosporine chez les patients atteints de syndrome néphrotique. Ceci est expliqué par l'existence d'une meilleure corrélation entre la C_{2h} et l' ASC_{0-12h} . D'ailleurs, Saito T et al. ont rapporté que le STP de la ciclosporine dans le syndrome néphrotique pourrait se faire en mesurant seulement la concentration à T_{2h} [20]. Dans notre étude, nous avons trouvé une bonne corrélation entre l' ASC_{0-12h} et la C_{2h} de l'ordre de 0,909 vu cette bonne corrélation la C_{2h} peut refléter l'exposition à la ciclosporine. Filler G a trouvé aussi une bonne corrélation entre l' ASC_{0-12h} et la C_{2h} égale à 0,829 [15] et il a conclu que le STP par la mesure de la C_{2h} est le meilleur reflet de l'exposition à la ciclosporine. D'autre part, Naito M et al. ont rapporté une moins bonne corrélation entre l' ASC_{0-4h} et la C_{2h} de l'ordre de 0,784 [16].

La médiane de la C_{2h} trouvée dans notre travail est très élevée quelle que soit la période qui suit le début du traitement.

En considérant l'intervalle thérapeutique de 450 à 550 ng/mL pour la C_{2h} durant les 6 premiers mois, 7 C_{2h} parmi 11 étaient supra-thérapeutiques et en considérant l'intervalle thérapeutique de 300 à 400 ng/mL durant la période qui suit, 17 C_{2h} parmi 18 étaient supra-thérapeutiques. Les

résultats trouvés avec l'analyse des C_{2h} confirment la surexposition de nos patients à la ciclosporine.

En conclusion, le point fort de notre travail c'est le STP de la ciclosporine par la mesure de l' ASC_{0-12h} qui détermine le mieux l'exposition au médicament. Malheureusement, le caractère rétrospectif de ce travail n'a pas permis de faire la corrélation avec l'évolution clinique et biologique de la maladie. Nos résultats nous ont permis quand même de conclure que nos patients sont surexposés à la ciclosporine et qu'un STP de ce médicament soit par la détermination de l' ASC_{0-12h} ou par la C_{2h} serait plus intéressant que le STP par la C_0 . Le STP dans ce cas permet une meilleure adaptation individuelle de la posologie permettant d'éviter essentiellement la toxicité de la ciclosporine.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Absence de conflits d'intérêt

Références

1. Briggs WA, Gao ZH, Xing JJ, Scheel PJ, Gimenez LF, Samaniego MD, et al. Suppression of dialysis patients' lymphocyte IL-2R expression by glucocorticoids and cyclosporine. *Cytokine*. 1997;9(8):624-8.
2. Desassis JF, Raats CJ, Bakker MA, van den Born J, Berden JH. Antiproteinuric effect of cyclosporin A in adriamycin nephropathy in rats. *Nephron*. 1997; 75 (3):336-41.
3. Gaies E, Eljebari H, Bacha MM, Woillard JB, Jebabli N, Helal I et al. Cyclosporine (Equoral®) Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation in Tunisian Renal Transplant Recipients. *Enliven: Surgery and Transplantation*. 2015;1(1):1-7.
4. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R et al. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):271-8.
5. Medeiros M, Perez-Urizar J, Mejía-Gaviria N, Ramirez-López E, Castaneda-Hernández G, Munoz R. Decreased cyclosporine exposure during the remission of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:84-90.
6. Meyrier A, Niaudet P. Minimal change and Focal-segmental glomerulosclerosis. In : AM Davidson, JS Cameron, JP Grunfeld, E Ritz, C Van Ypersele, C Ponticelli and C Winearls Eds. *Oxford textbook of clinical Nephrology*, 3rd edition. Oxford, Oxford University Press. 2005;1:439-469.
7. Deschênes G, Leclerc A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17:622-623.
8. Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun; 20(6):1032-4.
9. Naito M, Takei T, Eguchi A, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Monitoring of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2008; 47(18):1567-72.
10. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P, Faraggiana T, Sera F, Rizzoni G. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(1):25-9.
11. Niaudet P, Reigneau O, Humbert H. A pharmacokinetic study of Neoral in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16 :154-5.
12. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N et al. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18 (5):784-94.