

Changements posologiques engendrés par le monitoring de la cyclosporine deux heures après la prise chez les patients greffés cardiaques

Amélie Lefebvre, Nathalie Châteauvert, Chantale Simard

Résumé

Objectif : Décrire les modifications posologiques engendrées par le monitoring de la cyclosporine au temps zéro, deux heures après la prise par rapport au temps zéro chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque.

Méthodologie : Les ajustements réels des doses de cyclosporine ont été réalisés selon la concentration plasmatique obtenue lors du prélèvement sanguin au temps zéro, soit avant la prise matinale. Un ajustement théorique des doses, calculé selon les recommandations figurant dans la littérature scientifique, a été réalisé selon la concentration plasmatique obtenue avec le prélèvement sanguin deux heures après la prise. On a calculé la différence existant entre les doses ajustées selon la concentration plasmatique lors du prélèvement sanguin au temps zéro et celles calculées selon la concentration plasmatique lors du prélèvement sanguin deux heures après la prise.

Résultats : Pour huit patients (47 %), il n'y a eu aucune différence entre la dose ajustée à l'aide de la concentration plasmatique au temps zéro et la dose théorique ajustée à l'aide de la concentration plasmatique deux heures après la prise. Cependant, pour neuf patients (53 %), les résultats plasmatiques obtenus lors du prélèvement sanguin deux heures après la prise excédaient les intervalles visés, ce qui a permis de démontrer que les doses de cyclosporine servies à ces patients auraient pu être diminuées significativement de 27 % en moyenne.

Conclusion : Les résultats laissent entendre que le monitoring de la cyclosporine à l'aide de la concentration plasmatique obtenue deux heures après la prise pourrait permettre de diminuer significativement les doses de cyclosporine.

Mots clés : Transplantation cardiaque, cyclosporine, pharmacocinétique.

Introduction

La transplantation cardiaque demeure le premier choix de chirurgie pour plusieurs patients présentant une maladie cardiovasculaire grave. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) exécute environ dix transplantations cardiaques par an, depuis plus de dix ans. Avec l'amélioration des techniques chirurgicales et de la thérapie immunosuppressive, les

transplantations d'organes solides ont grandement évolué depuis les vingt dernières années. La cyclosporine A (cyA) microémulsion est reconnue comme étant la pierre angulaire de l'immunosuppression depuis près de deux décennies^{1,2}. Il s'agit d'un agent immunosuppresseur puissant qui s'est révélé efficace pour prolonger la survie des patients ayant subi des allogreffes. Par contre, cette molécule possède un index thérapeutique très étroit. Une concentration sanguine trop élevée du médicament amène plusieurs effets indésirables, tels que l'hypertension et la néphrotoxicité, alors qu'une concentration sanguine trop faible mène au rejet du greffon². Dans une analyse américaine comprenant 69 321 patients ayant subi une transplantation d'un organe solide autre que les reins, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire < 29 ml/min) après un délai moyen de cinq ans post-greffe variait de 6,9 % à 21,3 % selon le type de transplantation³. La néphrotoxicité secondaire à la prise de cyA est préoccupante, puisqu'elle peut nécessiter une diminution des doses et même l'arrêt de la cyA, ce qui augmente considérablement les risques de rejets et de décès. De plus, l'apparition d'une insuffisance rénale chronique augmente de 4,5 fois le risque de décès.

Mécanisme d'action

La cyA est un polypeptide cyclique d'origine fongique constitué de onze acides aminés et est un agent de la classe des inhibiteurs de la calcineurine⁴. L'immunosuppression induite par la cyA est le résultat d'une liaison à une protéine cytosolique : la cyclophiline, les deux formant un complexe qui se lie à son tour à la calcineurine. Il s'ensuit un blocage de la transcription du gène des interleukines-2 (IL-2) par les récepteurs des lymphocytes T, empêchant ainsi une réponse à la stimulation antigénique engendrée par le nouvel organe⁵.

Amélie Lefebvre, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier régional du Grand-Portage. Au moment de la rédaction du projet, elle était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval

Nathalie Châteauvert, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Chantale Simard, B.Pharm. Ph.D., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et professeure adjointe à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et au Centre de recherche de l'Hôpital Laval

Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'absorption de la cyA par la voie gastro-intestinale est variable et imprévisible surtout dans les quatre premières heures suivant la prise. Ceci confère au médicament une grande variabilité inter et intra-individuelle quant à l'exposition à l'immunosuppression⁴. La cyA est métabolisée par le foie et l'intestin grêle par l'action des enzymes du cytochrome P-450 (CYP3A). Plus de vingt-cinq métabolites ont été identifiés, mais leur effet immunosuppresseur est moindre que le composé d'origine⁶. Plusieurs médicaments métabolisés par le CYP3A affectent les concentrations sanguines de cyA. Ces médicaments modifient la concentration sanguine de la cyA en induisant ou en inhibant son métabolisme ou encore en affectant l'absorption de cette dernière. Puisque les paramètres pharmacocinétiques de la cyA varient largement entre les individus, il importe d'effectuer un monitoring des concentrations sanguines afin d'évaluer l'efficacité du médicament, tout en minimisant sa toxicité⁷.

Des études ont démontré que les effets pharmacodynamiques de la cyA sont maximaux entre 1,5 et 2,5 heures après l'administration. Halloran et ses collègues ont établi que le plus haut degré d'inhibition de la calcineurine et de la production d'interleukines-2 se produisait dans les deux premières heures après la prise de cyA⁸. L'inhibition de l'activation des lymphocytes T était maximale dans ce même délai. Ces données viennent appuyer le concept disant que le monitoring effectué à l'aide de la concentration plasmatique obtenue avec le prélèvement sanguin deux heures après la prise (C2) reflète mieux l'efficacité immunosuppressive de la cyA par rapport au monitoring à l'aide de la concentration plasmatique obtenue lors du prélèvement sanguin au temps zéro (C0).

Évolution du monitoring de la cyA

Depuis plus de vingt-cinq ans déjà, et de nos jours encore, le monitoring thérapeutique de la cyA fait l'objet de discussions et de débats. Aucun consensus n'a encore été établi quant à la méthode de monitoring à privilégier lors des transplantations cardiaques. Le monitoring de la cyA selon le prélèvement sanguin avant la prise matinale a été l'une des premières méthodes de monitoring utilisées avec ce médicament et l'est encore aujourd'hui pour plusieurs cliniciens. Toutefois, la faible corrélation entre la C0 et les événements cliniques a entraîné le besoin d'une meilleure définition des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament, et par le fait même, de son monitoring⁸. L'optimisation de la thérapie avec la cyA par une stratégie pharmacocinétique a été étudiée dès 1988 par Kahan et Grevel⁹. Ils ont dit que, pour un individu donné, il existe un écart thérapeutique très étroit qui produit l'immunosuppression sans produire de toxicité. Dans la pratique clinique, la sélection de la dose appropriée de cyA est compliquée par l'énorme variabilité inter et intra-

individuelle de ses paramètres pharmacocinétiques. Les variations du degré d'absorption du médicament, du volume de distribution et du métabolisme sont tellement marquées que le monitoring avec la C0 ne reflète pas de manière précise ces paramètres pour un individu donné. Kahan a donc proposé une stratégie de dosage fondée sur l'administration de doses standard de cyA, suivie d'une série de prélèvements sanguins qui permettent de calculer les paramètres pharmacocinétiques individuels. Cette stratégie permet d'estimer l'exposition au médicament par l'aire sous la courbe (ASC) de zéro à douze heures (ASC₀₋₁₂)^{8,9}. Cette approche de monitoring de la cyA a été validée par quelques études cliniques qui ont confirmé qu'une faible exposition au médicament était associée à un faible taux de survie postgreffe, ainsi qu'à une incidence de rejet du greffon plus élevée. Par ailleurs, les valeurs plus grandes d'ASC étaient significativement liées à la néphrotoxicité.

Comme le monitoring de l'ASC₀₋₁₂ est irréaliste en pratique, Keown a étudié la pharmacocinétique de la cyA chez des greffés rénaux, en tentant d'obtenir une méthode de monitoring offrant une bonne corrélation avec l'ASC₀₋₁₂¹⁰. Il a trouvé que l'aire sous la courbe de zéro à quatre heures (ASC₀₋₄) offrait une bonne corrélation avec l'exposition globale à l'immunosuppression sur douze heures (ASC₀₋₁₂). En 1998, Cantarovich et ses collègues ont réalisé une étude sur 30 greffés cardiaques stables. Ils ont démontré que la meilleure corrélation avec l'ASC₀₋₄ était la C2 avec un coefficient de corrélation de 0,82, en comparaison avec le prélèvement pré-dose (C0 ; r = 0,41), celui une heure post-dose (C1 ; r = 0,57) et celui effectué quatre heures post-dose (C4 ; r = 0,35)¹¹. De plus, une diminution significative des doses de cyA par le monitoring basé sur la C2 a été obtenue, sans preuve de rejet.

Monitoring avec la C2

De nombreuses études ont validé le prélèvement effectué deux heures post-dose et ont prouvé les bienfaits cliniques de ce monitoring de la cyA dans les transplantations rénales, hépatiques, pulmonaires et cardiaques¹¹⁻¹⁴. La littérature scientifique démontre que la C2 permet une meilleure précision de l'exposition à l'immunosuppression et une meilleure corrélation avec les événements cliniques. De plus, avec le monitoring deux heures post-dose, les doses de cyA peuvent être réduites, ce qui permet une diminution de la néphrotoxicité et des autres effets indésirables sans augmenter le risque de rejet^{13,15}. Le monitoring de la cyA avec la C2 est maintenant une pratique courante lors de greffes hépatiques et rénales ayant des cibles thérapeutiques bien définies^{16,17}. Cependant, pour les greffes cardiaques, les données sont moins nombreuses et aucun consensus d'expert n'appuie le monitoring de la cyA basé sur la C2. Les quelques données disponibles relatives aux greffés cardiaques (>1 an) semblent démontrer que les doses quotidiennes de cyA seraient moins importantes avec un ajustement posologique basé sur la C2, et les avantages de ce monitoring sont semblables à ceux démontrés dans les autres types de greffes^{14,18}. Cantarovich et ses col-

lègues ont étudié l'impact qu'a le monitoring basé sur la C2 sur les doses de cyA et sur les avantages cliniques chez les greffés cardiaques stables (>1 an). Ceux-ci étaient définis par l'absence de rejet, la survie, l'absence de dysfonction ventriculaire et d'insuffisance rénale. Les chercheurs ont observé plus d'avantages lorsque la cyA était monitorée à l'aide de la C2 comparativement à la C0¹⁸.

Trop peu d'études se sont intéressées aux greffés cardiaques de novo et aux valeurs cibles de C2 à atteindre dans cette même population. Les données préliminaires d'une étude, dont l'objectif était de déterminer l'exposition minimale efficace de la cyA en utilisant la C2, ont permis de préciser les C2 cibles dans la population de greffés cardiaques *de novo*¹⁴.

Objectif de l'étude

À l'Hôpital Laval, la surveillance et l'ajustement posologique de la cyA en transplantation cardiaque s'effectuent selon le monitoring basé sur la C0. L'objectif général de cette étude est de décrire les modifications posologiques théoriques engendrées par le monitoring basé sur la C2 par rapport à celui basé sur la C0 chez les patients greffés cardiaques entre décembre 2004 et avril 2005.

Méthodologie

Devis de recherche

Le devis de recherche utilisé est une étude descriptive de population transversale. Ce type d'étude nous a permis d'observer les variations posologiques que permettrait le monitoring de la cyA basé sur la C2 plutôt que sur la C0 chez les greffés cardiaques. Le devis a également permis de bien expliquer les résultats et la méthodologie en vue d'une implantation possible dans le Centre hospitalier.

Population à l'étude

Étaient inclus les patients greffés cardiaques âgés de plus de 18 ans et prenant biquotidiennement de la cyA par voie orale depuis plus de 30 jours. La médication concomitante et la dose de cyA devaient être stables. Il ne devait pas y avoir de nouveaux médicaments ou de changements posologiques depuis les sept derniers jours avant l'inclusion dans l'étude. L'immunosuppression avec d'autres molécules que la cyA était permise et détaillée. Les patients présentant des problèmes gastro-intestinaux pouvant modifier l'absorption de la cyA étaient exclus. De décembre 2004 à avril 2005, dix-sept patients ont accepté de participer à cette étude.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins réalisés deux heures postdose devaient être réalisés deux heures ± 15 minutes après la prise matinale de cyA lors d'une visite de suivi à la clinique de transplantation de façon concomitante avec les examens de routine prévus. L'étude a été approuvée par les

comités de la recherche et d'éthique de l'Hôpital Laval. Chaque participant a donné son consentement libre et éclairé après avoir lu le document d'information au patient.

Ajustement des doses

La dose réelle quotidienne était déterminée par un cardiologue selon le résultat du dosage sanguin obtenu au temps zéro (C0). Ce dosage était à l'aveugle concernant les résultats de la C2. La dose théorique calculée, basée sur la C2, était déterminée conformément aux recommandations retrouvées dans la littérature scientifique selon le délai post-transplantation. La formule suivante a été utilisée pour le calcul de la dose théorique selon la C2 : nouvelle dose (mg/jour) = ancienne dose (mg/jour) x (C2 désirée/C2 mesurée)^{14,17,19-21}. Les C2 cibles utilisées étaient les suivantes : d'un à trois mois après la greffe : 1100 à 1300 (µg/l), de trois à six mois après la greffe : 900 à 1100 (µg/l), de six à douze mois après la greffe : 600 à 800 (µg/l), de douze à vingt-quatre mois après la greffe : 500 à 700 (µg/l) et plus de vingt-quatre mois après la greffe : 400 à 600 (µg/l).

La nouvelle dose théorique de cyA calculée tenait compte des formulations orales disponibles, et la C2 désirée était déterminée selon la valeur médiane de l'intervalle en fonction du délai postgreffe.

Dosage

Les concentrations sanguines de cyA ont été quantifiées avec la technologie de dosage immunologique par polarisation de fluorescence, qui mesure la cyA dans le sang total humain avec un appareil AxSym (Abbott, Montréal, Qc, Canada). Une dilution a été utilisée pour l'analyse des C2, puisque les valeurs pouvaient excéder la valeur limite supérieure de calibration de l'appareil.

Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du Progiciel SAS version 9,1 (SAS. Institute inc., Cary, NC). Un test de proportion binominal a été effectué sur les patients nécessitant une diminution de dose de cyA. Les résultats sont exprimés selon les moyennes ± leurs écarts-types. La moyenne des diminutions de doses a été analysée par un test des signes de Wilcoxon. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Dix-sept patients ont donné leur consentement et ont participé à l'étude. La moyenne d'âge des patients était de 58 ± 16 ans ; la moyenne du délai post-transplantation était de 8 ± 6 ans (entre cinq mois à vingt et un ans) et 94 % étaient des hommes. Au moment de l'étude, six patients (35 %) avaient eu un rejet depuis leur transplantation. Tous les patients prenaient la cyA en deux prises quotidiennes. Aucun patient ne prenait la cyA en monothérapie. La prise de cyA était accompagnée d'azathioprine pour six patients

Tableau I : Caractéristiques des patients

Sujets	Sexe	Âge (années)	Délai post-transplantation (mois)	Immunosuppresseur en plus de la cyA*	Rejets
1	M	29	5	MMF [†] +CORTICO [‡]	0
2	M	30	7	MMF+CORTICO	0
3	M	67	203	AZA §	1
4	M	66	251	AZA	0
5	F	73	121	AZA	2
6	M	58	44	MMF	1
7	M	59	85	MMF	1
8	M	66	133	AZA	0
9	M	71	121	MMF	0
10	M	60	108	SIRO ?	0
11	M	59	41	MMF	0
12	M	66	195	AZA	0
13	M	67	47	MMF	0
14	M	64	18	MMF	0
15	M	55	53	MMF	1
16	M	23	1,4	MMF+CORTICO	0
17	M	74	136	AZA	1
Moyenne		58	92,3		
Écart-type		15,6	75,3		

M = sexe masculin F= sexe féminin

‡ CORTICO = prednisone

* cyA = cyclosporine

§ AZA = azathioprine

† MMF = mofétilmycophénolate

SIRO = sirolimus

(35 %), de mofétilmycophénolate pour sept patients (41 %) ou de sirolimus pour un patient (6 %). De plus, pour trois patients (18 %), la cyA était prise en association avec le mofétilmycophénolate et des corticostéroïdes.

Les patients sous cyA ont eu une augmentation moyenne de leur créatinine sérique de 39 mmol/l (entre 0-249 mmol/l) depuis leur transplantation, ce qui se traduit par une perte moyenne de 14 ml/min (entre 0-40 ml/min) de leur fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft et Gault. La néphrotoxicité de la cyA à moyen et long terme est représentée au tableau II.

La C2 était trop élevée selon le délai post-transplantation pour neuf patients (53 %). Pour ce groupe, on a observé une différence moyenne de 57 mg (27 %) entre les doses théoriques calculées et les doses prescrites selon la C0. Pour huit patients (47 %), les C2 mesurées se retrouvaient dans l'intervalle correspondant à leur délai post-transplantation. Pour ces derniers, il n'y avait aucune différence entre la dose quotidienne prescrite selon la C0 et la dose théorique calculée selon la C2. Le nombre de patients pour lesquels un ajustement posologique a été nécessaire (9/17 patients) n'est pas statistiquement significatif (p = 0,6) par rapport au nombre de patients n'ayant pas nécessité d'ajus-

Tableau II : Caractéristiques de la fonction rénale selon le délai postgreffe

Sujets	Délai post-greffe (années)	Créatine prégreffe (µmol/l)	Créatine actuelle (µmol/l)	Augmentation créatinine (µmol/l)	CL _{Cr} * Prégreffe (ml/min)	CL _{Cr} actuelle (ml/min)	Perte de la fonction rénale (ml/min)
1	0,4	88	88	0	97	97	0
2	0,6	88	105	17	97	82	15
3	16,9	95	108	13	74	62	12
4	20,9	69	85	16	108	87	21
5	10,1	92	202	110	45	20	25
6	3,7	158	142	-16	57	58	+1
7	7,1	117	406	289	56	16	40
8	11,1	90	129	39	75	49	26
9	10,1	115	219	104	57	29	28
10	9,0	128	148	20	57	44	13
11	3,4	73	125	52	97	60	37
12	16,3	142	152	10	54	42	12
13	3,9	143	205	62	44	30	14
14	1,5	122	131	9	55	47	8
15	4,4	188	123	-65	47	66	+19
16	0,1	79	89	10	111	103	8
17	11,3	156	141	-15	36	40	+4
Moyenne		7,7		38,5			13,8

*Cl_{Cr} = clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault

tement posologique (8/17 patients). En tenant compte de tous les patients inclus dans l'étude, la moyenne de la diminution des doses est de 14 % (29 mg), et celle-ci demeure statistiquement significative ($p = 0,002$).

Discussion

Cette étude descriptive de population confirme un des principaux avantages attribués au monitoring avec la C2, soit la possibilité de réduire la dose de cyA pour une grande proportion des patients. En effet, 53 % des patients avaient des valeurs de concentrations sanguines de cyA au temps deux heures postdose au-dessus des limites mentionnées dans la littérature scientifique selon leur délai post-transplantation, ce qui aurait justifié une diminution des doses. Ces résultats concordent avec ceux décrits dans d'autres études post-transplantations rénales, hépatiques et cardiaques. Entre autres, une étude portant sur 110 patients greffés rénaux stables a démontré que 57 % d'entre eux étaient exposés à des surdoses lorsque le monitoring était fait à l'aide de la C0 plutôt que de la C2. La moyenne de diminution des doses avec le monitoring basé sur la C2 était de 22 % en tenant compte de tous les patients²². Par ailleurs, dans cette étude, 20 % des patients avaient des C2 inférieures aux C2 cibles.

Di Paolo et collaborateurs ont évalué l'impact de la conversion du monitoring de la cyA à l'aide de la C2 chez 188 transplantés rénaux depuis plus de douze mois²³. Ils ont démontré que l'ajustement des doses de cyA selon la C2 permettait une diminution des doses chez 49 % des patients avec une C2 cible de $800 \text{ mg/l} \pm 10 \%$. Dans cette étude, une proportion de 20 % des patients a nécessité une augmentation de leur dose de cyA. Dans notre étude, aucun patient n'avait un C2 sous-thérapeutique. Il est possible que le nombre limité de patients ne nous ait pas permis de

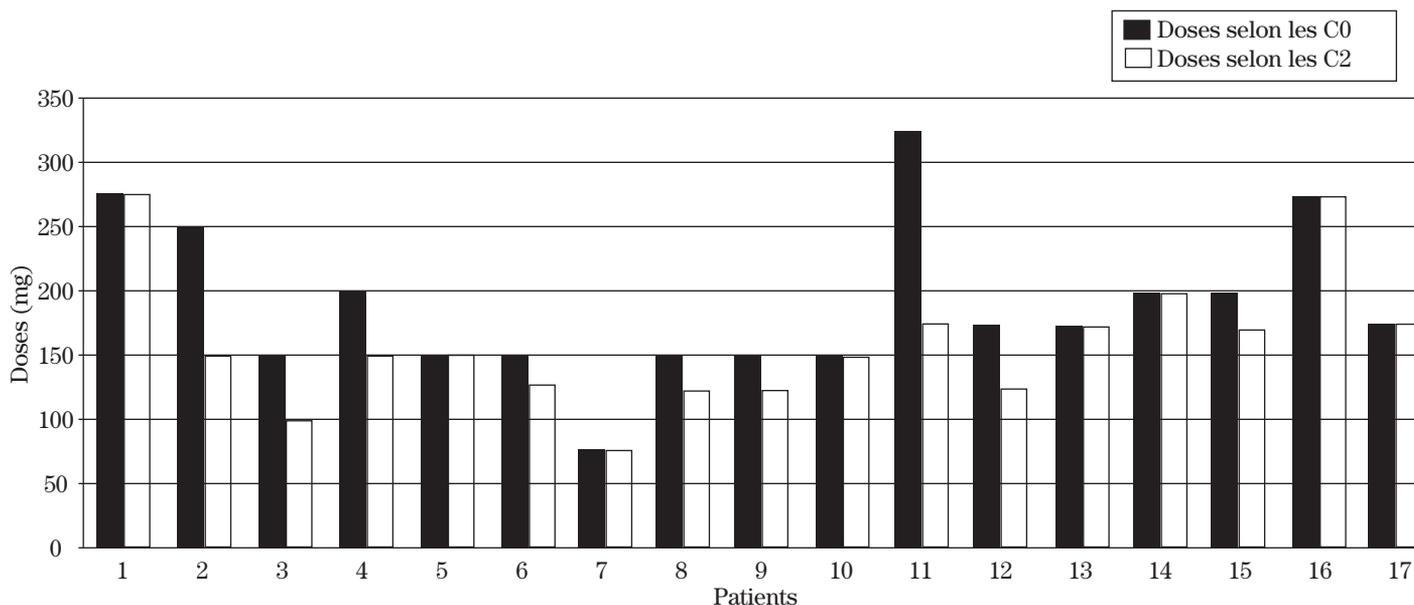
noter ce résultat. Les C2 cibles utilisées dans les études citées correspondent à ce qui est recommandé en greffe rénale selon le délai postgreffe¹⁷. Citterio et collaborateurs ont analysé l'utilité du monitoring de la cyA avec la C2 chez 110 patients, dont la transplantation rénale datait de plus de douze mois (délai moyen de 4,6 années)²². Malgré une diminution moyenne des doses de 22 % observée après un suivi moyen de 3,3 ans, ils n'ont pas observé d'amélioration de la fonction rénale, ce qui indique qu'une fois que le dommage aux reins est présent, la diminution des doses de cyA ne peut améliorer la fonction rénale.

Pour tous les patients de notre étude, le délai de deux heures \pm 15 minutes pour la précision des dosages sanguins réalisés deux heures après la prise, de même que le maintien de l'aveugle pour les cardiologues concernant les résultats des concentrations sanguines ont été respectés. Notre population était composée majoritairement d'hommes, ce qui limite l'application de nos résultats aux femmes. Comme il s'agit d'une étude descriptive, on ne peut extrapoler l'impact qu'aurait eu une diminution réelle des doses de cyA de 14 % sur le nombre de rejets et de néphrotoxicité.

Conclusion

Cette étude descriptive a démontré que le monitoring de la cyA à l'aide de la C2 au lieu de la C0 pourrait permettre de diminuer de façon significative les doses de 14 % (29 mg) en moyenne pour les patients greffés cardiaques. Même si la réalisation des C2 est plus difficile au niveau organisationnel que les C0, le projet a permis de tester la faisabilité de cette nouvelle méthode de monitoring dans notre centre hospitalier. Les avantages démontrés dans la littérature scientifique semblent prometteurs pour les patients greffés cardiaques, et l'adoption de ce nouveau type de monitoring pourrait s'avérer très intéressante.

Graphique 1 : Histogramme des différences en mg entre les doses ajustées selon C0 et C2.



D'autres études effectuant des ajustements posologiques réels selon les valeurs de C2 réalisées dans notre centre pourraient permettre d'étudier les avantages cliniques possibles de tels ajustements. Les années à venir devraient nous apporter plus de précisions sur les valeurs cibles idéales en greffe cardiaque selon le délai post-transplantation.

Remerciements

Ce projet a bénéficié d'une subvention de Novartis Pharma, Canada. Les auteurs tiennent à remercier les cardiologues Bernard Cantin, Marie-Hélène Leblanc et Mario Sénéchal de même que les infirmières du programme de transplantation cardiaque de l'Hôpital Laval pour leur collaboration. Les auteurs remercient également M. Serge Simard pour l'analyse statistique des données de ce projet.

Pour toute correspondance :
Chantale Simard
Centre de recherche, Hôpital Laval
2725, Chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-8711, poste 3072
Télécopieur : 418 656-4509
Courriel : chantale.simard@pha.ulaval.ca

Abstract

Purpose: To describe the dose modifications resulting from monitoring cyclosporine levels in time, 2 hours after medication administration with respect to time zero in patients having had a heart transplant.

Methods: The actual dosage adjustments of cyclosporine were done according to plasma concentrations obtained through blood sampling at time zero, before morning drug administration. A theoretical dosage adjustment, calculated using recommendations presented in the scientific literature, was done according to the plasma concentration obtained through blood sampling 2 hours after drug administration. The difference between adjusted doses according to plasma concentrations obtained through blood sampling at time zero and those obtained through blood sampling 2 hours after drug administration was calculated.

Results: There was no difference between the dose adjusted according to plasma concentrations at time zero and the theoretical dose adjusted according to plasma concentrations 2 hours after drug administration for eight patients (47%). However, plasma concentrations obtained 2 hours after drug administration were greater than target values for nine patients (53%), thus showing that cyclosporine doses dispensed to these patients could have been significantly reduced by 27% on average.

Conclusion: The results imply that monitoring cyclosporine plasma concentrations obtained 2 hours after medication administration allows cyclosporine doses to be reduced significantly.

Key Words: Heart transplant, cyclosporine, pharmacokinetics.

Références

1. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. *Transplantation* 2002;73(suppl 2):3-11.
2. Jorga A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36(suppl 1):396-403.
3. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et coll. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
4. Borel JF. Cyclosporin-A—present experimental status. *Transplant Proc* 1981;13:344-8.
5. Krensky A, Strom T, Bluestone J. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. Dans: Hardman J, Limbrid L, rédacteurs. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 30e ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 1463-84.
6. Faynor SM, Moyer TP, Sterioff S, McDonald MW. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Mayo Clin Proc* 1984;59:571-2.
7. Citterio F. Evolution of the therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36(suppl 1):420-5.
8. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1999;68:1356-61.
9. Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988;46:631-44.
10. Keown PA. Use of cyclosporine microemulsion (Neoral) in the novo and stable renal transplantation: clinical impact, pharmacokinetic consequences and economic benefits. Canadian and International Neoral Study Groups. *Transplant Proc* 1996;28:2147-50.
11. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998;12:243-9.
12. D'Agostino D, Gimenez M, Yamaguchi B, Glanczspigel R, Vinuesa F, Gamba M et coll. Conversion and pharmacokinetic studies of a microemulsion formulation of cyclosporine in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1996;62:1068-71.
13. Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG, Aspeslet L, Metrakos P. Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation* 1998;66:1621-7.
14. Mardigyan V, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Cantarovich M. Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1614-8.
15. Citterio F, Scata MC, Borzi MT, Pozzetto U, Castagneto M. C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:3133-6.
16. Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *BioDrugs* 2001;15:279-90.
17. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002;73(suppl 2):12-8.
18. Cantarovich M, Elstein E, de Varennes B, Barkun JS. Clinical benefit of neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with trough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation* 1999;68:1839-42.
19. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, Pattison J, O'Grady C. Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. *Transplantation* 2002;73(suppl 2):19-22.
20. Eisen H, Ross H. Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(suppl 2):207-13.
21. Royal Victoria Protocol. Heart Transplant Immunosuppressive Protocol. version 14. 2005. (Pamphlet), 3 pages.
22. Citterio F, Scata MC, Romagnoli J, Nanni G, Castagneto M. Results of a three-year prospective study of C2 monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2005;79:802-06.
23. Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, Infante B, Stallone G, Grandaliano G, et coll. Conversion to C2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance kidney transplant recipients: results at 3 years. *Am J Kidney Dis* 2004;44:886-92.