CADUCEUS EXPRESS

Volume 8 - Numéro 2

Février 2006

Organe de publication pour l'Institut Central des Hôpitaux Valaisans ICHV et CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA

Rédaction CADUCEUS - Avenue Gd-Champsec 86 - Case postale 736 - CH-1951 SION - Tél.: 027 603 4800 - Fax : 027 603 4801 - E-mail : admin@consilia-sa.ch - Internet : http://www.ichv.ch - http://www.consilia-sa.ch

La concentration sanguine de Tacrolimus (FK-506)

N. Donzé, J. Bayard, R. Riand-Voide, CONSILIA, Sion

INTRODUCTION

Le Tacrolimus ou FK-506 est un immunosuppresseur de plus en plus utilisé en transplantation d'organes. Il a été isolé pour la première fois en 1984 au Japon près de la ville de Tsukuba à partir d'un champignon : le *Streptomyces tsukubaensis*. C'est en 1989 que l'efficacité du Tacrolimus comme immunosuppresseur a été démontrée chez des patients ayant subi une greffe hépatique.

MÉCANISME D'ACTION

Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Le Tacrolimus, antibiotique de la classe des macrolides et puissant inhibiteur des mécanismes immunitaires, se lie à une classe de protéines appelées les protéines de liaison du FK, ou FK BP (immunophiline) [1,2]. La formation d'un complexe à 5 sous-unités comprenant une protéine de liaison, le tacrolimus, la calmoduline et les calcineurines A et B provoque l'inhibition de l'activité phosphatase de la calcineurine. La synthèse d'ARNm de l'interleukine 2 (IL-2) n'est plus induite et conduit au blocage de la prolifération et des fonctions des cellules T.

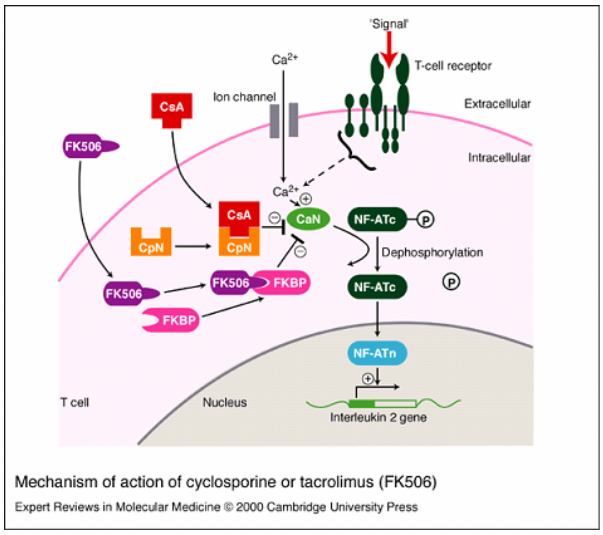

Figure 1 : Mécanisme d'action du tacrolimus (FK 506). Dans le cytoplasme, le tacrolimus lie un récepteur intracellulaire (FK BP) et forme un complexe qui se lie et bloque la calcineurine [3]. Ainsi le NF ATc (nuclear factor of activated T cell) ne peut pas entrer dans le noyau pour activer le gène de l'IL-2.

Pharmacocinétique

Le Tacrolimus peut être administré par voie orale ou intraveineuse, cette dernière étant moins fréquente. Les doses requises pour atteindre les mêmes concentrations sanguines sont plus élevées chez les enfants que chez les adultes. L'absorption du Tacrolimus au niveau du tube digestif est très variable; de plus, chez les transplantés, la pharmacocinétique de ce médicament présente de grandes variations inter- et intra-individuelles.

Le pic de concentration est obtenu chez le patient à jeun, une heure après la prise du médicament (en principe). La prise de nourriture diminue son absorption; il doit être administré à distance des repas. Le Tacrolimus se lie fortement aux érythrocytes et aux protéines, surtout à l'albumine sérique et à l'alpha 1 acide glycoprotéine.

La distribution entre les globules rouges et le plasma est affectée, en outre, par l'hématocrite et la température de séparation du plasma. Le sang total est donc un meilleur échantillon que le plasma pour en déterminer le taux thérapeutique. Sa demi-vie (8.7 h) est très variable (5 à 16 heures). Comme le tacrolimus est métabolisé à 99 % par le foie, la fonction rénale n'en affecte pas l'élimination et la pharmacocinétique.

Toxicité

La néphrotoxicité du tacrolimus est similaire à celle de la cyclosporine. La neurotoxicité est surtout observée après l'administration intraveineuse. De plus, le tacrolimus est diabétogénique chez 17 à 20 % des patients traités (aux doses requises immédiatement après la greffe).

Interactions

Le tacrolimus présente plusieurs interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs du système cytochrome P450, les bloqueurs calciques, les corticostéroïdes, la cyclosporine, etc. Il inhibe aussi le P450 intestinal et augmente l'absorption digestive des médicaments qui y sont métabolisés dont la cyclosporine.

Bromocriptine	Ethinyloestradiol	Nifédipine
Corticostéroïde	Kétoconazole	Oméprazole
Ergotamine	Méthylprednisone	Vérapamil
Erythromycine	Midazolam	

Tableau 1 : Médicaments courants inhibant *in vitro* le métabolisme du tacrolimus.

RÉSULTATS ATTENDUS

Les concentrations sanguines de Tacrolimus doivent être utilisées conjointement avec les informations fournies par l'évolution clinique pour guider la posologie. Les concentrations optimales peuvent différer d'un patient à l'autre sans relation évidente entre la posologie et la concentration sanguine.

Taux thérapeutique : 5 à 15 µg/l (selon le type de transplantation et le temps après la transplantation).

MÉTHODE DE DOSAGE

Après une étape de pré-traitement du sang total, le dosage s'effectue par une méthode immuno-enzymatique (méthode Abbott).

PRÉLÈVEMENT ET MATÉRIEL

Le dosage est uniquement effectué sur des échantillons de sang total.

Délai d'équilibration	2 jours
Délai de prélèvement	Avant dose suivante
Type de tube	Monovette ® EDTA
Position OFAS	8644.01
Tarif OFAS	70 points

RÉFÉRENCES

[1] Bernard Vinet et al. Revue sur le tacrolimus (FK506) : un immunosuppresseur en gain de popularité. Ann Biochim Clin Qué 1997; 36: 1-4.

[2] G.E. Pierard et al. Le médicament du mois, Le tacrolimus topique (Protopic®) Rev. Med Liege 2002; 8: 552-555.

[3] Stanilsaw M. Stepkowski, Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. Expert reviews in molecular medicine (http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk).

PERSONNES DE CONTACT

M. Nicolas Donzé nicolas.donze@consilia-sa.ch
Tél. 027 603 4821

Mme Raphaèle Riand-Voide raphaele.riand@consilia-sa.ch
Tél. 027 603 4835

DEMANDE D'ANALYSES ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA

Tél. 0848 603 603