

Sirolimus

Le sirolimus (rapamycine, Rapamune®) est un antibiotique de la famille des macrolides isolé de *Streptomyces hygroscopicus* qui possède une activité immunosuppressive dont le mécanisme d'action est original. Le sirolimus (SRL) bloque la transduction du signal intracellulaire de progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, mais n'inhibe pas la calcineurine comme le font la ciclosporine A et le tacrolimus. La prolifération des lymphocytes T, des lymphocytes B, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales est ainsi inhibée.

L'absorption est très variable (de 20 minutes à 3 heures) et la biodisponibilité faible (14 %). La liaison aux globules rouges est supérieure à 95 % tandis que la fraction plasmatique est fortement fixée à l'albumine. La principale voie du métabolisme est effectuée par le cytochrome P450 de type CYP3A4 au niveau hépatique et intestinal. Plusieurs métabolites circulent dans le sang, mais n'ont probablement pas d'activité immunosuppressive. Le SRL est principalement éliminé par voie biliaire. La demi-vie d'élimination est d'environ 60 heures. La ciclosporine (CsA) qui inhibe la CYP3A4 doit être administrée dans un délai de 4 heures avant l'administration de SRL. De même, le kétoconazole tend à augmenter la concentration de SRL tandis que la rifampicine, qui induit la synthèse de CYP3A4, diminue la concentration de SRL. Le mode d'administration doit toujours être identique (avec ou sans nourriture).

Le SRL est indiqué en prévention du rejet d'organes chez les patients adultes en greffe rénale. Le traitement est initié en association avec la CsA (sous sa forme microémulsion) et les corticoïdes. Le SRL peut être

poursuivi en traitement d'entretien immunosuppresseur avec des corticoïdes seulement si la CsA peut être arrêtée progressivement (sur une période de 4 à 8 semaines).


Le suivi thérapeutique pharmacologique du SRL doit être effectué, en raison d'une variabilité inter-individuelle importante des paramètres pharmacocinétiques, de la mauvaise corrélation entre la dose et la concentration, de l'existence d'une relation concentration/effet démontrée et des interactions médicamenteuses. Le dosage sur 2 ml de sang EDTA est réalisé une fois par semaine pendant le 1^{er} mois puis tous les 2 mois. Un dosage doit aussi être effectué en cas de changement de posologie ou s'il y a une modification des médicaments associés.


Le taux recherché dans le sang est de :

- 4 à 12 ng/ml au cours du traitement d'initiation ;
- 12 à 20 ng/ml au cours du traitement d'entretien après arrêt de la CsA.

Le sirolimus peut être dosé par immunodosages ou par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS).

Les études cliniques ont démontré une diminution de l'incidence et de la sévérité du rejet de greffe rénale chez l'adulte et une diminution des traitements immunosuppresseurs associés. On observe souvent une augmentation du cholestérol et des triglycérides. Le SRL possède certaines caractéristiques indésirables des autres immunosuppresseurs (risques d'infections et de tumeurs), mais il n'y a pas de néphrotoxicité.

 *Ciclosporine, Immunosuppresseurs, Mycophénolate mofétil, Tacrolimus*

 Kahan BD, Camardo JS.
Rapamycin : clinical results and future opportunities.
Transplantation 2001 ; 72/7 : 1181-1193.