

Rejet aigu induit par la rifampicine chez un patient transplanté pulmonaire

Sébastien Chanoine^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Claire Chapuis¹, Pharm.D., M.Sc., Christophe Pison^{3,4}, M.D., Ph.D., Audrey Lehmann¹, Pharm.D., M.Sc., Benoît Allenet^{1,5}, Pharm.D., Ph.D., Pierrick Bedouch^{1,6}, Pharm.D., Ph.D.

¹Pharmacien, Pôle pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, Grenoble, France;

²Assistant hospitalo-universitaire, Faculté de pharmacie, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France;

³Médecin, Clinique universitaire de pneumologie, Centre hospitalier universitaire de Grenoble, Grenoble, France;

⁴Professeur des universités, Faculté de médecine, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France;

⁵Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France;

⁶Maître de conférences des universités, Faculté de pharmacie, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

Reçu le 16 juin 2014; Accepté après révision par les pairs le 28 octobre 2014

Résumé

Objectifs : Décrire un cas clinique d'interactions médicamenteuses en transplantation d'organe solide ayant conduit au rejet aigu. Discuter des modalités thérapeutiques disponibles pour prévenir et traiter le rejet aigu en transplantation pulmonaire.

Résumé du cas : Le cas présenté concerne un homme âgé de 61 ans, traité avec une association rifampicine-isoniazide, bénéficiant d'une transplantation pulmonaire. Un rejet aigu a été mis en évidence quelques jours après l'intervention et a été traité par majoration de l'immunosuppression induite, avec une réponse partielle au traitement.

Discussion : Le rejet aigu constitue une des complications majeures de la transplantation pulmonaire. La prévention du rejet aigu repose essentiellement sur l'immunosuppression, par l'association d'un traitement d'induction et d'une trithérapie de maintenance. Dans le cas présenté, aucune étiologie non iatrogène n'a pu être mise en évidence, et la causalité des interactions médicamenteuses entre la rifampicine, puissant inducteur enzymatique, et les médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, mofétil mycophénolate, prednisone) a rapidement été établie dans la survenue du rejet.

Conclusion : La polymédication des patients transplantés conduit à de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles qu'il est important de déceler et de prendre en charge afin de maintenir l'efficacité clinique des traitements immunosuppresseurs.

Mots clés : Interactions médicamenteuses, rejet aigu, traitements immunosuppresseurs, transplantation pulmonaire

Introduction

La transplantation pulmonaire constitue aujourd'hui une solution thérapeutique pour les patients porteurs de pathologies respiratoires (principalement la bronchopneumopathie chronique obstructive, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'hypertension pulmonaire, la mucoviscidose et la fibrose pulmonaire) au stade d'insuffisance respiratoire chronique terminale. Elle a connu un essor important au niveau international au cours des vingt dernières années, avec une amélioration continue et significative de la survie et de la qualité de vie liée à la santé des patients transplantés¹⁻³. L'*International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* répertorie 4 326 transplantations cardiopulmonaires et 41 615 transplantations pulmonaires réalisées entre 1993 et 2011, avec une augmentation de la médiane de survie de 3,9 à 5,5 ans au cours de cette période⁴. La transplantation pulmonaire reste cependant une intervention chirurgicale lourde marquée par une mortalité précoce.

Le rejet aigu d'allogreffe est un problème majeur en transplantation d'organes solides. Outre la prise en charge prophylactique des complications chroniques (hypertension artérielle, insuffisance rénale, ostéoporose), la prise en charge des patients transplantés pulmonaires repose essentiellement sur l'immunosuppression, dont l'objectif est de prévenir l'activation des cellules B et T pouvant conduire au rejet de l'organe transplanté et de limiter son intensité. Le traitement immunosuppresseur comprend en général un traitement d'induction, mis en place au cours de l'intervention, et un traitement de maintenance immédiatement après la chirurgie. Les complications du traitement immunosuppresseur (infectieuses, néoplasiques, cardiovasculaires, métaboliques et rénales) sont potentiellement graves à moyen et long terme, et conduisent à une adaptation précoce des traitements ou de leurs posologies en fonction du contexte physiopathologique, du suivi thérapeutique, de la survenue d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles.

Pour toute correspondance : Sébastien Chanoine, Pôle pharmacie-Pavillon Vercors, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, FRANCE; Téléphone : 00 33 4 76 76 54 97; Télécopieur : 00 33 4 76 76 51 09; Courriel : SChanoine@chu-grenoble.fr

Description du cas

Le cas présenté concerne un homme âgé de 61 ans (71 kg, 172 cm, soit un indice de masse corporelle de 23,9 kg/m²) admissible à une transplantation pulmonaire en raison d'une insuffisance respiratoire chronique terminale sur emphysème post-tabagique, sous oxygénothérapie continue (1 L/min) et ventilation non invasive nocturne. Il présente, comme principaux antécédents, une dyslipidémie, une hypertension artérielle et un tabagisme sévère estimé à 21 paquets-années (facteurs de risque cardiovasculaires). Le bilan préopératoire a révélé une hypertension artérielle pulmonaire essentiellement postcapillaire conduisant à l'ajout du péridopril (2 mg par jour) et du furosémide (40 mg par jour). La mise en évidence d'un Elispot (*enzyme-linked immunospot*) positif pour la tuberculose a motivé l'introduction d'un traitement prophylactique par l'association rifampicine-isoniazide (600-300 mg par jour) pour une durée de trois mois.

Deux mois après le bilan préopératoire, le patient a bénéficié d'une transplantation mono-pulmonaire gauche sans dysfonction primaire du greffon^{5,6}. Le donneur et le receveur présentaient tous deux un statut sérologique positif pour *cytomegalovirus* (CMV) et *Epstein Barr Virus* (EBV). Une sérologie positive de la toxoplasmose a été mise en évidence uniquement chez le receveur. Le traitement immunosuppresseur d'induction associait la méthylprednisolone (500 mg à jour 0 et 375 mg à jour +1 post-transplantation) et le basiliximab, anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-2 (20 mg à jour 0 et jour +4 post-transplantation). À partir de jour +2 post-transplantation, l'immunosuppression a été maintenue par une trithérapie par voie orale comprenant le tacrolimus à une posologie initiale de 5 mg par jour, le mofétil mycophénolate (MMF) 2000 mg par jour et la prednisone 20 mg par jour. Les traitements associés sont présentés dans le tableau I.

L'évolution est marquée par la survenue, au jour +5 post-transplantation, d'une dégradation respiratoire sur œdème pulmonaire gauche de reperfusion, avec possible participation cardiogénique. Le rejet aigu de grade III, évoqué par la présence d'infiltrats lymphocytaires aux biopsies transbronchiques, a été confirmé par l'anatomopathologie. Un traitement intraveineux par méthylprednisolone (1000 mg au jour 1, 500 mg au jour 2, 250 mg au jour 3 puis décroissance progressive par voie orale de la posologie de prednisone de 25 à 50 % tous les trois à quatre jours pour atteindre une posologie de 0,15 mg/kg/jour) a été mis en place. Les biopsies transbronchiques de contrôle, réalisées une semaine après le traitement, retrouvent un rejet non évolutif. La présence d'anticorps anti-HLA (antigènes des leucocytes humains) de type DSA (*donor-specific antibody*) a conduit à la mise en place d'un traitement immunomodulateur par immunoglobulines polyvalentes (1 g/kg/jour pendant deux jours tous les mois pendant trois mois). Sur le plan biologique, aucune anomalie cliniquement significative n'est mise en évidence, notamment en faveur d'une infection (réaction en chaîne par polymérase (PCR) EBV et CMV négatives, cultures microbiologiques du liquide bronchoalvéolaire stériles, protéine C réactive (CRP) à 9 mg/L, leucocytes à 4,5 G/L). Le suivi thérapeutique a mis en évidence une concentration résiduelle sanguine en tacrolimus infrathérapeutique, persistante depuis le début de la transplantation pulmonaire, malgré une adhésion thérapeutique optimale (Figure 1).

Analyse

Rejet aigu en transplantation pulmonaire

Le rejet aigu constitue une des complications majeures de la transplantation pulmonaire, particulièrement au cours des premiers mois. Son incidence est plus élevée après une transplantation pulmonaire qu'après la transplantation d'autres organes solides et peut atteindre 36 à 75 % des patients au cours de la première année^{2,4,9}.

On distingue schématiquement deux types de rejet aigu en transplantation pulmonaire. Le rejet aigu cellulaire (bronchique ou vasculaire), dont 40 % des formes sont asymptomatiques, est médié par les lymphocytes T et diagnostiqué par biopsies transbronchiques. Le rejet aigu humoral, entité récemment reconnue, est lié à l'existence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur⁹. De présentation clinique semblable au rejet aigu cellulaire (dyspnée, hypoxémie, opacités thoraciques, toux), le rejet aigu humoral doit être évoqué notamment en présence d'anticorps anti-HLA spécifiques circulants (DSA), de capillarité et de positivité du C4d sur les cellules endothéliales⁹. Les facteurs de risque de survenue du rejet humoral sont multiples : allo-immunité ; infections virales à CMV ; reflux gastro-œsophagien ; polymorphismes dans le gène *MDR1* (gène de multirésistance aux drogues) et dans des gènes régulant l'immunité native^{2,9,10}.

Le rejet aigu humoral et cellulaire constituent des facteurs de risque majeurs de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), manifestation clinique du rejet chronique de l'allogreffe pulmonaire (dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire ou CLAD)^{5,11}. Le BOS se caractérise par une dégradation de la fonction ventilatoire et représente la principale complication de la transplantation pulmonaire et la première cause de mortalité à long terme^{4,11,12}.

Traitement du rejet aigu

L'identification des différents types de rejet aigu a permis de modifier le schéma thérapeutique de leur prise en charge. Le traitement conventionnel du rejet aigu cellulaire repose sur une corticothérapie pulsée intraveineuse à fortes doses (500 à 1000 mg par jour) pendant trois jours, suivie d'une décroissance progressive par voie orale. Une amélioration clinique, respiratoire et radiologique apparaît rapidement dans la plupart des cas, mais le rejet persiste histologiquement chez 26 % des patients⁹.

Le traitement du rejet aigu humoral par glucocorticoïdes en monothérapie est efficace dans moins de 25 % des cas¹³. La plasmaphérese constitue une option thérapeutique efficace pour la plupart des patients réfractaires aux corticoïdes^{13,14}. Cependant, son utilisation continue à être réservée aux formes sévères en raison des effets indésirables et des difficultés liées à cette technique¹⁴. Les immunoglobulines polyvalentes représentent une option thérapeutique actuellement largement utilisée pour cette indication (1 à 2 g/kg sur deux jours, tous les mois pendant six mois)¹⁵. L'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, en association avec les immunoglobulines polyvalentes a déjà montré son efficacité dans la transplantation rénale¹⁵. En transplantation pulmonaire, l'administration unique de rituximab à 375 mg/m², associée aux immunoglobulines polyvalentes et au traitement immunosuppresseur de

Tableau I. Caractéristiques pharmacocinétiques du traitement du patient à jour +4 post-transplantation^{7,8} (NB : les cytochromes les plus importants sont notés en gras)

Objectif thérapeutique	DCI	Posologie	Métabolisme	Élimination	Substrat enzymatique	Inducteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique
Prévention du rejet	Tacrolimus	20 mg/jour	Hépatique, intestinal, rénal	T _{1/2} = 12 – 35 h Fécale (92,6 ± 30,7 %)	3A4, 3A5, 3A7	—	3A4
	Mycophénolate mofétil	4 000 mg/jour	Présystémique, hépatique	T _{1/2} = 13 – 17 h Rénale (93 %)	—	—	—
	Prednisone	60 mg/jour	Hépatique	T _{1/2} = 2 – 3 h Rénale	3A4	1A1, 1A2, 2C19, 3A4	3A4
Prophylaxie contre la réactivation du CMV	Valganciclovir	900 mg/jour	Intestinal, hépatique	T _{1/2} = 4,08 h Rénale (81,5 ± 22,0 %)	—	—	—
Prophylaxie contre l'infection à <i>P. jiroveci</i> (et traitement associé)	Pyriméthamine (P) / Sulfadoxine (S)	50/1000 mg/ semaine	Hépatique (P)	T _{1/2} = 96 h (P) – 192 h (S) Rénale	—	—	Pyriméthamine : 2C8, 2C9, 2D6
	Folinate de calcium	50 mg/ semaine	Intestinal, hépatique	T _{1/2} = 6 – 7 h Rénale	—	—	—
Prophylaxie contre la tuberculose	Rifampicine / Isoniazide	600/300 mg/ semaine	Hépatique	Rifampicine : T _{1/2} = 3,35 ± 0,66 h Biliaire (> 70 %) Isoniazide : T _{1/2} = 0,5 – 5 h Rénale (50 à 70 %)	Rifampicine : 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5 Isoniazide : 2E1	Rifampicine : 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9 , 2C18, 2C19 , 2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5 , 3A7, 3A11, 3A43 Isoniazide : 2E1	Rifampicine : 2A6, 2C8, 3A4, 3A5, 7A1 Isoniazide : 1A2, 2A6, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19 , 2D6, 2E1
Prophylaxie contre l'ostéoporose cortico-induite	Calcium	1000 mg/jour	—	Rénale (+++)	—	—	—
	Cholécalciférol	80 000 UI/ mois	Hépatique, rénal	T _{1/2} = 15 – 40 jours Biliaire	27A	—	1A1, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6
Prophylaxie contre le RGO	Ésoméprazole	20 mg/jour	Hépatique	T _{1/2} = 1,0 – 1,5 h Rénale (80 %)	2C19, 3A4	—	—
Traitement de l'HTAP post-capillaire	Périndopril	2 mg/jour	NR	T _{1/2} = 17 h Rénale	—	—	—
	Furosémide	40 mg/jour	Hépatique (faible)	T _{1/2} = 2 h Rénale	2E1	—	—
Traitement antalgique	Paracétamol	Au besoin	Hépatique	T _{1/2} = 1 – 4 h Rénale (80 %)	1A1, 1A2 , 2A6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5	2D6, 2E1, 3A4, 3A5	3A5
Traitement de l'anxiété	Hydroxyzine	50 mg/jour	Hépatique	T _{1/2} = 20 – 25 h NR	—	—	2D6
Prévention des thromboses	Enoxaparine sodique	4 000 UI/jour	Hépatique	T _{1/2} = 4,5 h Rénale (40 %)	—	—	—

CMV : cytomegalovirus; DCI : dénomination commune internationale; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire; NR : non renseigné; RGO : reflux gastro-œsophagien

maintenance, constitue un choix thérapeutique intéressant, dont l'efficacité semblerait supérieure à l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes seules¹².

Prévention du rejet aigu

La prévention du rejet aigu repose essentiellement sur l'immunosuppression. Le traitement immunosuppresseur

s'appuie sur l'association d'un traitement d'induction et de maintenance. Le traitement d'induction a pour objectif d'exercer une immunosuppression rapide sur le receveur pendant la période post-transplantation immédiate. Son utilisation en transplantation pulmonaire reste controversée en l'absence de bienfait clairement démontré et ne concerne que 40 % des centres^{3,4,16}.

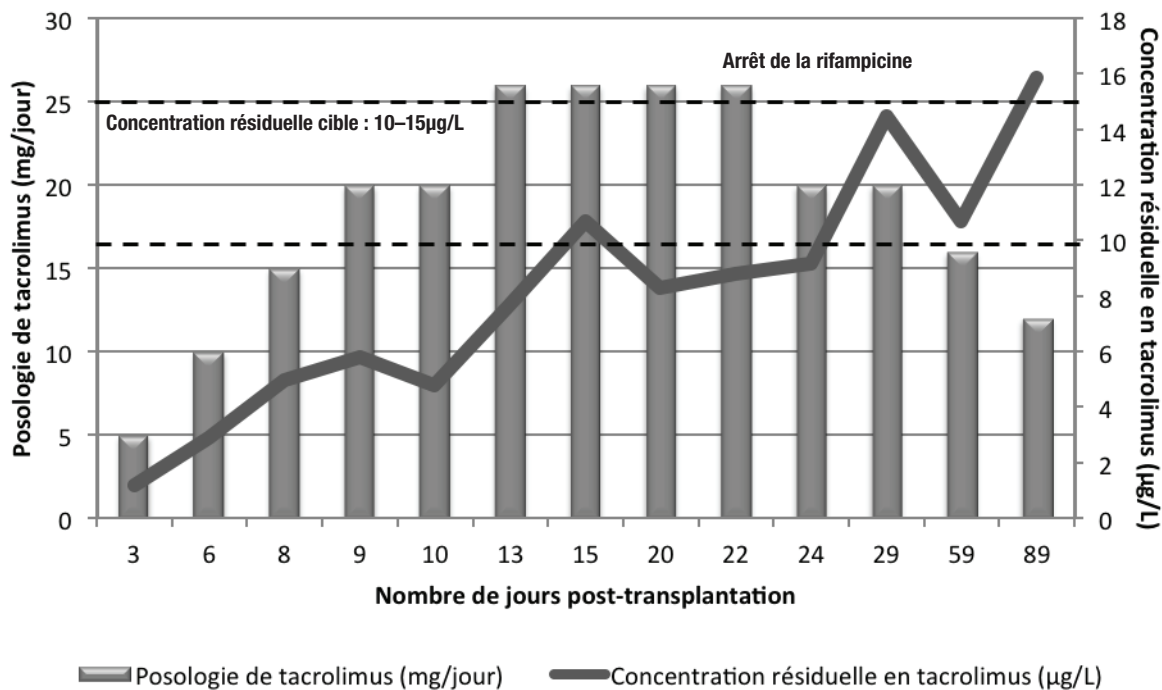


Figure 1. Suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations résiduelles sanguines en tacrolimus du patient

Le traitement d'induction repose sur une association de médicaments dont le choix dépend des facteurs de risque liés au donneur et au receveur (compatibilité HLA, temps d'ischémie froide de l'organe)¹⁷. La plupart des centres de transplantation pulmonaire ont validé l'utilisation d'un traitement d'induction couplant anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires et corticothérapie à forte dose (500 à 1000 mg par jour pendant trois jours). Malgré leurs effets indésirables plus graves, les anticorps polyclonaux de lapin antithymocytes humains sont plus utilisés que les anticorps polyclonaux équins en raison de leur plus grande efficacité, à la posologie usuelle de 1 à 5 mg/kg sur trois à quatre jours par voie veineuse centrale à cause du risque de phlébite¹⁸. Le daclizumab et le basiliximab sont des anticorps monoclonaux anti-CD25 chimériques déjà utilisés dans l'immunosuppression d'induction d'organes solides¹⁶. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52 humanisé, qui présente un intérêt pour la diminution de l'intensité de l'immunosuppression de maintenance¹⁹. Essentiellement étudié en transplantation rénale, ses résultats sont prometteurs et pourraient être extrapolés aux patients transplantés pulmonaires¹⁸.

L'immunosuppression de maintenance en transplantation pulmonaire repose généralement sur une trithérapie par voie orale associant un glucocorticoïde, un inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus ou la cyclosporine, et un inhibiteur du cycle cellulaire, le MMF ou l'azathioprine. Il n'existe pas de données probantes permettant de recommander une substance active plutôt qu'une autre au sein des trois classes thérapeutiques pour la prévention du rejet aigu. Les glucocorticoïdes, utilisés à une posologie de 0,1 mg/kg/jour en traitement de maintenance, jouent un rôle important dans la prévention et le traitement du rejet²⁰. En raison de leurs effets indésirables à moyen et à long terme (hyperglycémie,

hypertension artérielle, ostéoporose), l'élaboration de nouvelles stratégies est en cours afin de réduire l'utilisation de cette classe pharmacologique, notamment en augmentant la posologie des autres immunosuppresseurs pour compenser cette réduction²⁰.

Bien que la décision soit basée sur le contexte physiopathologique du patient et ses facteurs de risque, l'inhibiteur de la calcineurine le plus utilisé actuellement demeure le tacrolimus¹⁸. Il présenterait une supériorité sur la cyclosporine du fait qu'il réduise la fréquence du rejet aigu vasculaire et bronchique ainsi que du rejet chronique²¹. L'utilisation d'inhibiteur de la calcineurine nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. La concentration résiduelle sanguine cible varie selon le délai post-transplantation et l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs (concentrations résiduelles sanguines cibles : 5 à 15 µg/L pour le tacrolimus et 100 à 300 µg/L pour la cyclosporine)¹⁶.

Les inhibiteurs de la prolifération cellulaire (MMF, azathioprine) présentent une efficacité comparable et sont utilisés en combinaison avec les inhibiteurs de la calcineurine pour le traitement de maintenance²². L'instauration d'un traitement par azathioprine nécessite un génotypage de la thiopurine méthyltransférase (TPMT), enzyme responsable de l'inactivation des métabolites de l'azathioprine. La déficience de l'activité enzymatique de la TPMT augmente le risque de myélotoxicité (neutropénie particulièrement) et de toxicité hépatique²⁰.

Les inhibiteurs de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), comme le sirolimus et son dérivé, l'évérolimus, présentant une augmentation de la biodisponibilité, représentent une solution de remplacement du tacrolimus, en raison d'une diminution de la néphrotoxicité et d'une

réduction des effets indésirables métaboliques²⁰. Leur utilisation requiert un suivi thérapeutique pharmacologique (concentrations résiduelles sanguines cibles : 10 à 20 µg/L pour le sirolimus et 3 à 12 µg/L pour l'évérolimus). Ils ne doivent pas être utilisés pendant la période post-transplantation immédiate en raison de leurs propriétés antiprolifératives et inhibitrices de la cicatrisation des plaies²⁰. La survenue de cas de déhiscence des anastomoses bronchiques, parfois fatals, chez des patients transplantés pulmonaires *de novo* ayant été traités par une association immunosuppressive comprenant du sirolimus a conduit à limiter son utilisation pour la prévention du rejet chez les patients recevant une transplantation pulmonaire^{16,18}.

Discussion

Outre le choix des traitements immunosuppresseurs, la stratégie thérapeutique doit être optimisée en fonction du contexte physiopathologique (infection, rejet, pathologie maligne), du suivi thérapeutique (concentrations sanguines résiduelles ou aire sous la courbe), de l'efficacité, de la survenue d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses potentielles. Plusieurs facteurs susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, MMF, prednisone) ont été décelés : facteurs physiopathologiques (âge, sexe, poids et ethnie du patient, comorbidités, utilisation concomitante de médicaments, type d'organe transplanté, délai post-transplantation, état des fonctions rénales et hépatiques, troubles digestifs, alimentation), facteurs biologiques (albuminémie, bilirubinémie, urémie, hémocrite), et facteurs pharmacogénétiques (polymorphismes génétiques des cytochromes P450, glycoprotéines-P)²³⁻²⁵.

Dans le cas clinique présenté, les éléments cliniques et biologiques recueillis ont conduit à attribuer la survenue du rejet aigu à une étiologie iatrogène générée par une interaction pharmacocinétique entre les médicaments immunosuppresseurs, substrats des cytochromes P450 3A4/5, et la rifampicine, puissant inducteur enzymatique de ces isoenzymes. Bien que le métabolisme du tacrolimus présente une variabilité pharmacocinétique inter-(polymorphismes génétiques du cytochrome P450) et intra-individuelles (faibles taux d'hémocrite et de protéines plasmatiques, entraînant une augmentation de la fraction libre du tacrolimus), aucun élément, en-dehors de l'effet inducteur de la rifampicine, n'a pu être mis en évidence pour expliquer la persistance de concentrations résiduelles infrathérapeutiques en tacrolimus chez ce patient²⁶.

L'absence d'infection virale, notamment à CMV, et la prévention du reflux gastro-œsophagien par un inhibiteur de la pompe à protons sont des facteurs également en faveur d'une étiologie iatrogène impliquée dans la survenue du rejet aigu. D'un point de vue chronologique, l'apparition *de novo* d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur, facteur de risque de survenue de rejet aigu cellulaire, ne permet pas d'expliquer cet événement. Parmi les médicaments potentiellement impliqués dans cette interaction (tableau I), bien que la prednisone soit responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques de tacrolimus par induction enzymatique du cytochrome P450 3A4, une interaction médicamenteuse entre la rifampicine et les

médicaments immunosuppresseurs a été évoquée en raison de la chronologie des événements (augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus à l'arrêt de l'antibiothérapie). En utilisant l'échelle de probabilité des interactions médicamenteuses (EPIM) développée par Horn et coll., un score de six a été obtenu, ce qui indique une interaction probable entre la rifampicine et les médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, MMF et prednisone)²⁷.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine sont responsables de nombreuses interactions médicamenteuses. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique de la plupart des isoenzymes du cytochrome P450 (2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4/5). Elle peut également induire l'expression des protéines transmembranaires impliquées dans la résistance aux drogues [glycoprotéines-P, protéines de multirésistance aux traitements (MRP2)], mais aussi de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT1A1), de la monoamine oxydase B, de flavines contenant des monooxygénases (FMO 4 et 5), des sulfotransférases et de certains isoformes de la glutathion S-transférase^{7,8,28-30}. Outre ses capacités inductrices, la rifampicine possède des propriétés inhibitrices, vraies ou par compétition, sur certaines isoenzymes du cytochrome P450 (2A6, 2C8, 3A4/5), mais également sur les transporteurs OATP (*organic anion-transporting polypeptides*)^{30,31}.

Les propriétés inductrices et inhibitrices de la rifampicine complexifient le mécanisme des interactions médicamenteuses, notamment quant au délai d'apparition de l'effet de l'antibiotique, l'induction étant un phénomène d'apparition plus lente mais plus prolongée après l'arrêt du traitement que celui de l'inhibition. La voie et le rythme d'administration des médicaments impliqués dans une interaction médicamenteuse avec la rifampicine jouent également un rôle important dans l'effet de l'antibiotique sur leur métabolisme. Bien que la rifampicine ait une action marquée sur l'élimination des médicaments administrés par voie intraveineuse, son effet sur le métabolisme des médicaments est significativement plus important lorsqu'ils sont administrés par voie orale, avec une élimination présystémique par l'intestin et le foie (expression des cytochromes P450 2C9, 3A4)³⁰.

La littérature médicale fait état des conséquences cliniques de l'interaction entre la rifampicine et les inhibiteurs de la calcineurine^{32,33}. Les inhibiteurs de la calcineurine sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4/5 dans le foie⁸. Cette même littérature décrit aussi le mécanisme d'efflux engendré par les glycoprotéines-P (ABCB1) hépatiques et rénales³⁴. Outre la diminution de l'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine par l'augmentation de leur métabolisme hépatique (diminution des concentrations sanguines), la rifampicine diminue la biodisponibilité orale du tacrolimus et de la cyclosporine en induisant probablement leur métabolisme dans la paroi intestinale³⁵. Une variabilité de l'effet de la rifampicine sur le métabolisme du tacrolimus possiblement liée à la pharmacogénétique est évoquée dans la littérature médicale³⁶. Bien que l'influence des polymorphismes génétiques du cytochrome P450 3A4 et des glycoprotéines-P sur les paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus reste incertaine, l'influence des polymorphismes du cytochrome P450 3A5 est bien établie³⁶. Le cytochrome P450 3A5, dont l'expression est hétérogène dans la population, présente deux polymorphismes génétiques principaux

impliqués dans les modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments : l'allèle sauvage 3A5*1 et l'allèle muté (non fonctionnel) 3A5*3³⁷. Les porteurs de l'allèle cytochrome P450 3A5*1 requièrent une posologie en tacrolimus plus importante et un délai d'atteinte des concentrations sanguines thérapeutiques plus long que les porteurs homozygotes de l'allèle cytochrome P450 3A5*3³⁷⁻⁴⁰.

L'interaction entre le MMF et la rifampicine entraîne une diminution significative des concentrations sanguines d'acide mycophénolique (MPA), métabolite actif du MMF, mais son implication clinique en termes de risque de rejet aigu ou d'apparition d'effets indésirables reste à démontrer^{41,42}. Cette interaction serait liée à l'augmentation de l'activité de l'UGT (enzyme responsable de la transformation du MPA en métabolite inactif) par la rifampicine dans le foie, les intestins et les reins^{41,42}. La rifampicine influencerait également le métabolisme des métabolites du MMF par induction de l'expression des protéines MRP2 dans le foie, les intestins et les reins⁴². Cependant, une inhibition du cycle entérohépatique du MPA par la rifampicine a également été mise en évidence chez les patients transplantés rénaux⁴². Bien que la rifampicine augmente l'expression des protéines MRP2, la capacité de transport des protéines est inhibée par l'antibiotique, probablement parce que la rifampicine est elle-même un substrat de MRP2^{43,44}. Par ailleurs, des polymorphismes génétiques d'UGT (UGT1A) et de MRP2 ont été observés, mais leur implication clinique reste mal connue^{45,46}. Un suivi thérapeutique strict est nécessaire en raison du risque de diminution de l'efficacité clinique et de l'augmentation des métabolites glucuronides toxiques pouvant conduire à l'apparition d'effets indésirables⁴².

L'interaction entre les glucocorticoïdes et la rifampicine est clairement établie et cliniquement importante. La coadministration de rifampicine entraîne, par induction enzymatique du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine-P, une élimination exagérée des glucocorticoïdes⁴⁷. Une augmentation de la posologie de glucocorticoïdes est donc justifiée, en particulier à faible posologie, en cas d'association à la rifampicine. Dans ce contexte de rejet aigu, le traitement immunosuppresseur de maintenance du patient a été majoré (4000 mg par jour de MMF et adaptation posologique du tacrolimus en fonction des concentrations résiduelles jusqu'à atteindre 26 mg par jour à jour +13 post-transplantation). Les biopsies transbronchiques de contrôle, réalisées quatre semaines après le traitement du rejet, montrent un rejet de grade I. Le traitement par rifampicine-isoniazide, entrepris deux mois avant la transplantation pulmonaire, a été maintenu jusqu'à jour +24 post-transplantation en raison du

risque de survenue de tuberculose maladie. Outre le contexte d'immunosuppression, la transplantation pulmonaire constitue en elle-même un facteur de risque majeur de survenue de tuberculose⁴⁸. Un dépistage par test IGRA (test de détection d'interféron gamma) est donc fortement recommandé avant la transplantation et doit conduire à une chimioprophylaxie, le cas échéant.

Le traitement par rifampicine reste cependant largement controversé en transplantation, en raison de la réduction des concentrations sanguines des immunosuppresseurs par l'antibiotique. Une surveillance thérapeutique étroite (concentrations résiduelles sanguines en tacrolimus; aires sous la courbe de MMF et tacrolimus, au besoin) et, le cas échéant, une adaptation posologique (sans modification du traitement immunosuppresseur ou sans introduction d'inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4) ont eu lieu chez ce patient du fait de la persistance de l'effet inducteur de la rifampicine jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement.

Conclusion

Le cas présenté souligne la complexité de la prise en charge des patients transplantés pulmonaires. Celle-ci repose principalement sur l'immunosuppression afin de prévenir le risque de rejet aigu ou chronique et de les traiter. Les traitements immunosuppresseurs présentent un fort risque d'interactions médicamenteuses en raison de la mise en place de nombreuses thérapeutiques prophylactiques ou curatives, systématiques ou selon le contexte physiopathologique du patient. La recherche d'interactions médicamenteuses potentielles et la réalisation d'un suivi thérapeutique étroit sont donc fortement recommandées afin d'obtenir et de maintenir l'efficacité clinique des traitements immunosuppresseurs.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Quetant S, Rochat T, Pison C. Results of lung transplantation. *Rev Mal Respir* 2010;27:921-38.
2. Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications of lung transplantation: perioperative complications, acute and chronic rejection. *Rev Mal Respir* 2009;26:639-53.
3. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23:159-71.
4. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation—Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012 Oct;10:1045-51.
5. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454-9.
6. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP et coll. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161-5.
7. Wishart D. Drug Bank: open data drug & drug target database. Version 3.0. [en ligne] <http://www.drugbank.ca/> (site visité le 12 juin 2014).
8. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Senger C, Goldsobel G, Kuzman D et coll. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 2010;38:D237-43.
9. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:159-71.
10. Girmila AL, McCurry KR, Iacono AT, Duquesnoy R, Corcoran TE, Awad M et coll. HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1135-41.
11. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271-81.
12. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, Aloush AA, Mohanakumar T, Patterson GA et coll. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:973-80.
13. Astor TL, Weill D, Cool C, Teitelbaum I, Schwarz MI, Zamora MR. Pulmonary capillaritis in lung transplant recipients: treatment and effect on allograft function. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2091-7.
14. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:54-65.
15. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH et coll. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.
16. Bhorade SM, Stern E. Immunosuppression for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:47-53.
17. Woo MS. Overview of lung transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:154-63.
18. Thompson ML, Flynn JD, Clifford TM. Pharmacotherapy of lung transplantation: an overview. *J Pharm Pract* 2013;26:5-13.
19. Agarwal A, Shen LY, Kirk AD. The role of alemtuzumab in facilitating maintenance immunosuppression minimization following solid organ transplantation. *Transpl Immunol* 2008;20:6-11.
20. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
21. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA et coll. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1012-8.
22. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD et coll. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998-1003.
23. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-53.
24. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58.
25. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staats CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:711-41.
26. Op den Buijsch RA, Christiaans MH, Stolk LM, de Vries JE, Cheung CY, Undre NA et coll. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:427-35.
27. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80.
28. Magnarin M, Morelli M, Rosati A, Bartoli F, Candussio L, Giraldo T et coll. Induction of proteins involved in multidrug resistance (P-glycoprotein, MRP1, MRP2, LRP) and of CYP 3A4 by rifampicin in LLC-PK1 cells. *Eur J Pharmacol* 2004;483:19-28.
29. Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:849-57.
30. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:819-50.
31. Vavricka SR, Van Montfort J, Ha HR, Meier PJ, Fattinger K. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology* 2002;36:164-72.
32. Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, Dressler D, Bekersky I. Effects of rifampin on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999;39:91-6.
33. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:27-31.
34. Cascorbi I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handb Exp Pharmacol* 2011;201:261-83.
35. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:453-7.
36. Naylor H, Robichaud J. Decreased tacrolimus levels after administration of rifampin to a patient with renal transplant. *Can J Hosp Pharm* 2013;66:388-92.
37. Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, Chen ZH, Tang Z, Chen JS et coll. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:638-43.
38. Macphee IA, Fredericks S, Mohamed M, Moreton M, Carter ND, Johnston A et coll. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation* 2005;79:499-502.
39. Ferrareso M, Tirelli A, Ghio L, Grillo P, Martina V, Torresani E et coll. Influence of the CYP3A5 genotype on tacrolimus pharmacokinetics and pharmacodynamics in young kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2007;11:296-300.
40. Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:119-27.
41. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:81-8.
42. Naesens M, Kuypers DR, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K et coll. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:509-21.
43. Cui Y, König J, Keppler D. Vectorial transport by double-transfected cells expressing the human uptake transporter SLC21A8 and the apical export pump ABCG2. *Mol Pharmacol* 2001;60:934-43.
44. Lau YY, Okochi H, Huang Y, Benet LZ. Multiple transporters affect the disposition of atorvastatin and its two active hydroxy metabolites: application of *in vitro* and *ex situ* systems. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:762-71.
45. Dupuis R, Yuen A, Innocenti F. The influence of UGT polymorphisms as biomarkers in solid organ transplantation. *Clin Chim Acta* 2012;413:1318-25.
46. Ting LS, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, Riggs KW, Guillemette C, Ensom MH. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study. *Pharmacotherapy* 2010;30:1097-108.
47. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:923-5.
48. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M et coll. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESI-TRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657-65.

Abstract

Objectives: To describe a clinical case of drug interaction in a solid-organ transplant that resulted in acute lung transplant rejection. To discuss the available therapeutic modalities for preventing and treating acute rejection in lung transplantation.

Case summary: A 61-year-old male treated for latent tuberculosis with an association of rifampicin-isoniazid underwent a lung transplantation for which he received immunosuppressant agents (tacrolimus, mofetil mycophenolate, and prednisone). Acute lung transplant rejection was observed a few days after the procedure. Doses of immunosuppression agents were increased with a partial response to the treatment.

Discussion: Acute rejection is one of the main complications of lung transplantation. Its prevention is based mainly on immunosuppression with induction therapy followed by maintenance therapy. In this case, no noniatrogenic etiology could be identified. A drug interaction between rifampicin, a potent enzyme inducer, and immunosuppressant agents (tacrolimus, mofetil mycophenolate, and prednisone) was established in this occurrence of rejection.

Conclusion: Polymedication in transplant patients leads to the potential for drug interactions that should be taken into consideration in order to maintain the clinical efficacy of the immunosuppressive therapy.

Key words: Acute rejection, drug interactions, immunosuppressive therapies, lung transplantation, rifampicin