



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

David Malnoë

Né(e) le 16/03/1997 à Rennes

**Pharmacocinétique
clinique de la ciclosporine
en oncohématologie :
Rôle de l'inflammation
dans la prise en charge
des patients adultes
receveurs d'allogreffe de
cellules souches
hématopoïétiques.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 1^{er} avril 2025**

devant le jury composé de :

Pr. Giulio GAMBAROTA

Professeur, Université de Rennes / Président

Pr. Pascal LE CORRE

PU-PH, Université de Rennes / Directeur de thèse

Dr. Tony MARCHAND

PHU, Université de Rennes / Examineur

Dr. Sophie POTIN

MCU-PH, Université de Rennes / Examineur

Dr. Alicja PUSZKIEL

MCU-PH, Université de Paris Cité / Examineur

Pr. Olivier FARDEL

PU-PH, Université de Rennes / Examineur



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

David Malnoë

Né(e) le 16/03/1997 à Rennes

**Pharmacocinétique
clinique de la ciclosporine
en oncohématologie :
Rôle de l'inflammation
dans la prise en charge
des patients adultes
receveurs d'allogreffe de
cellules souches
hématopoïétiques.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 1^{er} avril 2025**

devant le jury composé de :

Pr. Giulio GAMBAROTA

Professeur, Université de Rennes / Président

Pr. Pascal LE CORRE

PU-PH, Université de Rennes / Directeur de thèse

Dr. Tony MARCHAND

PHU, Université de Rennes / Examineur

Dr. Sophie POTIN

MCU-PH, Université de Rennes / Examineur

Dr. Alicja PUSZKIEL

MCU-PH, Université de Paris Cité / Examineur

Pr. Olivier FARDEL

PU-PH, Université de Rennes / Examineur

ANNEE 2024-2025

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

		Statut	Discipline	Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ	Marie-Laurence	MCF	Chimie analytique			
ANINAT	Caroline	MCF	Toxicologie	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann	PR	Biochimie		HDR	
AUTIER	Brice	MCU-PHP	Parasitologie	X		X
BACLE	Astrid	MCU-PHP	Biopharmacie	X		X
BARRERE	Jeanne	PAST	Officine			
BEGRICHE	Karima	MCF	Pharmacologie			
BORIES	Mathilde	CDD LRU	Mathématiques-Physique	X		
BOUSARGHIN	Latifa	MCF	Microbiologie		HDR	
BOUSTIE	Joël	PR	Pharmacognosie	X	HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn	MCF	Pharmacie galénique			
BRUYERE	Arnaud	MCF	Pharmacie clinique	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	MCF	Chimie analytique			
COLLIN	Xavier	MCF	Chimie pharmaceutique	X		
DELALANDE	Olivier	MCF	Mathématiques-Physique			
DELMAIL	David	MCF	Biologie cellulaire		HDR	
DIAIS	Aurélié	CDD LRU	Officine	X		
DION	Sarah	MCF	Parasitologie	X		
DOLLO	Gilles	MCU-PHP	Pharmacie galénique	X	HDR	X
FAILI	Ahmad	PR	Immunologie		HDR	
FARDEL	Olivier	PU-PHP	Physiologie	X	HDR	X
GADAIS	Charlène	MCF	Chimie pharmaceutique			
GAMBAROTA	Giulio	PR	Mathématiques-Physique		HDR	
GAUTIER	Thomas	MCU-PHP	Microbiologie/Immunologie			
GICQUEL	Thomas	MCU-PHP	Pharmacologie	X	HDR	X
GILOT	David	MCF	Physiologie		HDR	
GOUAULT	Nicolas	MCF	Chimie pharmaceutique		HDR	
HITTI	Eric	MCF	Mathématiques-Physique			
JEAN	Mickaël	MCF	Chimie pharmaceutique	X	HDR	
JOANNES	Audrey	MCF	Toxicologie			
LAGENTE	Vincent	PR	Pharmacologie	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	PU-PHP	Biopharmacie	X	HDR	X
LE DARÉ	Brendan	PHU	Pharmacologie	X		X
LE FERREC	Eric	MCF	Physiologie	X	HDR	
LE GALL-DAVID	Sandrine	MCF	Microbiologie			
LE PABIC	Hélène	MCF	Biochimie			
LECUREUR	Valérie	PR	Physiologie		HDR	
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice	MCF	Chimie analytique			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	MCF	Pharmacognosie	X	HDR	
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth	PR	Pharmacologie		HDR	
MACHET	Isabelle	CDD LRU	Nutraceutique			
MALCOSTE	François	CDD LRU	Pharmacognosie/Nutraceutique			
MARTIN-CHOULY	Corinne	MCF	Pharmacologie		HDR	
MEAUSSONNE	Clémence	CDD LRU	Physiologie			
MENARD	Guillaume	MCU-PHP	Hygiène-Santé publique	X		X
MOREL	Isabelle	PU-PHP	Biologie cellulaire	X	HDR	X
NOURY	Fanny	MCF	Mathématiques-Physique			
PARADIS	Tracy	CDD LRU				
PARAILLOUX	Maroussia	ATER				
PELLETIER	Romain	AHU	Pharmacologie	X		
PINEL-MARIE	Marie-Laure	MCF	Biochimie		HDR	
PODECHARD	Normand	MCF	Biologie cellulaire			
PORÉE	François-Hugues	PR	Chimie pharmaceutique	X	HDR	
POTIN	Sophie	MCU-PHP	Pharmacie clinique	X		X
RENAULT	Jacques	MCF	Chimie pharmaceutique	X	HDR	
ROLLEY	Nicolas	MCF	Pharmacie galénique			
ROUILLON-JOUVANTE	Astrid	MCF	Biochimie		HDR	
SERGENT	Odile	PR	Biologie cellulaire	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	PR	Toxicologie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	PR	Pharmacognosie	X	HDR	
VERNHET	Laurent	PR	Toxicologie	X	HDR	
ZANINETTI	Marie-Astrid	CDD LRU	Officine	X		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Giulio GAMBAROTA, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous avez porté à nos travaux.

A Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE, je vous remercie chaleureusement pour m'avoir proposé d'intégrer ces travaux, puis de m'avoir fait confiance pour les mener à vos côtés et enfin pour m'avoir laissé essayer mes petites modélisations. Votre soutien et votre expertise me font grandir chaque jour, me permettent d'entrevoir la palette de l'exercice hospitalo-universitaire et participent grandement à mon épanouissement professionnel. D'une thèse à l'autre, vous êtes un repère et plein de bons conseils à mon égard. Je vous adresse mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Tony MARCHAND, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger le travail réalisé pour ma thèse d'exercice. Votre regard clinique, vos conseils et suggestions d'écritures ont été de précieux repères tout au long des différents travaux que nous avons menés ensemble. Je suis convaincu que l'onco-pharmacie et l'hématologie clinique vont très bien ensemble ! Vous avoir au sein de ce jury est un honneur et une grande fierté, en espérant que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à nouveau.

A Madame le Docteur Sophie POTIN, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse d'exercice. C'est un plaisir pour moi de te présenter ces travaux, toi qui m'as connu « bébé faisant fonction d'interne » à l'URCC de Pontchaillou, là où j'ai découvert l'oncohématologie, la pharmacotechnie, les CART-cells, le CHU et plus globalement, là où j'ai appris ce qui sera, j'espère, mon futur métier. Merci de ta confiance.

A Madame le Docteur Alicja PUSZIEL, je te remercie d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse d'exercice. J'espère avoir été à la hauteur des enseignements que tu as pu me prodiguer lors du master 2 de modélisation pharmacocinétique. C'est à la fois un honneur et un grand plaisir de te compter dans le jury.

A Monsieur le Professeur Olivier FARDEL, je vous remercie d'avoir accepté de passer du rôle de directeur de ma thèse d'université à celui d'examineur pour un travail plus clinique et hospitalier que nos préoccupations d'exposome, de toxicologie environnementale et de toxicocinétique. J'espère que vous apprécierez ce versant plus hospitalier de mes travaux et qu'ils vous auront autant passionnés que moi. Merci pour la confiance que vous apportez à l'ensemble de mes recherches.

A Mesdames les Docteurs Mathilde BORIES et Morgane PIERRE-JEAN, merci à toutes les deux pour votre implication dans le projet, que ce soit pour l'extraction de données ou la première analyse statistique. Votre aide a été précieuse.

Je tiens également à remercier les patients du service d'hématologie adulte du CHU de Rennes et leurs familles qui ont accepté de partager leurs données de santé dans le but d'effectuer de la recherche ; ces travaux n'auraient pas pu voir le jour sans leur collaboration.

A mes parents, difficile de se renouveler... Alors, je vais me répéter : merci pour tout, d'être vous, présent, aimant, à l'écoute, même si c'est pour m'entendre vous parler de mes projets de recherches. De la PACES au concours de l'internat en passant par Francfort, cette thèse d'exercice est l'aboutissement de mes études pour lesquelles vous avez été un facteur déterminant, me poussant au meilleur de moi-même, sans jamais me pousser à bout. Je vous aime.

A mes frères, Florian, Raphaël, c'est désormais officiel, à âge égal, je suis un tout petit peu plus diplômé. Ce n'est pas une course, bien sûr. Mais j'ai gagné ! Blague à part, quelle joie de vous savoir épanouis, de nous voir grandir ensemble et séparément. Sans que vous le sachiez, vous avez bien entendu participé à construire qui je suis aujourd'hui, des cours de maths improvisés à Raphaël me donnant le goût de la pédagogie, à l'exemple de Florian le grand frère, je vous remercie pour ces souvenirs et ces solides fondations. Nos moments ensemble, devenus rares par la force des choses, sont toujours particulièrement forts et précieux.

A ma belle-famille, Isabelle, Olivier, et Audrey, mais aussi à mes « beaux grands-parents » Jacqueline, Claude et Marie, et les p'tites bêtes qui vont avec. Merci de m'avoir accueilli comme un gendre, un fils, un beau-frère ou un petit-fils. Merci d'avoir offert à Amélie un cadre familial aux petits soins et d'avoir élevé la personne avec qui je partage désormais ma vie. Merci pour les galettes, rendez-vous hebdomadaire signant la fin de semaine qui est attendue avec impatience !

A la team des meilleurs FFI Elouan, Joséphine, Paolo et Naël, quel bonheur de vous avoir comme amis, soutiens indéfectibles, des séances de jeux de société aux commérages hospitaliers, je sais que je peux toujours compter sur vous, et j'espère que vous savez que vous pourrez toujours compter sur moi.

A mes amis, pour les plus anciens, David et Grégoire, Etienne, Laetitia et Jessica, Mélissa, Clarissa (devenue une partie de la famille maintenant) et pour les plus récents, Dorine et Sacha, Ophélie et Valentin, ou encore Flora et Simon, merci pour votre présence et vos soutiens.

A mes co-internes et amis, de mes débuts de FFI avec Elise et Dounia puis Mathilde et Clément, à mes différents semestres aux côtés d'Elouan, Thomas, Moriba, Enzo, Louis et Emilie, sans oublier Alexandra, Apolline, Béni, Camille, Charlotte, Coralie, Elora, les Florian(s), Gaël, Inès, Lola, Loris, Maddy-Lou, Mathilde(s), Pauline, Quentin, Thomas, Timothée, Tristan, et Vincent, j'ai pu compter sur des co-internes au top, avec beaucoup de bons souvenirs. A tous les plus jeunes internes qui seront peut-être un jour mes chefs, puisque je me rallonge cet internat jusqu'à plus que raisonnable, soyez sympas avec moi !

A mes collègues de l'Irset, Clémence, Hélène, Valentin, Jennifer, Salomé, Adeline et Arnaud. Merci de m'apporter tous les jours votre expertise, de me laisser vous embêter avec mes considérations de pharmacocinéticien, merci pour vos différents conseils et pour les modèles de chercheurs que vous me fournissez. J'espère que cette thèse vous fera découvrir un peu plus le côté hospitalier de mon parcours et que vous l'apprécierez autant que moi.

A Amélie, les quelques lignes que je peux écrire ici sont si peu par rapport à ce que je voudrais dire. Dernièrement, j'avais écrit : « Plus qu'une thèse d'exercice, une thèse de science, un mémoire de D.E.S et peut-être une HDR et après, promis, c'est fini. » ; disons que l'aventure suit son cours ! Je suis infiniment heureux de partager ces moments de ma vie avec toi, de savoir que tu comprends les exigences qu'ils impliquent et que, malgré tout, tu me soutiens à chaque étape. Les jours où la motivation vacille, me rappeler que c'est une journée de plus à tes côtés, une journée qui nous rapproche encore un peu plus, suffit à balayer le reste. Je t'aime.

Et bien sûr, à **Kiara**, miaou p'tit chat.

SERMENT DE GALIEN

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Serment de Galien	6
Listes des illustrations	9
Listes des tableaux.....	11
Listes des illustrations et tableaux figurants en annexe	12
Liste des abréviations.....	13
Glossaire	14
1 Introduction	15
1.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	15
1.2 Réaction du greffon contre l'hôte.....	15
1.3 Pharmacocinétique de la ciclosporine	17
1.4 Inflammation et métabolisme.....	18
2 Matériels et méthodes	20
2.1 Ethique.....	20
2.2 Recueil des données.....	20
2.2.1 Cohorte principale	20
2.2.2 Cohortes secondaires	21
2.3 Méthode statistique	22
2.3.1 Etude principale : impact de l'inflammation sur la pharmacocinétique de la ciclosporine	22
2.3.2 Etude secondaire : interaction médicamenteuse du letermovir vis-à-vis de la ciclosporine	23
2.3.3 Etude secondaire : modélisation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) de l'inflammation et de son impact sur le métabolisme de la ciclosporine.....	23
3 Résultats	26
3.1 Impact de l'inflammation sur le métabolisme de la ciclosporine	26
3.2 Interaction médicamenteuse du letermovir vis-à-vis de la ciclosporine	29

3.3	Modélisation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) de l'inflammation et de son impact sur le métabolisme de la ciclosporine.....	32
3.3.1	Modélisation pharmacocinétique de la CRP	32
3.3.2	Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) : impact de l'inflammation sur le métabolisme de la ciclosporine	34
3.3.3	L'interaction médicamenteuse du letermovir sur la ciclosporine ne semble pas se manifester chez les patients présentant une inflammation modérée à sévère.....	37
4	Discussion.....	39
4.1	La CRP, marqueur de l'inflammation, comme covariable du métabolisme de la ciclosporine.....	39
4.2	Interaction médicamenteuse : letermovir et ciclosporine	40
4.3	Interaction médicamenteuse : l'impact de l'inflammation	42
4.4	Interaction médicamenteuse & inflammation : préconisation clinique	43
5	Conclusion	45
	Références Bibliographiques.....	46
	Annexes	51
	Article 1 : Inflammation Decreases Ciclosporin Metabolism in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients	51
	Article 2 : Drug-Drug Interaction Between Letermovir and Ciclosporin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients	63
	Code R LOESS.....	68
	Méthode détaillée de l'approche de population	69
	Modèle de variabilité et modèle d'erreur	69
	Validation du modèle	69
	Figures et tableaux supplémentaires	70
	Permis d'imprimer	74
	Déclaration de non-plagiat.....	75

LISTES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Rôle central du lymphocyte T dans la physiopathologie de la réaction du greffon contre l'hôte (Vrancken et al. 2017) ⁵	16
Figure 2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine. Reproduit et traduit d'après Stepkowski. 2000 et Ames & Galor. 2015. ^{6,7}	16
Figure 3 : Schéma d'inclusion de la cohorte principale et des deux cohortes secondaires. D'après Malnoë et al. 2024 ²⁷ et Malnoë et al. 2025 ²⁸	21
Figure 4 : Représentation bivariée de la médiane du rapport C/D observée et de la CRP prédite par le modèle de population.....	25
Figure 5 : Modèle structural de l'approche PK-PD évaluant l'impact de l'inflammation sur le métabolisme de la ciclosporine.....	25
Figure 6 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) (A), CRP (B), ciclosporinémie résiduelle (C) et rapport C/D de la ciclosporine (D) médian par semaine d'hospitalisation chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques au cours des semaines suivant la transplantation. D'après Malnoë et al. 2024. ²⁷	27
Figure 7 : Répartition des CRP relevées par patient au cours de l'hospitalisation selon l'intensité du statut inflammatoire : faible (CRP < 40 mg/L), modérée (entre 40 et 200 mg/L) et sévère (supérieure à 200 mg/L). D'après Malnoë et al. 2024 ²⁷	28
Figure 8 : Ciclosporinémie résiduelle (A) et rapport C/D (B) de la ciclosporine au cours de l'hospitalisation selon l'intensité du statut inflammatoire : faible (CRP ≤ 40 mg/L), modérée (entre 40 et 200 mg/L) et sévère (supérieure à 200 mg/L). D'après Malnoë et al. 2024 ²⁷	28
Figure 9 : Évolution des rapports C/D de la ciclosporine (A) et de la ciclosporinémie résiduelle (C) avant et après l'instauration du Letermovir chez sept patients présentant une inflammation faible (CRP ≤ 40 mg/L). Les rapports C/D médians (B) et la concentration minimale médiane de ciclosporine (D) avant et après l'instauration du Letermovir sont comparés par un test des rangs signés de Wilcoxon. D'après Malnoë et al. 2025 ²⁸	31
Figure 10 : Profils individuels des prédictions de la cinétique de la CRP (A) et graphique des observations en fonction des prédictions individuelles (B). L'intervalle de prédiction à 90% est représenté en pointillé noir (5.9% des prédictions en dehors de l'intervalle).	33

- Figure 11** : Profil individuel des prédictions de la cinétique du rapport C/D de la ciclosporine (A) et graphique des observations en fonction de la distribution conditionnelle des prédictions individuelles (B). L'intervalle de prédiction à 90% est représenté en pointillé noir (9.6% des prédictions en dehors de l'intervalle).34
- Figure 12** : Graphiques diagnostiques de la modélisation PK-PD. La distribution des résidus normalisés (Normalised Prediction Distribution Errors ou NPDE) est représentée en fonction du temps (A) et sous forme de densité ou de probabilité (B).35
- Figure 13** : Visual Predictive Check de la modélisation PK-PD. L'intervalle de prédiction à 90% est représenté par les bandes bleues et rouges autour du 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentile empirique en ligne continue et prédit en ligne pointillée.36
- Figure 14** : Simulation des profils de CRP (A) et du profil du rapport C/D de la ciclosporine (B) pour 1000 populations de 100 individus parmi la population d'étude.37
- Figure 15** : Prédiction de l'interaction de l'inflammation estimée par la CRP sur le métabolisme de la ciclosporine estimé par le rapport C/D chez deux patients sujets à une interaction médicamenteuse par introduction de letermovir selon le modèle PK-PD développé. (A) Profil de la CRP selon le modèle de population décrit. (B) Profil individuel de prédiction du rapport C/D. (C) Profil moyen de prédiction de la population du rapport C/D. (D) Graphique des observations en fonction des prédictions du rapport C/D.38

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Modèle structural de la pharmacocinétique de la CRP et de la pharmacodynamie du rapport C/D.....	24
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population (n = 71). D'après Malnoë et al. 2024. ²⁷	26
Tableau 3 : Régression linéaire à effets mixtes univariée et multivariée du rapport C/D de la ciclosporine chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au long de l'hospitalisation post-transplantation. Dans l'analyse univariée, l'effet aléatoire ¹ patient et la variabilité résiduelle ² sont indiqués pour chaque valeur bêta. D'après Malnoë et al. 2024 ²⁷ . 29	
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude secondaire n°1 (n = 7). D'après Malnoë et al. 2025 ²⁸	30
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques résumées de la population de l'étude secondaire n°2 (n = 12)......	32
Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la cinétique de la CRP estimés par modélisation de pharmacocinétique de population selon le modèle structural détaillé dans le Tableau 1.	33
Tableau 7 : Paramètres pharmacodynamiques de l'effet de la cinétique de la CRP sur le métabolisme de la ciclosporine estimé par le rapport C/D selon une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD).....	36

LISTES DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX FIGURANTS EN ANNEXE

Tableau S 1 : Résumé de la stratégie de modélisation PK-PD de l'inflammation sur le rapport concentration/dose70

Tableau S 2 : Régression linéaire à effets mixtes univariée et multivariée de la ciclosporinémie chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au long de l'hospitalisation post-transplantation. Dans l'analyse univariée, l'effet aléatoire patient¹ et la variabilité résiduelle² sont indiqués pour chaque valeur bêta. D'après Malnoë et al. 2024²⁷. 71

Tableau S 3 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude secondaire n°2 (n = 12).....72

Figure S 1 : Rapport médian de la concentration minimale de ciclosporine sur la dose chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, présenté en fonction de l'inflammation et de l'état de la présence d'une interaction médicamenteuse (DDI) : faible (CRP $\leq$ 40 mg /L, n_{DDI-} = 19, n_{DDI+} = 63), modérée (CRP 40 à 200 mg/L, n_{DDI-} = 15, n_{DDI+} = 47) et sévère (CRP > 200 mg/L, n_{DDI-} = 2, n_{DDI+} = 7). Les pvalues sont données selon un test de kruskal-Wallis avec comparaison multiple de Dunn.73

LISTE DES ABREVIATIONS

ASAT : Aspartate Aminotransférase

BDDCS : Classification biopharmaceutique (*Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*)

BSEP : Transporteur hépato-biliaire (*Bile Salt Export Pump*)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI : Formule d'évaluation de la fonction rénale (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

CL_H : Clairance hépatique

CL_{int} : Clairance intrinsèque

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CRP : Protéine C-réactive

CsA : Ciclosporine A

DDI : Interaction médicamenteuse (*Drug-Drug Interaction*)

DILI : hépatotoxicité iatrogène (*Drug Induced Liver Injury*)

d-DDI : Interaction maladie-médicament (*disease Drug-Drug Dnteraction*)

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EC₅₀ : Concentration efficace 50%

E_H : Ratio d'extraction hépatique

E_{max} : Effet maximal

Fu : Fraction libre

GCSH : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

GvH : Effet du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-Host*)

GvL / GvM : Effet du greffon contre la leucémie/maladie (*Graft-versus-Leukemia*)

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

k_e : Constante d'élimination

k_{ino} : Taux de production initial

k_{inf} : Taux de production pendant l'inflammation

k_{post} : Taux de production post-inflammation

MAT : Temps moyen d'absorption (*Mean Absorption Time*)

NPDE : Résidus individuels normalisés

OATP1B1 : Transporteur hépatique (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1*)

PBPK : Pharmacocinétique basée sur la physiologie (*Physiologically-Based Pharmacokinetics*)

P-gp : Transporteur d'efflux majeur, Glycoprotéine P (*P-glycoprotein*)

PK-PD : Pharmacocinétique-pharmacodynamique

popPK : Pharmacocinétique de population

Q_h : Débit sanguin hépatique

RSE : Erreur standard relative (*Relative Standard Error*)

T1 : Temps caractéristique 1, définit le début du pic inflammatoire chez les patients

T2 : Temps caractéristique 2, définit la fin du pic inflammatoire chez les patients

Tau (τ) : Délai temporel entre le pic

VPC : Vérifications prédictives visuelles (*Visual Predictive Checks*)

GLOSSAIRE

Bootstrap : Méthode statistique d'échantillonnage utilisée pour estimer la variabilité des paramètres d'un modèle.

CYP450 : Cytochromes P450, enzymes impliquées dans le métabolisme de phase I des xénobiotiques.

GraphPad Prism : Logiciel de traitement statistique et de modélisation graphique des données biologiques.

Modèle Emax : Modèle pharmacodynamique décrivant une relation entre concentration et effet avec une saturation de l'effet maximal.

Modèle Emax sigmoïde : Variante du modèle Emax incluant un paramètre de pente (coefficient de Hill).

Modèle de transduction : Modèle PK-PD décrivant un délai entre la concentration de l'effecteur et l'effet pharmacologique, souvent utilisé pour modéliser des processus biologiques en cascade où l'effet dépend de l'activation progressive de médiateurs intermédiaires.

Modèle indirect (dit de Jusko) : Modèle PK-PD développé par William Jusko permettant de décrire des effets pharmacodynamiques retardés en se reposant sur l'inhibition ou la stimulation de la production ou de l'élimination du médiateur responsable de l'effet.

Monolix : Logiciel de modélisation pharmacocinétique permettant le développement d'approche PK-PD et/ou de popPK (composant de la suite Lixoft).

Outliers : En statistique et en modélisation pharmacocinétique, un *outlier* est une observation qui s'écarte significativement des autres valeurs d'un ensemble de données. Ces valeurs atypiques peuvent résulter d'erreurs expérimentales, de variabilité biologique importante ou de

phénomènes sous-jacents non pris en compte par le modèle.

PBPK : Modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie, intégrant des paramètres physiologiques et biochimiques.

PKanalix : Logiciel dédié à l'analyse des données pharmacocinétiques (composant de la suite Lixoft).

PK-PD : Modélisation reliant la concentration d'un effecteur (la plupart du temps un médicament, mais ici le signal inflammatoire via la mesure de la CRP) et son effet biologique.

popPK : Pharmacocinétique de population, approche permettant d'expliquer la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

R : Logiciel de statistique et de programmation utilisé en modélisation et en analyse de données.

Simulx : Logiciel permettant la simulation de modèles pharmacocinétiques, popPK et PK-PD (composant de la suite Lixoft).

Test de Kruskal-Wallis avec comparaison multiple de Dunn : Test statistique non paramétrique utilisé pour comparer plusieurs groupes. Le test de Kruskal-Wallis détermine s'il existe une différence significative entre les groupes. Le test de Dunn est une méthode post-hoc identifiant quelles paires de groupes sont significativement différentes entre elles.

Test des rangs signés de Wilcoxon : Test statistique non paramétrique utilisé pour comparer deux échantillons appariés.

VPC : *Visual Predictive Checks*, méthode de validation d'un modèle de popPK par simulation et comparaison aux données observées.

1 INTRODUCTION

1.1 ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), née en 1957, représente aujourd'hui un espoir de guérison pour environ 2000 patients par an atteints majoritairement d'hémopathies malignes (87%), en particulier des leucémies aiguës (54%) des syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs (24%) et des hémopathies lymphoïdes (7%).^{1,2}

Elle repose sur la destruction de la moelle osseuse du receveur, suivie de sa reconstitution avec un greffon issu d'un donneur compatible. Son effet anticancéreux combine l'action du conditionnement intensif (chimiothérapie/radiothérapie), qui élimine la moelle osseuse et une partie des cellules cancéreuses, et l'effet du greffon contre la maladie (GvM ou GvL). La GCSH accélère également la reconstitution hématologique, aidant à surmonter l'aplasie induite par le conditionnement.

L'effet GvM constitue un contrôle antitumoral bénéfique via un mécanisme immunomédié. Les lymphocytes T du greffon reconnaissent les cellules tumorales du receveur et les détruisent. Ce processus illustre les deux faces d'une même pièce : d'un côté, l'effet recherché de destruction ciblée des cellules tumorales (effet GvM), et de l'autre, la réaction délétère du greffon contre l'hôte (GvH), où l'organisme du receveur est perçu comme étranger par les mêmes lymphocytes T et doit être éliminé.

1.2 REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE

La GvH est la complication principale de l'allogreffe et est définie par les trois critères de *Billingham* : le greffon contient des cellules immunocompétentes ; l'hôte doit exprimer des antigènes absents chez le donneur ; l'hôte doit être immunodéprimé, incapable de rejeter le greffon.³ Les lymphocytes T jouent un rôle clé dans la physiopathologie de la GvH (**Figure 1**). Celle-ci est favorisée par le conditionnement de greffe, qui induit une lyse cellulaire, expose des antigènes du soi et crée un contexte inflammatoire intense. La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T alloréactifs déclenche une réaction immunitaire, activant les effecteurs de l'inflammation et les fonctions macrophagiques.⁴ La prévention de la GvH repose donc sur la diminution du nombre de lymphocytes T ou sur une altération de leurs fonctions.⁵

Les immunosuppresseurs de la famille des anticalcineurines, tels que le tacrolimus et la ciclosporine (CsA), jouent un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de la GvH. La CsA bloque la signalisation issue de la reconnaissance d'un antigène en se liant à la

cyclophiline, formant un complexe qui inhibe la calcineurine, ce qui empêche la translocation nucléaire et l'activation transcriptionnelle de NF-AT (Figure 2). La synthèse d'interleukine-2 (IL-2) et donc l'activation des lymphocytes T sont ainsi inhibées.⁶

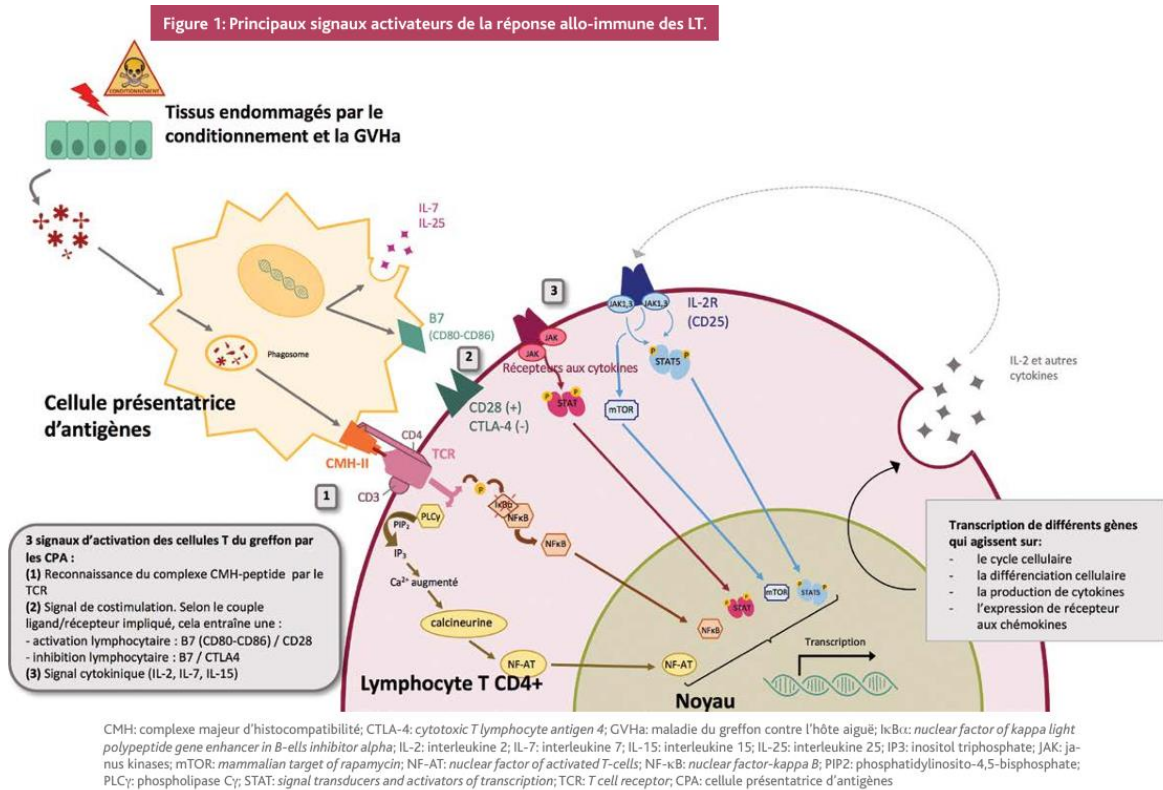


Figure 1 : Rôle central du lymphocyte T dans la physiopathologie de la réaction du greffon contre l'hôte (Vrancken et al. 2017) ⁵

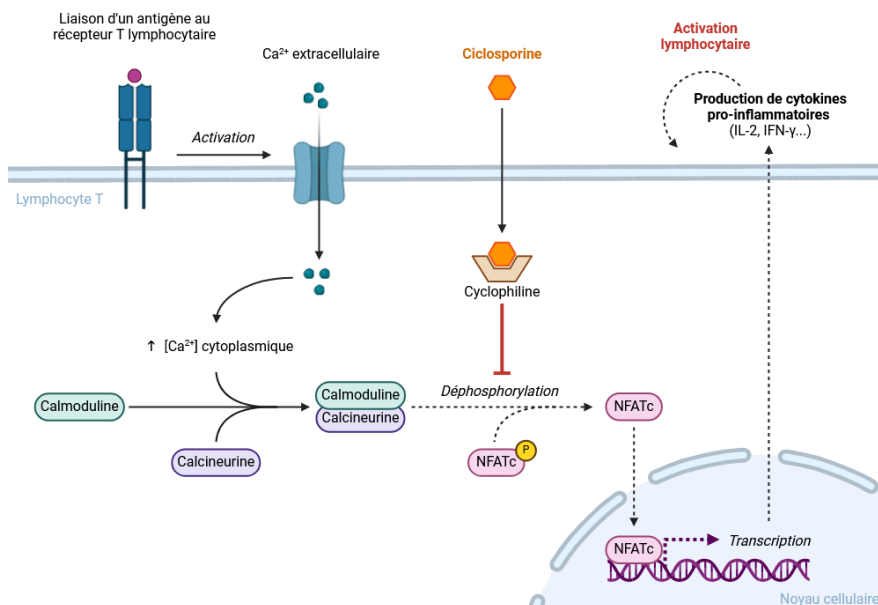


Figure 2 : Mécanisme d'action de la ciclosporine. Reproduit et traduit d'après Stepkowski. 2000 et Ames & Galor. 2015. ^{6,7}

1.3 PHARMACOCINETIQUE DE LA CICLOSPORINE

En Europe, la CsA est majoritairement utilisée avec, au cours des quatre premières semaines post-greffe, un objectif de concentration plasmatique entre 200 et 300 µg/L, maintenu par un suivi thérapeutique pharmacologique.⁸ Cette fenêtre restreinte fait de la CsA un médicament à marge thérapeutique étroite.

En effet, une concentration inférieure à 200 µg/L a été associée à une hausse du risque de GvH aiguë,^{9,10} et des concentrations supérieures à 300 µg/L ont également été associées à une hausse de l'incidence cumulative de la GvH.¹¹ Par ailleurs, une concentration élevée en CsA est un facteur de risque d'hépatotoxicité induite par les médicaments (*Drug Induced Liver Injury*, DILI) notamment en raison du caractère inhibiteur de la CsA vis-à-vis du transporteur hépato-biliaire BSEP (*Bile Salt Export Pump*).^{12,13}

La pharmacocinétique des médicaments est régie par les propriétés physicochimiques de la molécule ainsi que par ses interactions avec des protéines et des enzymes. En effet, les transporteurs régulent l'absorption, la distribution et l'excrétion des médicaments en participant au contrôle du mouvement à travers les membranes cellulaires.¹⁴ Les enzymes du métabolisme catalysent la biotransformation des xénobiotiques, rendant les molécules plus hydrophiles afin de favoriser leur élimination dans les urines.

On distingue les enzymes de phase I, en particulier les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) qui facilitent les réactions d'oxydation, de réduction ou encore d'hydrolyse ; et les enzymes de phase II permettant des conjugaisons (glucuronoconjugaison, sulfo-conjugaison, méthylation, acétylation). Le CYP450 est l'effecteur majoritaire du métabolisme de phase I puisqu'il prend en charge 75 à 90% des médicaments disponibles sur le marché. La famille des CYP3A en particulier (CYP3A4 et CYP3A5) métabolise 30 à 50% des médicaments connus.¹⁵

La CsA est ainsi transportée par la pompe à efflux P-gp et métabolisée par les CYP3A4/5.^{16,17} Malgré une bonne perméabilité, l'absorption de la CsA est variable en raison d'une faible solubilité (classe BDDCS-2)¹⁸ et d'un métabolisme intestinal (environ 50% par voie orale) et hépatique important, principalement par les CYP3A4/5.¹⁶ Moins de 1% de la CsA est excrétée sous forme inchangée, les métabolites étant éliminés principalement dans les fèces. La biodisponibilité orale et la clairance systémique de la CsA dépendent donc du métabolisme intestinal et hépatique (CYP3A4/5) et de l'efflux par la P-gp, influençant à la fois son absorption et son élimination.¹⁷ Bien qu'elle soit largement métabolisée, la CsA est un médicament à faible ratio d'extraction ($\leq 0,30$).^{16,19,20}

La clairance hépatique (CL_H) et le ratio d'extraction (E_H) sont, par définition, exprimés par les équations :

$$CL_H = Q_H \cdot E_H \quad \& \quad E_H = \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q_H + fu \cdot CL_{int}}$$

Équation 1 Expression de la clairance hépatique et du ratio d'extraction

Ainsi, E_H étant faible, le terme $fu \cdot CL_{int}$ devient négligeable au dénominateur face au débit hépatique Q_H . L'expression de CL_H devient alors :

$$E_H \approx \frac{fu \cdot CL_{int}}{Q_H} \quad \& \quad CL_H \approx fu \cdot CL_{int}$$

Équation 2 Expression simplifiée dans le cas d'un ratio d'extraction faible du ratio d'extraction et de la clairance hépatique

La CL_H de la CsA dépend donc étroitement de la clairance intrinsèque (CL_{int}) et de la fraction non liée (fu), ce qui rend la molécule particulièrement sensible aux interactions métaboliques, par modification de la CL_{int} . Elle est ainsi vulnérable non seulement aux interactions médicamenteuses (DDI), mais également aux variations de l'état physiologique du patient au fil du temps, ces deux effets pouvant s'additionner ou, dans certains cas, s'opposer.

Ces caractéristiques pharmacocinétiques font de la CsA une molécule particulièrement sujette à des variations de concentration importantes, avec un risque accru de dépasser la fenêtre thérapeutique, exposant ainsi les patients à une diminution de l'efficacité ou à une toxicité accrue.

1.4 INFLAMMATION ET METABOLISME

Le conditionnement de greffe, la pathologie hématologique sous-jacente ainsi que la greffe à proprement parler, induisent un état inflammatoire fréquent et significatif chez les patients recevant une GCSH.²¹ Or, l'inflammation inhibe le métabolisme des CYP450, en particulier du CYP3A4, et réduit l'expression de transporteurs hépatiques tels que OATP1B1 et P-gp, sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-1 β .²² Ainsi, une diminution de la CL_{int} est attendue chez ces patients.

Une étude ancienne sur 6 patients receveurs d'une GCSH et traités par CsA par voie intraveineuse, a montré un pic d'IL-6 associé à une augmentation d'un facteur 3.6 de la ciclosporinémie 4,8 jours plus tard.²³ Ces résultats suggèrent une diminution de la CL_{int} dans un délai cohérent avec la cinétique du CYP3A4. En effet, la quantité à l'état d'équilibre de CYP3A4 est régulée par une production d'ordre 0 et une élimination d'ordre 1 pour laquelle la

demi-vie d'élimination est estimée respectivement à 29h²⁴ ou 36h²⁵ pour son activité métabolique, ou encore à 40 - 50h pour son abondance.²⁶

Cette thèse vise donc à étudier les facteurs influençant le métabolisme de la CsA chez les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier l'impact de l'inflammation et des interactions médicamenteuses, puis de caractériser le lien entre inflammation et métabolisme de la CsA via une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) pour mieux comprendre les facteurs influençant les variations de ciclosporinémie pouvant être délétères, en particulier dans cette population.

2 MATERIELS ET METHODES

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *The Journal of Clinical Pharmacology* publiée le 9 octobre 2024 (cet article est reproduit avec la permission de *John Wiley & Sons, Inc.* Licence de réutilisation n°5980710004076, voir Annexe - **Article 1**),²⁷ et d'un second travail publié le 28 février 2025 dans le *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (cet article est reproduit avec la permission d'*Oxford University Press*. Licence de réutilisation n°5980710158349, voir Annexe - **Article 2**).²⁸ La méthode, les résultats, les tableaux, les figures et les éléments de discussion de ces articles sont en partie repris ci-après.

2.1 ETHIQUE

L'autorisation de réaliser la recherche à partir de l'entrepôt de données eHOP du CHU de Rennes a été obtenue auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, n°2020-028). L'étude a été approuvée par le Comité institutionnel de recherche et d'éthique du CHU de Rennes (accord n° 24.12) et conduite conformément aux normes éthiques de la Déclaration d'Helsinki de 1964 et de ses amendements ultérieurs.

2.2 RECUEIL DES DONNEES

2.2.1 Cohorte principale

L'étude, rétrospective, observationnelle et monocentrique, a été menée sur une période de 24 mois (de novembre 2020 à novembre 2022) et a inclus 77 patients adultes hospitalisés pour une GCSH dans le service d'hématologie clinique adulte du CHU de Rennes (**Figure 3**).

Les données extraites incluaient les résultats de laboratoire (ciclosporinémie, CRP, DFG selon CKD-EPI, albuminémie, ASAT, hématocrite) et les informations relatives au séjour des patients (date d'admission, date de sortie, durée du séjour, codes de diagnostic CIM-10). La posologie quotidienne de CsA (dose administrée) ainsi que les médicaments pouvant provoquer une interaction médicamenteuse grave avec la CsA, identifiés via la base Micromedex, ont également été enregistrés. L'état inflammatoire des patients a été classé en trois catégories : faible (CRP $\leq$ 40 mg/L), modéré (CRP 40 à 200 mg/L) et sévère (CRP > 200 mg/L).²⁹

La ciclosporinémie seule est peu pertinente comme indicateur du métabolisme en raison de l'ajustement fréquent des doses effectué par les cliniciens en fonction des concentrations sanguines résiduelles afin de les maintenir dans la fenêtre thérapeutique. En effet, la ciclosporinémie reflète à la fois la fonction d'entrée (dose administrée) et la fonction de sortie (élimination métabolique). Un paramètre plus approprié est le rapport concentration/dose (rapport C/D), directement proportionnel à la clairance d'élimination à l'état d'équilibre. Ce

rapport a été calculé en divisant les concentrations sanguines résiduelles de CsA à l'état d'équilibre par la dose journalière administrée.

2.2.2 Cohortes secondaires

À partir de la cohorte principale, deux cohortes secondaires ont été définies afin d'évaluer respectivement l'interaction médicamenteuse du letermovir sur la ciclosporine, et d'établir un lien pharmacodynamique (PK-PD) entre inflammation et métabolisme de la ciclosporine. La première cohorte regroupait les patients traités par letermovir, avec une inflammation faible (CRP $\leq$ 40 mg/L) et sans introduction d'autres médicaments susceptibles de provoquer une DDI, à l'exception du fluconazole, prescrit dès le début du séjour. La seconde incluait les patients sans interaction médicamenteuse notable (à l'exception du fluconazole prescrit dès le début du séjour et/ou du letermovir) et présentant un seul épisode inflammatoire modéré à sévère (CRP > 40 mg/L) (**Figure 3**).

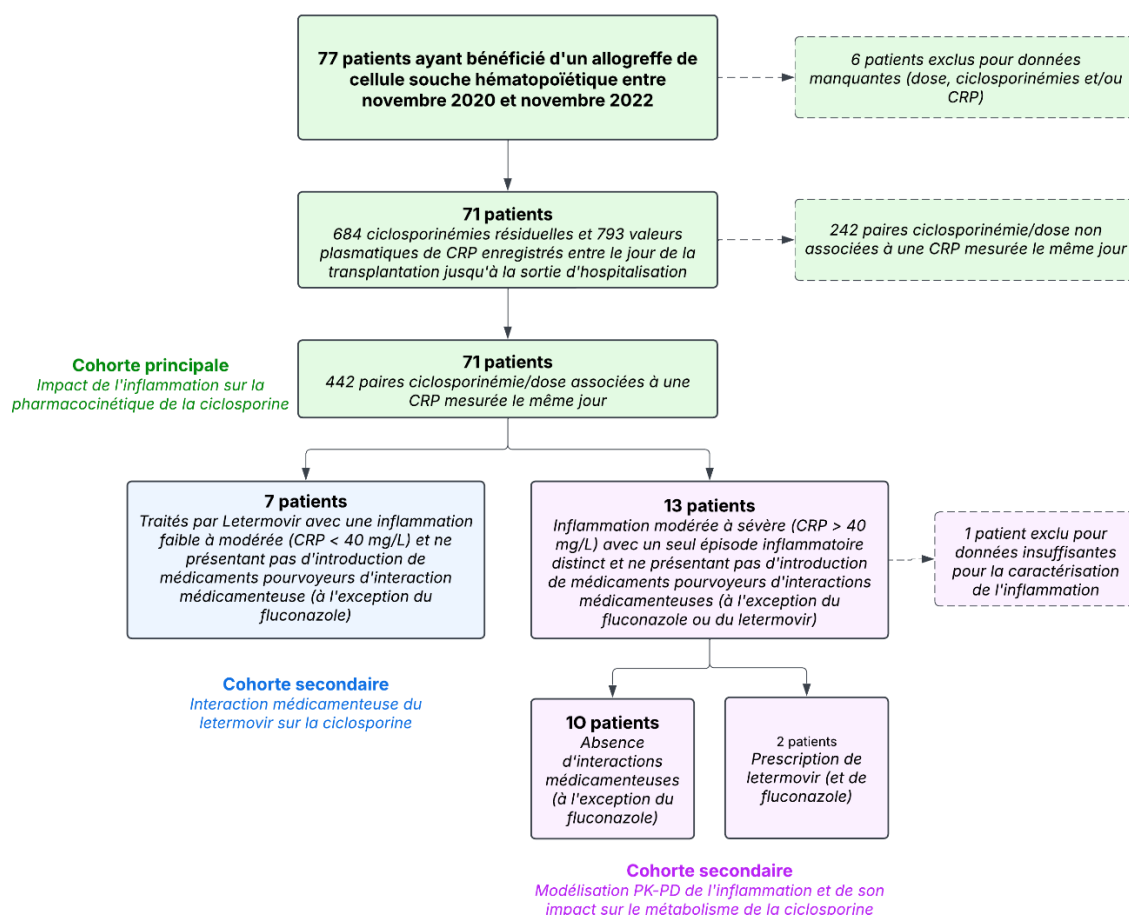


Figure 3 : Schéma d'inclusion de la cohorte principale et des deux cohortes secondaires. D'après Malnoë et al. 2024²⁷ et Malnoë et al. 2025²⁸.

2.3 METHODE STATISTIQUE

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour vérifier la normalité de la distribution des variables continues. Les données continues normalement distribuées sont exprimées sous forme de moyenne et d'écart-type (SD), tandis que celles ne suivant pas une distribution normale sont présentées sous forme de médiane (M) et d'espace interquartile (IQR). Les variables catégorielles sont rapportées en fréquences ou en pourcentages. En cas de non-respect de l'hypothèse de normalité, des tests statistiques non paramétriques ont été appliqués.

Pour éviter tout déséquilibre dans l'analyse statistique dû à la différence du nombre de paires concentration-CRP ou rapport C/D-CRP entre les patients, les données individuelles ont été résumées sous forme de médiane par classe de CRP ou par semaine, sauf dans la régression linéaire à effet mixte et dans l'analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD).

2.3.1 Etude principale : impact de l'inflammation sur la pharmacocinétique de la ciclosporine

Pour comparer les paramètres biologiques entre la première et la quatrième semaine et analyser l'association potentielle entre l'intensité de l'inflammation (variable catégorielle) et le rapport C/D de la CsA ou les concentrations sanguines de CsA, un test de Kruskal-Wallis avec comparaison multiple de Dunn a été utilisé.

Une analyse longitudinale rétrospective par régression linéaire à effets mixtes a été réalisée pour évaluer l'impact de l'inflammation sur la variabilité des concentrations de CsA et du rapport C/D de la CsA. Cette approche a permis de prendre en compte la variabilité inter-patients à l'aide d'un terme d'effet aléatoire. Une régression linéaire univariée à effets mixtes a d'abord été effectuée, incluant comme covariables le délai post-transplantation, la CRP (en variable catégorielle et continue), les DDI, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la taille, le poids, la voie d'administration, l'albumine, l'hématocrite et les ASAT. Ensuite, une régression linéaire multivariée à effets mixtes a été réalisée. Les covariables avec une valeur $p < 0,2$ ont été sélectionnées, et d'autres ont pu être incluses si leur implication était appuyée par la littérature. La CRP (catégorielle), les DDI, l'albumine, l'hématocrite, les ASAT et le délai post-transplantation (comme variable temporelle continue) ont été retenus comme covariables dans le modèle final.

L'analyse statistique a été réalisée avec GraphPad Prism (version 8.0.2, GraphPad Software, Boston, Massachusetts, USA) pour les représentations graphiques, les tests descriptifs et comparatifs, et avec le logiciel R (version 3.6.3) pour les analyses de régression linéaire à effets mixtes. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2.3.2 Etude secondaire : interaction médicamenteuse du letermovir vis-à-vis de la ciclosporine

En raison de la taille limitée de l'échantillon et de l'utilisation des valeurs médianes pour décrire la tendance centrale, les hypothèses de normalité pour la CRP, le rapport C/D et la concentration minimale de CsA n'ont pas été considérées comme vérifiées. Un test non paramétrique (test des rangs signés de Wilcoxon) a été utilisé pour comparer les valeurs du rapport C/D et les concentrations minimales de CsA avant et après l'initiation du Letermovir. Les analyses statistiques et les représentations graphiques ont été réalisées avec GraphPad Prism version 8.0.2. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

2.3.3 Etude secondaire : modélisation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) de l'inflammation et de son impact sur le métabolisme de la ciclosporine

2.3.3.1 Méthode de pharmacocinétique de population

La cinétique de la CRP suit le processus classique des protéines, comprenant une production d'ordre 0 et une dégradation d'ordre 1.³⁰ Dans un contexte inflammatoire, la production hépatique de CRP est significativement augmentée en réponse à l'IL-6, ce qui entraîne une élévation de sa concentration au site inflammatoire, mais également au niveau systémique.³¹ Pour modéliser cette cinétique, trois périodes distinctes encadrant le pic inflammatoire principal ont été définies avec une production différente :

- **Période pré-inflammatoire (k_{in0})** : production basale
- **Période de pic inflammatoire (k_{inf} , T1, T2)** : production accrue, du début du pic inflammatoire (T1) jusqu'au maximum (T2)
- **Période post-inflammatoire (k_{post})** : production intermédiaire avant un retour à l'état basal

L'élimination de la CRP, supposée inchangée par l'inflammation, est modélisée selon une cinétique d'ordre un (k_e). La cinétique globale est décrite par une équation différentielle prenant en compte la différence entre la fonction de production (k_{in0} , k_{inf} ou k_{post} , selon la période) et la fonction d'élimination (**Tableau 1**). La concentration initiale de CRP à $t = 0$ est donnée par C_0 . Les profils individuels des patients ont été modélisés sur PKanalix2024R1 (Lixoft®), puis un modèle de pharmacocinétique de population (popPK) introduisant une variabilité inter-individuelle a été développé sur MonolixR2024 (Lixoft®). Enfin, la relation PK-PD entre l'inflammation estimée par la cinétique de la CRP et l'effet sur le métabolisme de la CsA estimé par le rapport C/D a été modélisée par une même approche de population sur MonolixR2024 (Lixoft®). Les approches de population sont validées graphiquement par les *Visual Predictive*

Checks (VPC) et par validation via *bootstrap*. Le détail de la méthode est disponible en annexe (**Méthode détaillée de l'approche de population**).

2.3.3.2 Relation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD)

On peut observer une hystérèse (**Figure 4**, voir **Code R LOESS** en annexe) signant un décalage temporel net entre la pharmacocinétique de la CRP et l'effet pharmacodynamique mesuré par le rapport C/D justifiant l'utilisation d'une méthodologie d'étude de l'effet basée sur la modélisation PK-PD. Le délai observé n'est pas dû à la distribution du médicament, comme cela est classiquement le cas, mais plutôt lié au renouvellement et à l'homéostasie des composés endogènes, ici via le CYP3A4. Ainsi, l'approche classique de modélisation utilisant un modèle de distribution de biophase à un compartiment n'est pas appropriée, et un modèle de transduction du signal est plus adapté pour capturer ces dynamiques complexes impliquant un ou plusieurs intermédiaires (**Tableau 1**).^{30,32,33}

Tableau 1 : Modèle structural de la pharmacocinétique de la CRP et de la pharmacodynamie du rapport C/D.

<i>Paramètres</i> = $\{k_{in0}, k_{inf}, k_{post}, k_e, T_1, T_2, C_0, \tau, E_{max}, EC_{50}, E_0, \gamma\}$		
Pharmaco cinétique CRP	$Si\ t < T_1 : input = k_{in0}, output = -k_e \times CRP$	$\frac{dCRP}{dt} = input - output$ $avec\ CRP_{t=0} = C_0$
	$Si\ T_1 \leq t < T_2 : input = k_{inf}, output = -k_e \times CRP$	
	$Si\ t > T_2 : input = k_{post}, output = -k_e \times CRP$	
Pharmaco dynamie rapport C/D	$\frac{dZ_1}{dt} = \left(\frac{1}{\tau}\right) \times \left(\frac{E_{max} \times CRP}{EC_{50} + CRP} - Z_1\right) \text{ avec } Z_{1_{t=0}} = 0$	
	$\frac{dZ_2}{dt} = \left(\frac{1}{\tau}\right) \times (Z_1^\gamma - Z_2) \text{ avec } Z_{2_{t=0}} = E_0$	

Plusieurs modèles pharmacodynamiques (linéaire, log-linéaire, E_{max} , et E_{max} sigmoïde) ont été testés pour décrire la relation entre l'inflammation (estimée par la CRP) et l'effet pharmacologique mesuré (rapport C/D de la CsA). Le modèle E_{max} classique a présenté les meilleures performances et/ou cohérences biologiques et a été retenu. Le détail des modèles testés ainsi que la stratégie de modélisation est disponible en annexe (**Tableau S 1**).

Dans le modèle final (**Figure 5**), l'effet mesuré (rapport C/D) est représenté par un compartiment Z_2 , avec une valeur initiale E_0 , modulée dans le temps par un effecteur intermédiaire Z_1 . Ce dernier reflète la variation de l'inhibition du métabolisme hépatique médiée par le CYP3A4, influencée par l'inflammation. L'ajout d'un troisième compartiment n'a pas permis d'améliorer les performances du modèle (**Tableau S 1**).

Le modèle popPK de la CRP a été utilisé pour fixer les paramètres de cinétique inflammatoire. Les paramètres pharmacodynamiques estimés comprenaient τ (délai temporel), E_{max} (effet

maximal), EC_{50} (concentration de CRP entraînant 50% de l'effet maximal), E_0 (valeur initiale du rapport C/D), et γ (facteur d'amplification). L'ensemble de la cinétique de la CRP et du rapport C/D est donc décrit à travers 3 équations différentielles (**Tableau 1**) qui sont résolues dans le logiciel Monolix2024R1 (Lixoft®). Les paramètres ont été décrits selon un modèle multiplicatif, avec une erreur résiduelle proportionnelle de la même façon que pour la première approche de popPK.

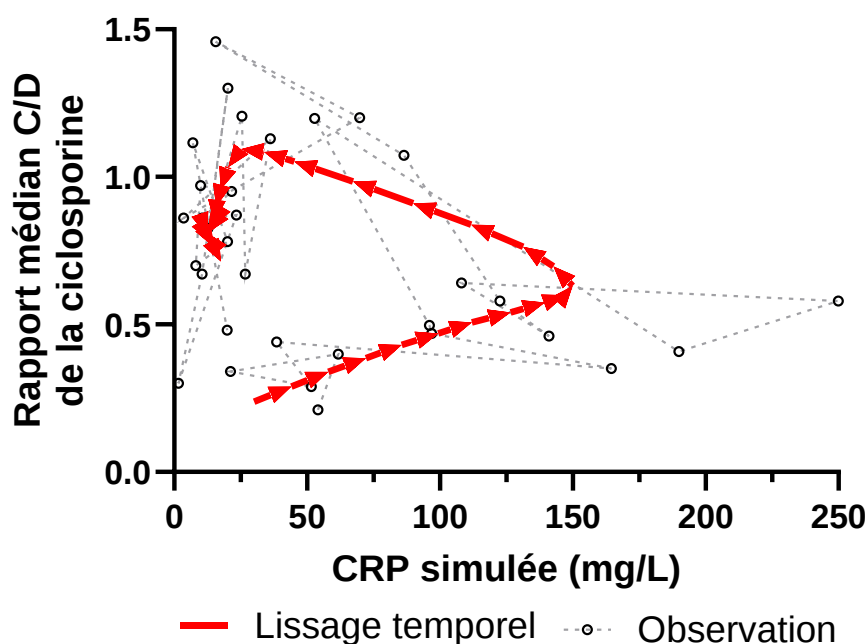


Figure 4 : Représentation bivariable de la médiane du rapport C/D observée et de la CRP prédite par le modèle de population.

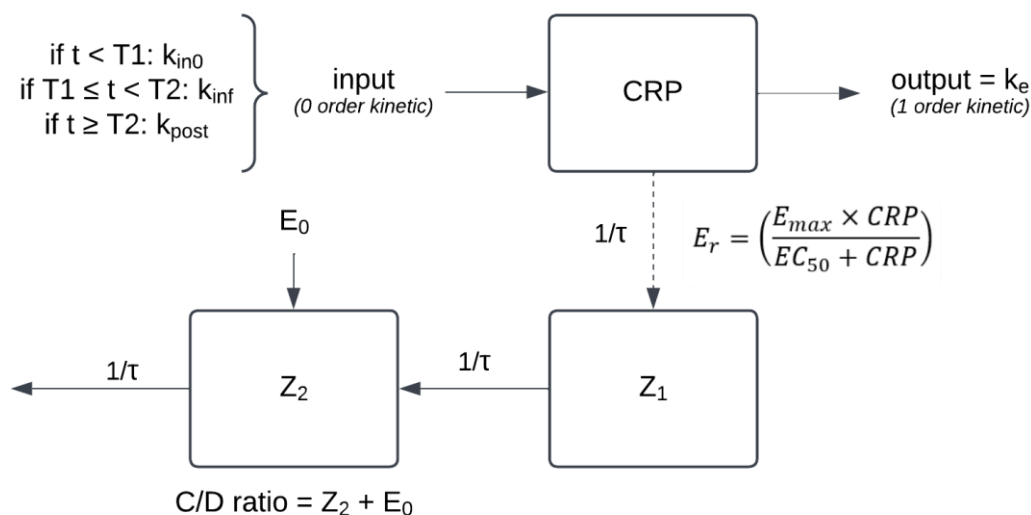


Figure 5 : Modèle structural de l'approche PK-PD évaluant l'impact de l'inflammation sur le métabolisme de la ciclosporine.

3 RESULTATS

3.1 IMPACT DE L'INFLAMMATION SUR LE METABOLISME DE LA CICLOSPORINE

A partir de la cohorte initiale de 77 patients (**Figure 3**), l'étude a inclus 71 patients (63% de femmes) d'un âge médian de 56 ans, majoritairement hospitalisés pour la prise en charge d'une leucémie aiguë myéloïde (38%) pour une durée de séjour de 25 jours. Leurs paramètres biologiques ne montraient pas d'insuffisance rénale ou d'hépatotoxicité (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population (n = 71). D'après Malnoë et al. 2024.²⁷

Sexe		n (%)		
	Homme	45 (63%)		
	Femme	26 (37%)		
Démographie		Médiane	IQR	Min – max
	Age (ans)	56	46 – 63	18 – 70
	Poids (kg)	79.5	69.3 – 90.8	41 – 133
	Taille (m)	1.72	1.65 – 1.78	1.47 – 1.90
	IMC (kg/m ²)	26.2	23.8 – 30.8	18.3 – 41.0
	Durée de séjour (jours)	25	22 – 32	9 – 100
Pathologie		n (%)		
	Leucémie aiguë myéloïde	27 (38%)		
	Syndrome myélodysplasique	12 (17%)		
	Leucémie monocyttaire	8 (11%)		
	Leucémie aiguë lymphoblastique	7 (10%)		
	Lymphome périphérique et cutané à cellules T	3 (4%)		
	Lymphome Hodgkinien	2 (3%)		
	Aplasies médullaires et autres anémies	2 (3%)		
	Leucémie myéloïde chronique	1 (1%)		
	Autres	9 (13%)		
Paramètres biologiques à l'initiation de la ciclosporine (n = 71)		Médiane	IQR	Min – Max
	Albumine (g/L)	37	34.1 – 39.2	24.7 – 46.5
	ASAT (UI/L)	20	13 – 25	7 – 120
	Hématocrite (%)	28.7	25.1 – 32.6	20 – 39.5
	CRP (mg/L)	32.9	12.35 – 61.9	1.2 – 187.5
	DFG (ml/min)	108	95 – 118	51 – 155

La fonction rénale décline significativement au cours de l'hospitalisation, passant de 109,6 mL/min pendant la première semaine à 96,6 mL/min pendant la 4^{ème} semaine ($p < 0,0001$, **Figure 6A**). La CRP évolue également avec une diminution significative entre la 2^{ème} semaine et la 4^{ème} ($p < 0,0001$, **Figure 6B**). Le nombre d'épisodes inflammatoires ainsi que leur intensité est variable selon les patients, ainsi 77% (n = 55) des patients ont subi au moins un épisode d'inflammation modérée (CRP entre 40 et 200 mg/L) et 10 patients (13%) ont subi un épisode sévère avec un pic de CRP supérieur à 200 mg/L (**Figure 7**).

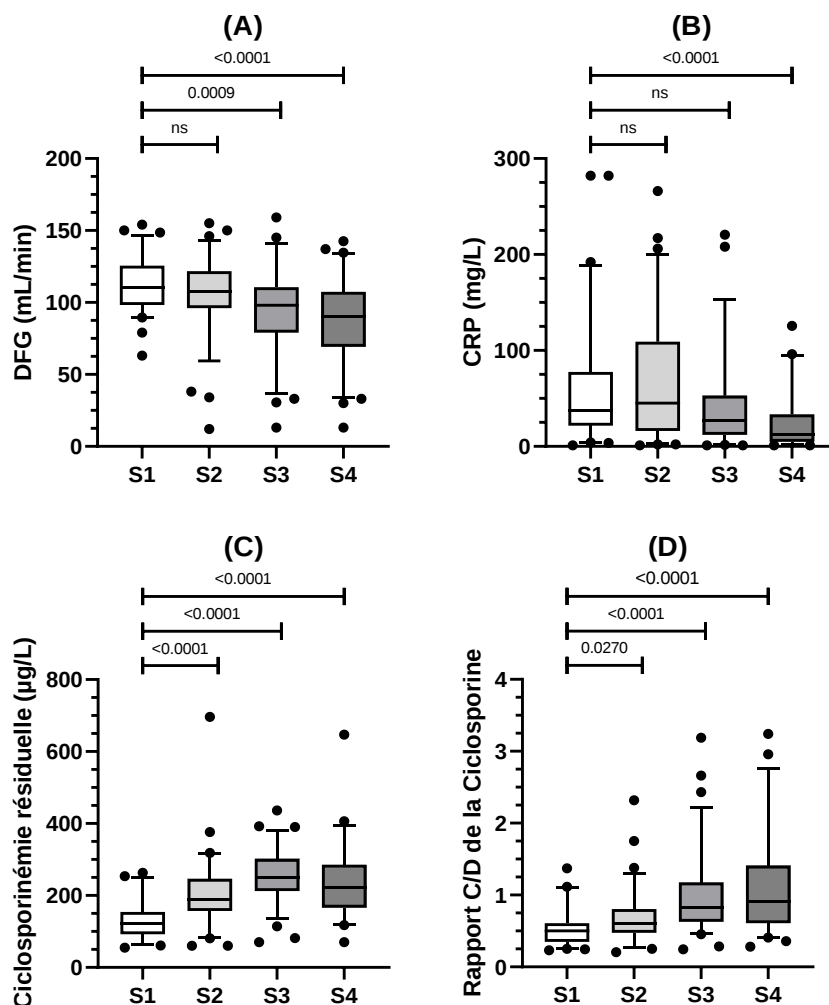


Figure 6 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) (A), CRP (B), ciclosporinémie résiduelle (C) et rapport C/D de la ciclosporine (D) médian par semaine d'hospitalisation chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques au cours des semaines suivant la transplantation. D'après Malnoë et al. 2024.²⁷

La ciclosporinémie et le rapport C/D augmentent de façon significative au cours du temps ($p < 0,0001$) atteignant un plateau à la 4^{ème} et la 3^{ème} semaine respectivement (**Figure 6C et D**). L'analyse univariée sur la ciclosporinémie est ainsi associée au délai post-transplantation, mais aucune variable n'est significative dans l'analyse multivariée (**Tableau S 2**), de même la ciclosporinémie médiane n'est pas différente d'une classe de CRP à l'autre (**Figure 8A**). Par ailleurs, la voie d'administration n'a pas d'influence sur le rapport C/D ($p = 0,4565$).

L'analyse univariée a permis de mettre en évidence une association positive significative entre le rapport C/D et le délai post-transplantation, les DDI et l'inflammation en variable catégorielle. En regroupant par classe de CRP, l'effet de l'interaction médicamenteuse disparaît (**Figure S 1**), ainsi dans l'analyse multivariée, le rapport C/D de la CsA n'est associée qu'avec le délai post-transplantation et la CRP en variable catégorielle (**Tableau 3, Figure 8B**).

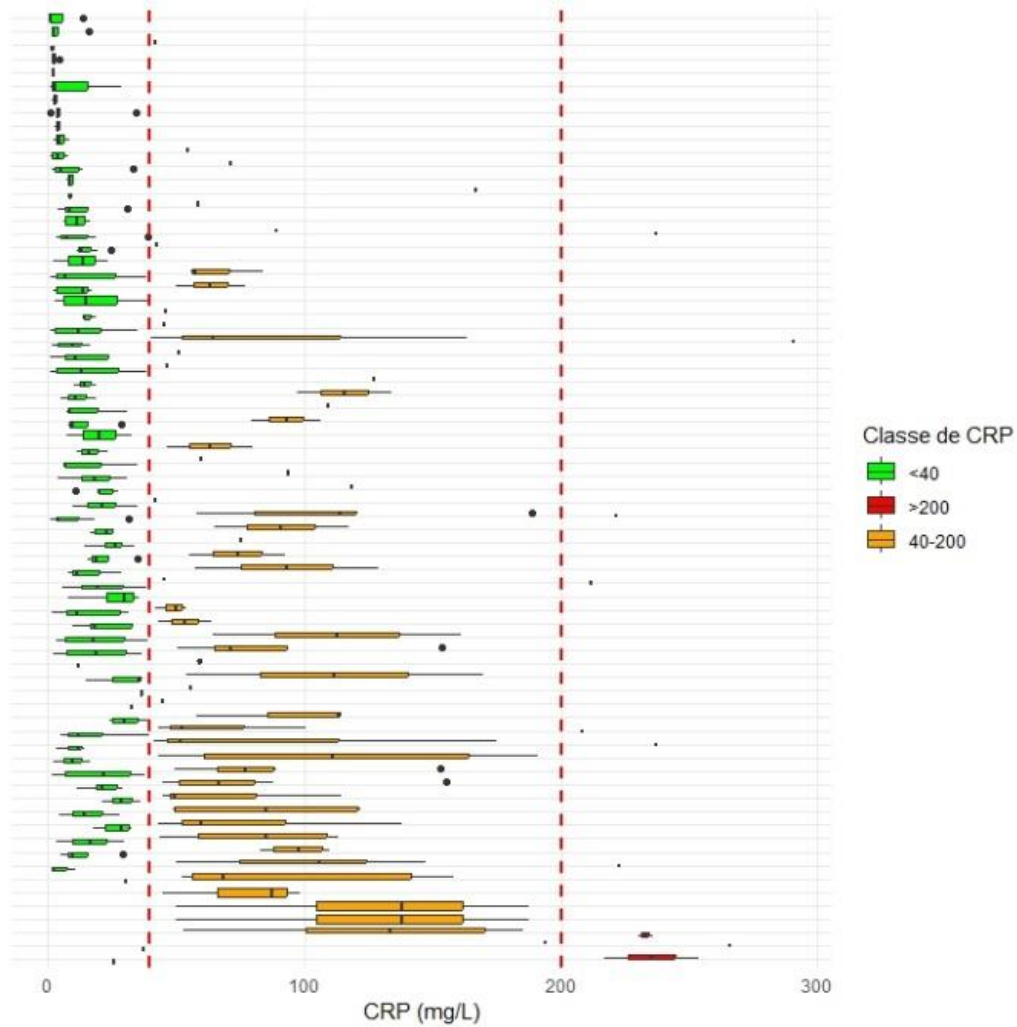


Figure 7 : Répartition des CRP relevées par patient au cours de l'hospitalisation selon l'intensité du statut inflammatoire : faible (CRP < 40 mg/L), modérée (entre 40 et 200 mg/L) et sévère (supérieure à 200 mg/L). D'après Malnoë et al. 2024²⁷.

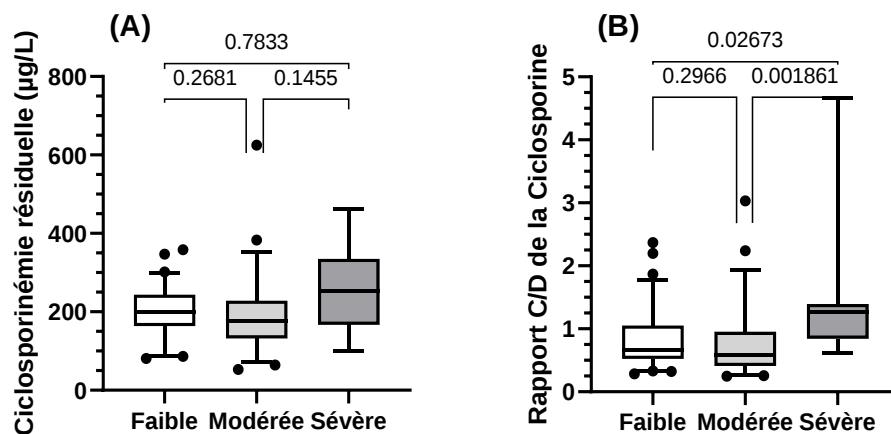


Figure 8 : Ciclosporinémie résiduelle (A) et rapport C/D (B) de la ciclosporine au cours de l'hospitalisation selon l'intensité du statut inflammatoire : faible (CRP ≤ 40 mg/L), modérée (entre 40 et 200 mg/L) et sévère (supérieure à 200 mg/L). D'après Malnoë et al. 2024²⁷.

Tableau 3 : Régression linéaire à effets mixtes univariée et multivariée du rapport C/D de la ciclosporine chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au long de l'hospitalisation post-transplantation. Dans l'analyse univariée, l'effet aléatoire¹ patient et la variabilité résiduelle² sont indiqués pour chaque valeur bêta. D'après Malnoë et al. 2024²⁷.

Paramètres	Régression univariée			Régression multivariée		
	Beta	95% CI	p-value	Beta	95% CI	p-value
Délai post-transplantation (jours)	0.02 0.40 ¹ - 0.53 ²	0.01, 0.02	<0.001	0.016	0.011, 0.021	<0.001
Classe de CRP						
Sévère (> 200 mg/L)	—	—	—	—	—	—
Modérée (40 to 200 mg/L)	-0.69 0.43 ¹ - 0.55 ²	-1.1, -0.33	<0.001	-0.608	-0.958, -0.259	<0.001
Faible (≤ 40 mg /L)	-0.52 0.43 ¹ - 0.55 ²	-0.88, -0.16	0.005	-0.559	-0.907, -0.211	0.002
DDI (1/0)						
0	—	—	—	—	—	—
1	0.25 0.42 ¹ - 0.56 ²	0.06, 0.44	0.011	0.122	-0.065, 0.310	0.2
Sexe (M/F)						
F	—	—	—	—	—	—
M	-0.14 0.42 ¹ - 0.56 ²	-0.38, 0.09	0.2	—	—	—
Voie (IV / ORAL)						
IV	—	—	—	—	—	—
ORAL	0.04 0.43 ¹ - 0.56 ²	-0.09, 0.17	0.5	—	—	—
Albumine (g/L)	-0.02 0.42 ¹ - 0.56 ²	-0.05, 0.01	0.2	-0.011	-0.039, 0.016	0.4
Hématocrite (%)	0.01 0.43 ¹ - 0.56 ²	-0.02, 0.03	0.6	0.007	-0.016, 0.031	0.5
CRP (mg/L)	0 0.42 ¹ - 0.56 ²	0.00, 0.00	0.8	—	—	—
ASAT (UI/L)	0 0.43 ¹ - 0.56 ²	-0.01, 0.01	>0.9	0	-0.008, 0.008	>0.9
IMC (kg/m ²)	0 0.43 ¹ - 0.56 ²	-0.02, 0.02	0.7	—	—	—
Poids (kg)	0 0.43 ¹ - 0.56 ²	-0.01, 0.01	0.9	—	—	—
Taille (m)	-0.42 0.42 ¹ - 0.56 ²	-1.7, 0.91	0.5	—	—	—
Patient.sd.Intercept ¹	—	—	—	0.404	—	—
Residual.sd.Observation ²	—	—	—	0.524	—	—

3.2 INTERACTION MEDICAMENTEUSE DU LETERMOVIR VIS-A-VIS DE LA CICLOSPORINE

A partir de la cohorte initiale de 77 patients, l'étude a inclus 7 patients (4 hommes, 3 femmes) âgés de 46 à 67 ans traités par letermovir et présentant une inflammation faible à modérée (**Figure 3**). Les patients ne souffraient pas d'insuffisance rénale (DFG médian de 100 ml/min à l'admission) ou d'insuffisance hépatique évidente (albumine et ASAT dans les limites des valeurs normales). Les caractéristiques démographiques complètes sont présentées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques de la population de l'étude secondaire n°1 (n = 7). D'après Malnoë et al. 2025²⁸.

Sexe	F	F	H	H	F	H	H	Médiane	Interquartile
Age (ans)	63	55	59	46	67	59	61	59.0	58 - 61.5
Poids (kg)	50	-	109	72	71	119	94	83.0	71.5 - 101.5
Taille (m)	1.63	-	1.80	1.82	1.65	1.74	1.78	1.76	1.70 - 1.79
IMC (kg/m ²)	18.8	-	33.6	21.7	26.1	39.3	29.7	27.9	23.9 - 31.7
Hématocrite (%)	38.9	27.9	28.7	26.4	24.4	28.7	29.2	28.7	27.2 - 29.0
Albumine (g/L)	38.9	39.6	38.1	37.0	37.3	39.4	35.8	38.1	37.2 - 39
ASAT (UI/L)	18	7	11	48	35	19	16	18.0	13.5 - 27
DFG (CKD-EPI, mL/min/1.73m ²) Admission	99	109	91	124	100	95	94	99	94.5 - 104.5
DFG (CKD-EPI, mL/min/1.73m ²) Sortie	91	98	50	104	95	62	81	91	71.5 - 96.5
CRP médiane avant LET (mg/L)	17.4	22.1	3.0	52.1	34.0	46.5	30.0	30.0	20.9 - 37.1
CRP médiane après LET (mg/L)	54.4	18.5	20.6	31.9	21.3	9.1	24.0	21.3	20.1 - 26.0
Durée de séjour (de la transplantation à l'arrêt du suivi en jours)	23	22	23	32	21	31	22	23	22 - 27
Traitement concomitant	FLU, LER, MET	FLU, AMLO	FLU	FLU, MET	FLU, MET	FLU	FLU	-	-
Pathologie	LMM	LAM	SMD	LAM	Autre	LMM	LAM	-	-

F = Femme, H = Homme

*LET = Letermovir, FLU = Fluconazole, LER = Lercanidipine, AMLO = Amlodipine, MET = Metoclopramide
LMM = Leucémie myéomonocytaire, LAM = Leucémie myéloïde aiguë, SMD = Syndrome myélodysplasique*

L'introduction du letermovir augmente de manière significative le rapport C/D de la CsA (de 0,39 à 0,90, $p = 0,0156$, **Figure 9 A et B**), entraînant une augmentation significative de la concentration résiduelle médiane de CsA (de 136 µg/L à 240 µg/L, $p = 0,0156$, **Figure 9 C et D**) qui reste cependant dans la fenêtre thérapeutique recommandée au cours des 4 premières semaines suivant la GSCH de 200 – 300 µg/L.⁸

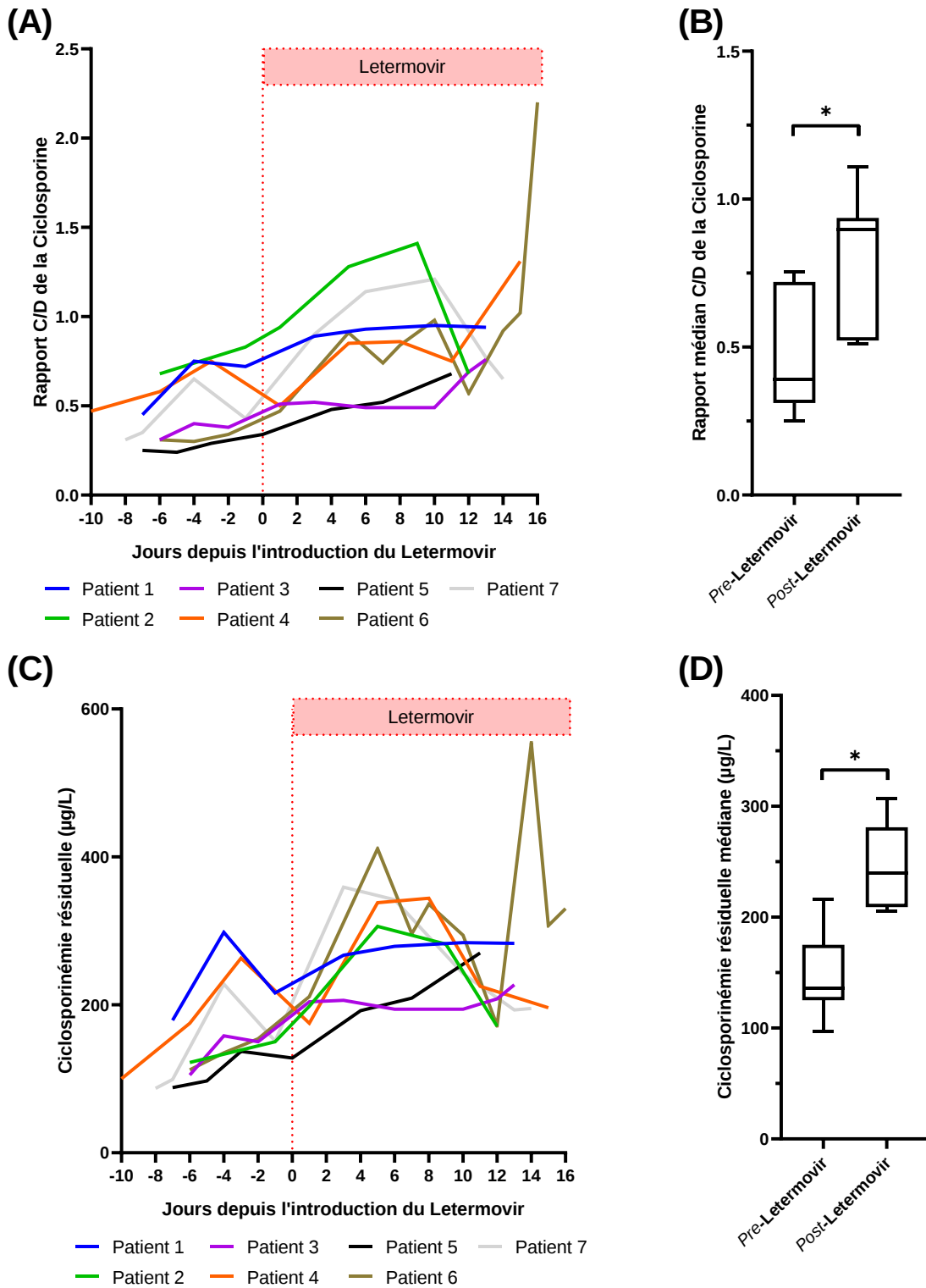


Figure 9 : Évolution des rapports C/D de la ciclosporine (A) et de la ciclosporinémie résiduelle (C) avant et après l'instauration du Letermovir chez sept patients présentant une inflammation faible ($CRP \leq 40$ mg/L). Les rapports C/D médians (B) et la concentration minimale médiane de ciclosporine (D) avant et après l'instauration du Letermovir sont comparés par un test des rangs signés de Wilcoxon. D'après Malnoë et al. 2025²⁸.

3.3 MODELISATION PHARMACOCINETIQUE – PHARMACODYNAMIQUE (PK-PD) DE L'INFLAMMATION ET DE SON IMPACT SUR LE METABOLISME DE LA CICLOSPORINE

A partir de la cohorte initiale de 77 patients, l'étude a inclus 12 patients (9 hommes, 3 femmes) âgés de 18 à 69 ans, présentant une inflammation modérée à sévère (CRP > 40 mg/L), dont deux traités par letermovir (**Figure 3**). Les patients ne souffraient pas d'insuffisance rénale (DFG médian de 114 mL/min à l'admission) ou d'insuffisance hépatique évidente (albumine et ASAT dans les limites des valeurs normales). Ils présentaient une diminution significative de la fonction rénale à la sortie d'hospitalisation ($p = 0,0005$, test des rangs signés de Wilcoxon), probablement en lien avec une ou plusieurs complications, comme attesté par l'évènement inflammatoire majeur. La fonction rénale à la sortie d'hospitalisation restait correcte pour la majeure partie des patients (**Tableau 5**). Les caractéristiques démographiques complètes sont présentées dans le **Tableau S3**.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques résumées de la population de l'étude secondaire n°2 ($n = 12$).

Sexe	Médiane	Interquartile
Age (ans)	53	41.8 - 58
Poids (kg)	77	69.5 - 82.5
Taille (m)	1.73	1.7 - 1.8
IMC (kg/m ²)	27	24.8 - 29.4
Hématocrite (%)	31	25 - 34
Albumine (g/L)	38	34.2 - 40.5
ASAT (UI/L)	18	11.5 - 24
DFG (CKD-EPI, mL/min/1.73m ²) à l'admission	114	103.8 - 132.3
DFG (CKD-EPI, mL/min/1.73m ²) à la sortie	76	63.3 - 102.5
Pic de CRP (mg/L)	224	182.8 - 249.5

3.3.1 Modélisation pharmacocinétique de la CRP

L'approche de modélisation de popPK de la CRP est construite sur les dix patients ne présentant pas d'interaction potentielle avec le letermovir et permet une estimation des paramètres relativement bonne (**Tableau 6**). Les paramètres fixes d'effets sont bien estimés avec des erreurs standards relatives (RSE) acceptables (< 50%) pour tous sauf C_0 . Les profils cinétiques sont cohérents avec les données observées et le graphique des observés-prédits est correct avec 5% des moyennes conditionnelles en dehors de l'intervalle à 90% de prédiction (**Figure 10**). L'évaluation de la variabilité sur C_0 , k_{in0} et k_{inf} est médiocre et s'explique par une variabilité importante entre les patients ayant des statuts inflammatoires différents au début de leurs séjours. La corrélation entre T1 et T2 permet d'améliorer significativement le

modèle (- 10 points de la fonction objective de vraisemblance), mais sa robustesse dans l'échantillonnage *bootstrap* est mauvaise avec un intervalle de confiance contenant 0. Cela semble s'expliquer par un certain nombre d'*outliers*.

L'objectif de ce travail n'étant pas de modéliser précisément le profil cinétique de la CRP, le modèle retenu, bien que non optimal, permet de capturer la forte variabilité des profils. Il est ainsi validé tel quel pour être utilisé dans la suite de l'approche de modélisation.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la cinétique de la CRP estimés par modélisation de pharmacocinétique de population selon le modèle structural détaillé dans le Tableau 1.

	VALEUR	ESTIMATION				BOOTSTRAP (N=200)			
		S.E.	R.S.E.(%)	P2.5	P97.5	P2.5	MEDIANE	P97.5	BIAIS (%)
Effets fixes									
k _{inf_pop}	102.44	17.26	16.9	74.12	141.58	65.02	100.85	147.49	-0.078
k _{in0_pop}	14.59	6.74	46.2	6.56	32.42	7.01	12.92	25.74	-5.8
k _{post_pop}	2.95	1.31	44.6	1.36	6.41	1.18	2.7	6.83	4.07
k _{e_pop}	0.4	0.0021	0.519	0.4	0.41	0.31	0.39	0.55	-1.28
T1_pop	7.46	1.23	16.5	5.44	10.25	5.04	7.44	9.49	0.19
T2_pop	11.78	1.03	8.74	9.93	13.97	9.83	11.83	14.33	1.08
C0_pop	26.35	20.06	76.2	8.34	83.21	11.18	31.84	84.54	39.65
Ecart-type des effets aléatoires									
omega_k _{inf}	0.1	0.27	264	0.013	0.86	0.027	0.076	0.38	-1.25
omega_k _{in0}	0.92	0.42	46.4	0.41	2.04	0.064	0.59	1.6	-26.32
omega_k _{post}	1.18	0.3	25.7	0.73	1.91	0.65	1.09	1.61	-7.14
omega_T1	0.35	0.096	27.3	0.21	0.59	0.17	0.34	0.48	-3.97
omega_T2	0.24	0.077	31.5	0.14	0.43	0.1	0.24	0.35	-6.39
omega_C0	1.22	0.33	27.2	0.73	2.03	0.53	1.18	1.58	-5.34
Corrélation									
corr_T1-T2	0.89	0.34	38.2	-0.95	0.99	-0.24	0.93	0.97	-5.62
Paramètre d'erreur du modèle									
b	0.38	0.035	9.03	0.32	0.46	0.22	0.38	0.47	-3.76

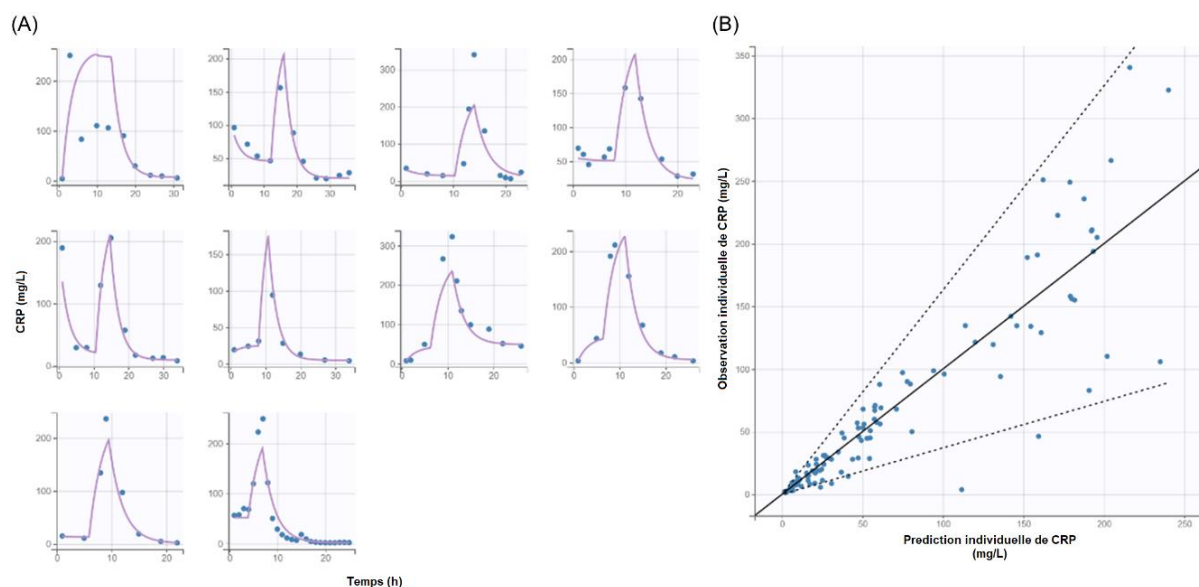


Figure 10 : Profils individuels des prédictions de la cinétique de la CRP (A) et graphique des observations en fonction des prédictions individuelles (B). L'intervalle de prédiction à 90% est représenté en pointillé noir (5.9% des prédictions en dehors de l'intervalle).

3.3.2 Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) : impact de l'inflammation sur le métabolisme de la ciclosporine

Le modèle construit sur les dix patients ne présentant pas d'interaction potentielle avec le letermovir reproduit les données observées de façon tout à fait satisfaisante avec moins de 10% de la distribution conditionnelle individuelle en dehors de l'intervalle de prédiction à 90% (**Figure 11**).

La répartition et la distribution des résidus normalisés (NPDE) sont également satisfaisantes et compatibles avec l'hypothèse de normalité de l'erreur résiduelle (**Figure 12**).

L'échantillonnage *bootstrap* ne met pas en évidence de fragilité concernant l'évaluation des paramètres qui sont tous bien définis. Les VPC permettent, enfin, de valider définitivement le modèle qui s'avère fiable et robuste malgré le nombre restreint d'individus (**Figure 13**).

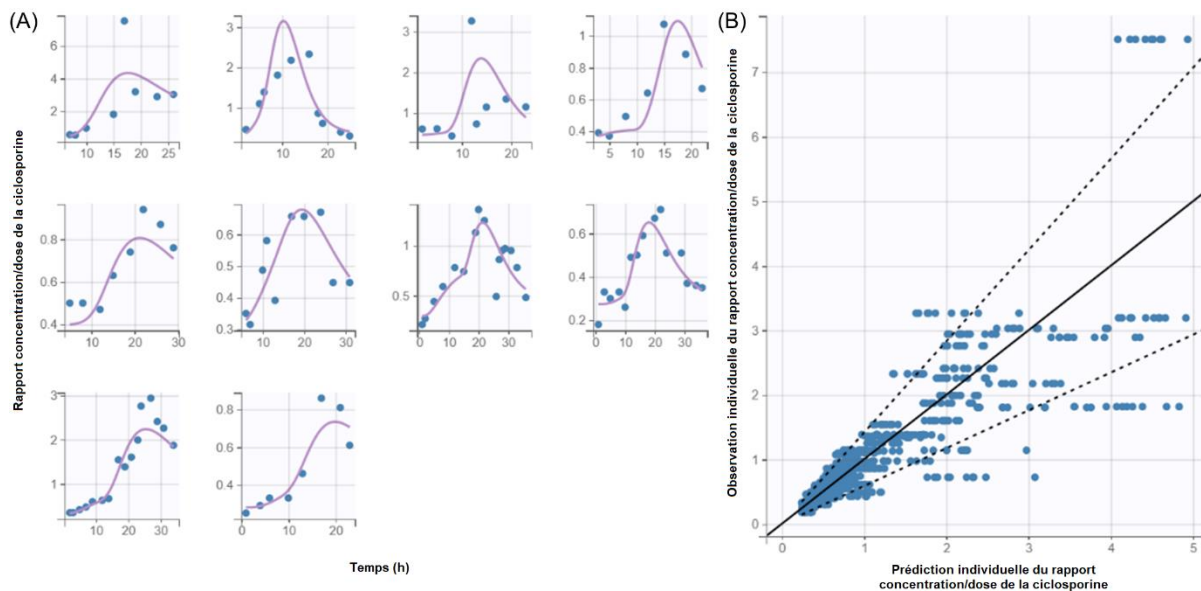


Figure 11 : Profil individuel des prédictions de la cinétique du rapport C/D de la ciclosporine (A) et graphique des observations en fonction de la distribution conditionnelle des prédictions individuelles (B). L'intervalle de prédiction à 90% est représenté en pointillé noir (9.6% des prédictions en dehors de l'intervalle).

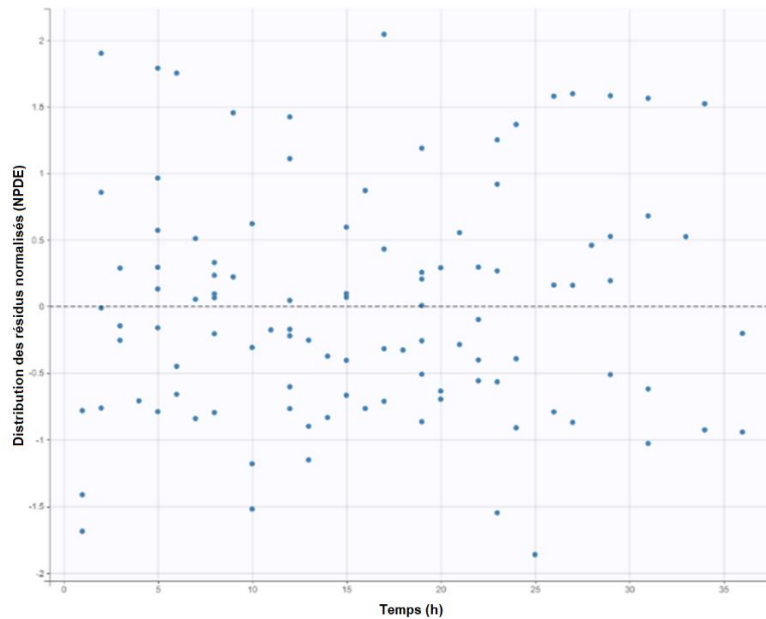
Les paramètres estimés sont présentés dans le **Tableau 7**. L'effet initial E_0 est estimé à 0,34 dans la population avec une variation inter-individuelle. L'effet maximal E_{max} représente une augmentation d'un facteur 8,7 de l'effet initial, avec là encore, une variabilité inter-individuelle importante.

La concentration d'effet EC_{50} engendrant 50% de l' E_{max} est estimée à 130 mg/L sans variabilité et de façon précise (intervalle de confiance à 95% : $IC_{95\%} = 123 - 137$ mg/L). Cette concentration correspond à une inflammation modérée et est compatible avec l'analyse multivariée réalisée précédemment.

Le délai temporel Tau observé de 5,5 jours ($IC_{95\%} = 3,7 - 8,1$ jours) avec une variabilité inter-individuelle importante est également cohérent avec l'hypothèse mécanistique d'une inhibition de la production hépatique du CYP3A4 médiée par l'inflammation à travers l'IL-6.

Les variabilités inter-individuelles soulignent des différences initiales selon les patients. Des covariables comme l'âge, le sexe, le type de conditionnement pourraient expliquer une partie de cette variabilité, mais l'analyse nécessiterait un plus grand nombre de patients.

(A)



(B)

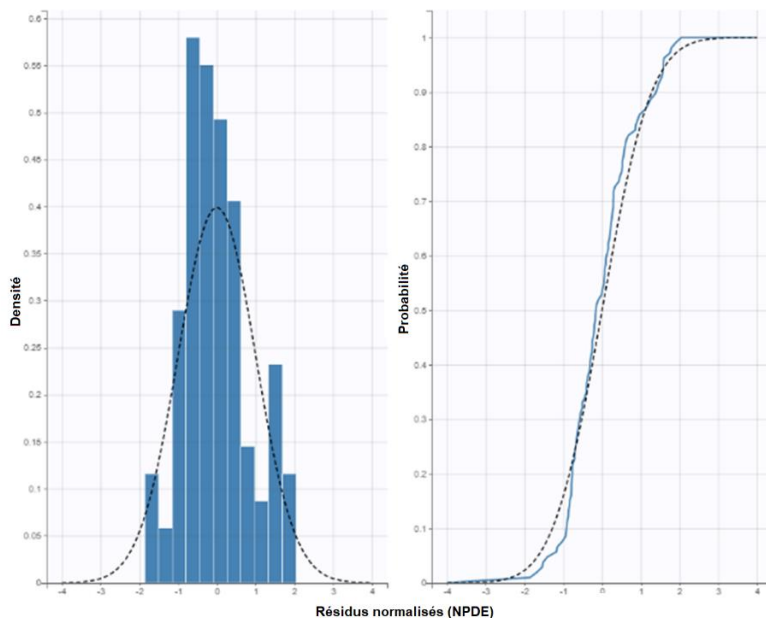


Figure 12 : Graphiques diagnostiques de la modélisation PK-PD. La distribution des résidus normalisés (Normalised Prediction Distribution Errors ou NPDE) est représentée en fonction du temps (A) et sous forme de densité ou de probabilité (B).

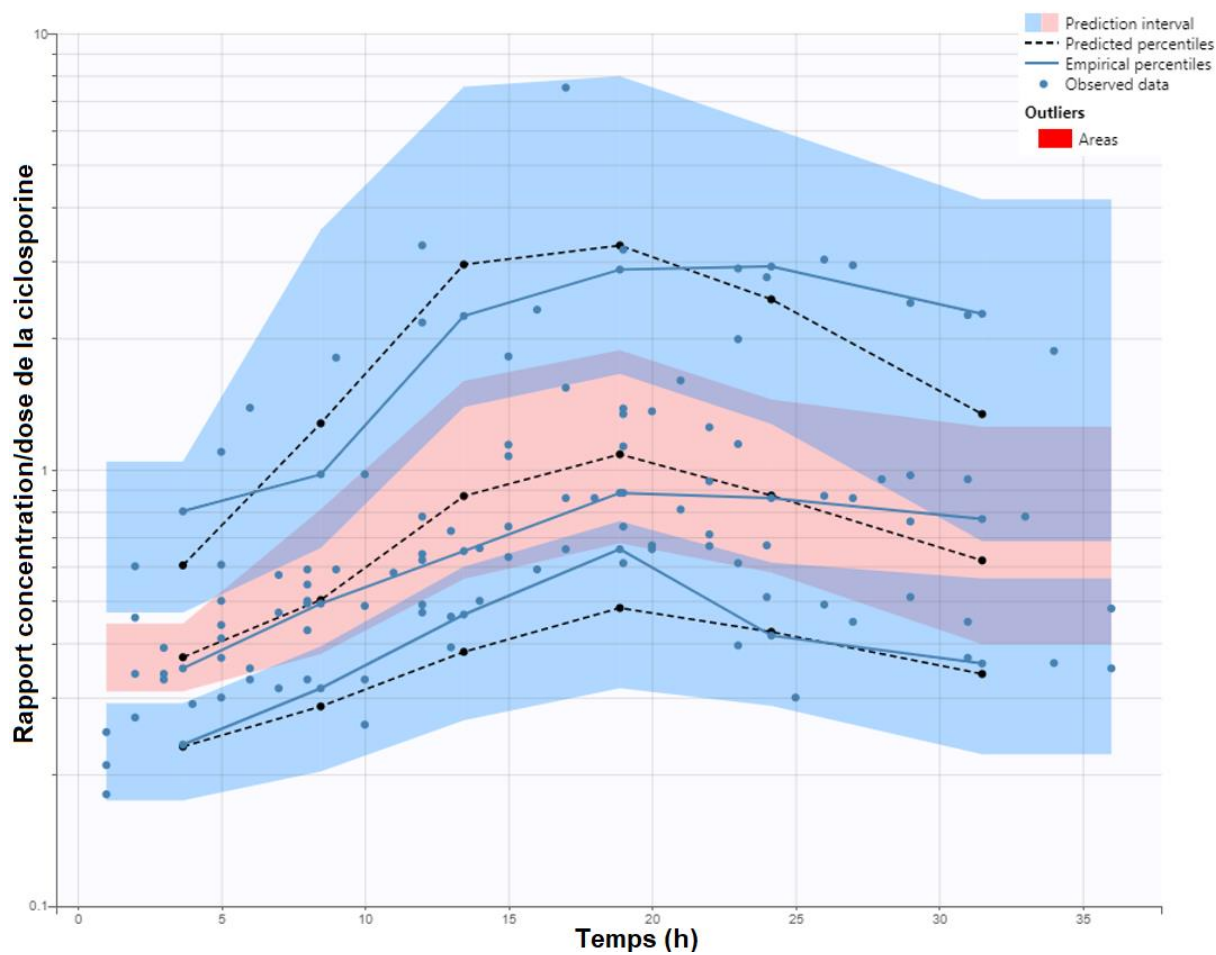


Figure 13 : Visual Predictive Check de la modélisation PK-PD. L'intervalle de prédiction à 90% est représenté par les bandes bleues et rouges autour du 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentile empirique en ligne continue et prédit en ligne pointillée.

Tableau 7 : Paramètres pharmacodynamiques de l'effet de la cinétique de la CRP sur le métabolisme de la ciclosporine estimé par le rapport C/D selon une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD).

	VALEUR	ESTIMATION				BOOTSTRAP (N=200)			
		S.E.	R.S.E. (%)	P2.5	P97.5	P2.5	MEDIANE	P97.5	BIAIS (%)
Effets fixes									
tau_pop	5.48	1.14	20.7	3.69	8.12	3.63	5.47	8.28	1.21
E _{max} _pop	2.97	0.47	15.9	2.19	4.03	1.92	3.19	5.17	10.47
EC ₅₀ _pop	130.17	3.52	2.70	123.46	137.25	78.6	153.2	280.44	23.28
E ₀ _pop	0.34	0.029	8.40	0.29	0.4	0.27	0.34	0.44	0.95
gamma_pop	1.98	0.0095	0.480	1.96	2	1.18	1.9	3.47	0.36
Ecart-type des effets aléatoires									
omega_tau	0.56	0.17	30.2	0.32	0.97	0.19	0.52	0.83	-7.57
omega_E _{max}	0.45	0.11	24.9	0.28	0.72	0.043	0.46	0.64	-4.82
omega_E ₀	0.19	0.07	36.4	0.099	0.37	0.029	0.18	0.28	-10.57
Paramètre d'erreur du modèle									
b	0.25	0.021	8.34	0.21	0.3	0.18	0.25	0.34	0.55

Une simulation de 1000 populations de 100 individus par tirage non paramétrique avec remise est réalisée sur SimulX permettant une représentation de l'effet de façon homogène dans une population d'adulte allogreffé. On peut ainsi bien mettre en évidence le décalage temporel d'environ 5 à 6 jours entre le pic de CRP et le pic du rapport C/D (Figure 14).

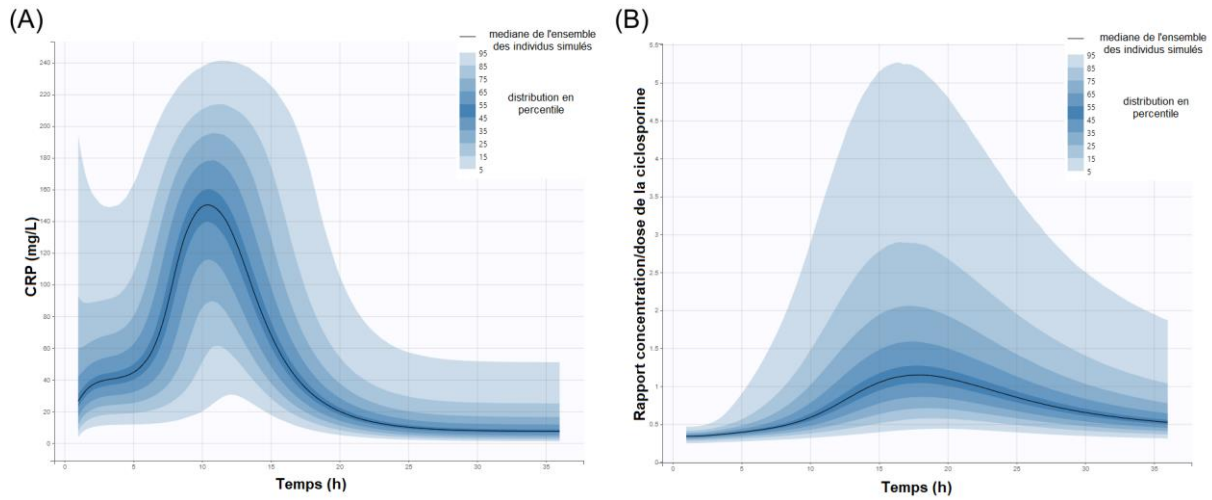


Figure 14 : Simulation des profils de CRP (A) et du profil du rapport C/D de la ciclosporine (B) pour 1000 populations de 100 individus parmi la population d'étude.

3.3.3 L'interaction médicamenteuse du letermovir sur la ciclosporine ne semble pas se manifester chez les patients présentant une inflammation modérée à sévère

Une introduction de letermovir au moment de l'évènement inflammatoire a été identifiée pour deux patients dans la cohorte permettant d'évaluer l'impact de l'inflammation sur le rapport C/D en présence d'une interaction médicamenteuse. Pour ces deux patients, la description du profil pharmacocinétique de la CRP selon le modèle de population précédemment défini est moins bonne mais reste acceptable (Figure 15).

Le modèle PK-PD de population permet de décrire les données pour ces deux patients. La prédiction individuelle (Figure 15B) décrit mieux les données que la courbe de population (Figure 15C) puisqu'elle prend en compte la variabilité inter-individuelle. Cependant, l'aspect général de la courbe de population reste cohérent. Ainsi, les prédictions individuelles se situent dans la limite de la variabilité observée dans la population initiale, ce qui suggère que la DDI ne contribue pas de manière significative à la variabilité globale.

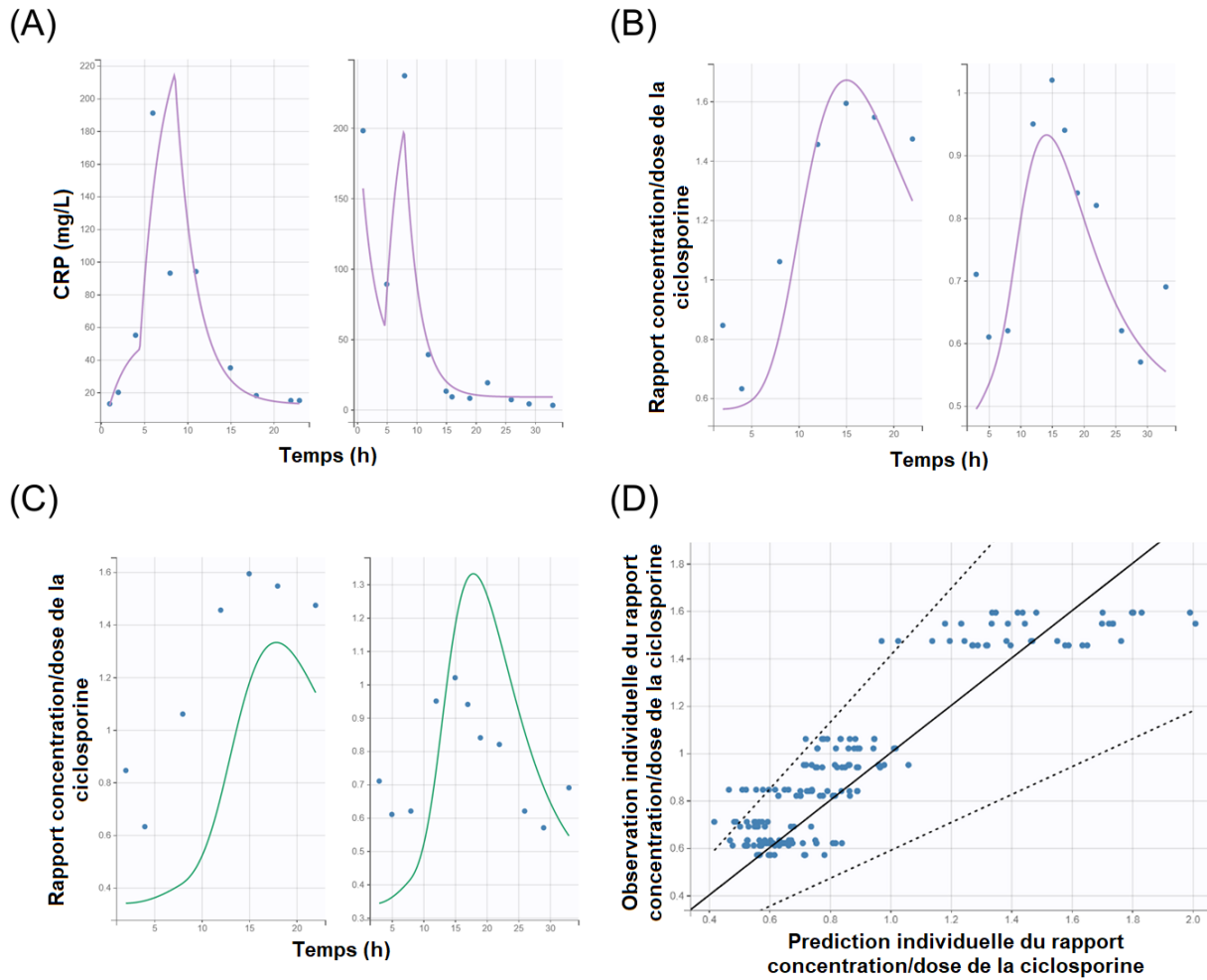


Figure 15 : Prédiction de l'interaction de l'inflammation estimée par la CRP sur le métabolisme de la ciclosporine estimé par le rapport C/D chez deux patients sujets à une interaction médicamenteuse par introduction de letermovir selon le modèle PK-PD développé. (A) Profil de la CRP selon le modèle de population décrit. (B) Profil individuel de prédiction du rapport C/D. (C) Profil moyen de prédiction de la population du rapport C/D. (D) Graphique des observations en fonction des prédictions du rapport C/D.

4 DISCUSSION

4.1 LA CRP, MARQUEUR DE L'INFLAMMATION, COMME COVARIABLE DU METABOLISME DE LA CICLOSPORINE

Nos travaux mettent donc en évidence un rôle majeur de l'inflammation dans la cinétique de la ciclosporine à travers une régulation du métabolisme estimé par le rapport C/D (**Figure 8, Tableau 3**). En revanche, les concentrations résiduelles de CsA ne semblent pas affectées par l'inflammation, probablement en raison de l'ajustement quotidien des doses par les cliniciens (**Figure 8, Tableau S2**). Les éléments ci-après sont en partie discutés dans l'article publiée le 9 octobre 2024 dans *The Journal of Clinical Pharmacology* (cet article est reproduit avec la permission de *John Wiley & Sons, Inc.* Licence de réutilisation n°5980710004076, voir Annexe - **Article 1**).²⁷

Un modèle de popPK a identifié la CRP comme une covariable binaire positive de la ciclosporinémie signifiant qu'une inflammation induirait une augmentation du métabolisme nécessitant une augmentation des doses. Ce résultat, allant à l'encontre de la physiopathologie inflammatoire connue, peut s'expliquer par le seuil d'inflammation utilisé dans cette étude. En effet, les auteurs ont défini l'inflammation par une CRP > 10 mg/L dans une population globalement peu inflammatoire, où la médiane était de 4,8 mg/L (min-max : 1,4 – 238 mg/L).³⁴ Or, nous avons démontré, à travers l'analyse multivariée, que l'inflammation augmentait le rapport C/D et donc diminuait le métabolisme chez les patients en inflammation sévère (**Figure 8, Tableau 3**). Ces résultats, ainsi que la physiopathologie connue de l'inflammation, remettent en question l'interprétation des auteurs, qui suggéraient une augmentation des doses de CsA en cas de CRP élevée.

L'analyse multivariée a également mis en évidence une corrélation entre le délai post-transplantation et le rapport C/D de la CsA (**Tableau 3**). Des observations similaires ont pu être réalisées avec une diminution de la CL de la CsA au cours des deux à trois premières semaines post-transplantation. Ces résultats sont attribués à une réduction du métabolisme, de la formation de la bile ou bien d'une régulation du cycle entérohépatique.^{20,35} Nos travaux s'inscrivent dans cette logique en suggérant une réduction du métabolisme médiée par l'inflammation.

Cette hypothèse a été récemment confirmée par un modèle indirect d'inhibition de la production des CYP450 médié par l'IL-6 permettant d'estimer correctement les variations ciclosporinémies observées chez six patients receveurs de GCSH dans les travaux de Chen et al.^{23,36} L'augmentation d'un facteur 3,6 de la ciclosporinémie 4,8 jours après le pic

inflammatoire d'IL-6 est compatible avec notre augmentation d'un facteur 4,4 du rapport C/D de la ciclosporine 5,5 jours après le pic inflammatoire de la CRP (**Tableau 7**).²³ La stratégie de modélisation de cette étude par effet indirect plutôt que par transduction s'explique par l'accès aux effecteurs directs (IL-6 et CYP) plutôt qu'à des intermédiaires comme la CRP et l'estimation du métabolisme par le rapport C/D. Une autre approche, a estimé qu'une CRP entre 50 et 150 mg/L et entre 150 et 200 mg/L engendraient respectivement une activité du CYP3A4 à 66 et 53%.³⁷ L'inflammation dans le contexte de la COVID-19 a ainsi été associée à une diminution de la clairance métabolique hépatique médiée par le CYP3A4, notamment par une approche de modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK).³⁸

Ces différents résultats sont compatibles avec nos résultats montrant une Cl_{50} à 130 mg/L pour l'effet sur le rapport C/D, probablement en lien avec une inhibition du CYP3A4. Si les méthodes impliquant l'IL-6 et/ou l'activité du CYP3A4 permettent de se rapprocher de la réalité physiologique en impliquant les effecteurs biologiques reconnus, la méthode que nous avons appliquée permet une transposition facilitée à la clinique où les dosages de CRP sont fréquents et le rapport C/D est facilement accessible.

4.2 INTERACTION MEDICAMENTEUSE : LETERMIVIR ET CICLOSPORINE

De façon surprenante, les DDI ne semblent ni affecter significativement les concentrations résiduelles de CsA ni son métabolisme au sein de la population générale (**Tableau 3, Tableau S2**). Cependant, au sein d'une cohorte plus restreinte composée de patients peu inflammatoires, l'introduction du letermovir a entraîné une augmentation significative des concentrations résiduelles de CsA et du rapport C/D. Ces observations suggèrent une diminution du métabolisme de la CsA, que nous attribuons à une inhibition du CYP3A4 par le letermovir (**Figure 9**). Les éléments ci-après sont en partie discutés dans l'article publiée le 28 février 2025 dans le *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (cet article est reproduit avec la permission d'Oxford University Press. Licence de réutilisation n°5980710158349, voir Annexe - **Article 2**).²⁸

L'introduction du letermovir a généralement lieu à J8 après la GSCH. Compte tenu de la demi-vie de la CsA, qui varie de 6,3 heures³⁹ à 14,1 heures⁴⁰ chez les patients ayant subi GSCH, l'état d'équilibre doit être atteint avant l'instauration du letermovir. De plus, les taux médians de CRP avant et pendant le traitement par letermovir, inférieurs à 40 mg/L comme décrit précédemment, indiquent un état inflammatoire faible, qui n'aurait pas dû influencer significativement les concentrations de CsA ou le rapport C/D.²⁷ Par conséquent, l'augmentation du rapport C/D d'un facteur 2,3 et l'augmentation des concentrations résiduelles de CsA observées sont probablement une conséquence directe de l'inhibition du

CYP3A4/5 par le letermovir. Ces résultats sont cohérents, quoique légèrement plus marqués en comparaison avec l'effet observé chez des volontaires sains.^{41,42}

Cette DDI s'est traduite par une augmentation de 100 µg/l des concentrations résiduelles de CsA (**Figure 9**). Ainsi, chez des patients présentant des ciclosporinémies infra-thérapeutiques avant l'instauration du letermovir, la dose de CsA doit être augmentée avec prudence. De même, la prudence est de mise chez les patients présentant des ciclosporinémies supra-thérapeutiques avant l'instauration du traitement par letermovir, afin d'éviter une toxicité. En effet, les lésions hépatiques induites par la CsA sont un effet indésirable courant chez les receveurs de GCSH (incidence de 15,3 %), et des concentrations résiduelles de CsA plus élevées ont été associées aux lésions hépatiques induites par la CsA (203 µg/L contre 163 µg/L dans le groupe sans lésions hépatiques).¹² Cela met en évidence l'impact clinique potentiel de l'interaction entre le letermovir et la CsA.

Une interaction similaire a été décrite entre le tacrolimus et le letermovir, montrant une augmentation significative de la concentration de tacrolimus sur une période de 14 jours après l'initiation du letermovir attribuée à une inhibition du CYP3A4.⁴³ Cependant, l'augmentation du rapport C/D du tacrolimus après l'instauration du letermovir ne résulte probablement pas uniquement d'une inhibition du CYP3A4. En effet, l'inflammation n'a pas été évaluée dans cette étude or il pourrait s'agir d'un facteur de confusion important. L'interaction de l'état physiopathologique inflammatoire avec le métabolisme constitue une interaction maladie-médicament (d-DDI pour *disease-Drug-Drug Interaction*), expliquant pourquoi l'augmentation du rapport C/D a persisté si longtemps. Des études chez des volontaires sains ont montré que la demi-vie d'élimination apparente du tacrolimus n'était peu ou pas modifiée par le letermovir (30,8 h et 36,8 h, respectivement pour les périodes contrôle et letermovir⁴², et 42,5 h et 45,7 h, respectivement pour les périodes contrôle et letermovir).⁴¹ Par conséquent, étant donné l'effet minime sur la demi-vie d'élimination apparente, l'augmentation prolongée du rapport C/D n'est probablement pas due à un nouvel état d'équilibre, mais plutôt à une régulation à la baisse du CYP3A4 par l'inflammation.

Par ailleurs, la CsA étant substrat des CYP3A4/5 et de la P-gp, la prédiction d'une DDI en présence d'un inhibiteur de ces deux acteurs de la pharmacocinétique de la CsA comme le letermovir est complexe, en particulier au niveau intestinal du fait du métabolisme entérocytaire important de la CsA.¹⁶ En effet, l'inhibition du recyclage cellulaire par le blocage de la P-gp allonge le temps moyen d'absorption (MAT) ce qui augmente la probabilité pour la molécule d'être métabolisée dans l'entérocyte.⁴⁴ Dans le même temps, l'inhibition du CYP3A4/5 diminue le métabolisme. La résultante de ces effets est difficile à évaluer et dépend du potentiel inhibiteur de la molécule vis-à-vis de la P-gp et du CYP3A4/5.

Notre étude a également des implications au-delà du séjour hospitalier des patients ayant subi une GCSH. En effet, le letermovir doit être administré pendant au moins 100 jours après une GCSH, cependant la CsA peut être prescrite pendant une période plus longue après la transplantation. L'arrêt du letermovir entraîne une inversion de l'inhibition du CYP3A4, ce qui conduit à une restauration de l'activité du CYP3A4 à mesure que le letermovir est éliminé. Par conséquent, les concentrations de CsA peuvent diminuer rapidement, comme cela a été démontré pour le tacrolimus après l'arrêt du letermovir chez des patients ayant subi une GCSH (diminution médiane d'un facteur 0,64 du rapport C/D du tacrolimus).⁴⁵ Par conséquent, la surveillance thérapeutique des médicaments doit être intensifiée pendant cette période, et la dose de CsA peut devoir être augmentée dans les jours qui suivent l'arrêt du letermovir.

4.3 INTERACTION MEDICAMENTEUSE : L'IMPACT DE L'INFLAMMATION

L'absence de contribution de l'interaction médicamenteuse dans l'analyse multivariée sur le rapport C/D (**Figure 8, Tableau 3**), ainsi que dans les simulations PK-PD sur les deux patients présentant une introduction d'un inhibiteur du métabolisme du CYP3A4 est probablement due à l'inhibition du métabolisme (via le CYP3A4) médiée par l'inflammation en amont, qui empêche la DDI de manifester pleinement ses effets.

En effet, une interaction clinique ne se produit que si deux critères sont remplis : le potentiel d'interaction et un état physiopathologique compatible avec la manifestation de l'interaction. Nous formulons ainsi l'hypothèse selon laquelle la répression significative du métabolisme par l'inflammation entraîne une incapacité physiologique à réprimer davantage les enzymes du CYP450, en particulier le CYP3A4. Ainsi, l'interaction potentielle existe, mais elle ne peut pas se manifester puisque l'activité métabolique est déjà à son niveau le plus bas. Dans ce contexte, il est intéressant de noter qu'il existe une susceptibilité différente à l'inflammation selon les CYP450 impliqués. Ainsi, les CYP3A et 2C sont plus sensibles à l'inflammation que le CYP1A2.⁴⁶

L'impact de l'inflammation sur les médicaments a été particulièrement mis en avant lors de la pandémie de COVID-19 entraînant des pics inflammatoires majeurs. Dans ce contexte, il a été recommandé d'être particulièrement vigilant vis-à-vis de l'utilisation des substrats du CYP3A4 comme les statines ou le midazolam, et notamment lors de co-prescription avec des inhibiteurs du CYP3A4.⁴⁷ Cette recommandation ne semble pas tenir compte d'un effet plafond sur l'inhibition du CYP3A4 qui pourrait être atteint avec l'inflammation seule. D'autres exemples existent dans la littérature sans que l'inflammation ait été évoquée par les auteurs. Ainsi, dans un contexte d'inflammation liée à une infection gastro-intestinale, les concentrations de clozapine n'ont pas augmenté suite à l'initiation de traitement par ciprofloxacine pourtant

inhibiteur du CYP1A2 responsable de la métabolisation de la Clozapine.⁴⁸ L'inhibition pourrait, dans ce contexte, ne pas être d'importance clinique devant la répression initiale du métabolisme liée à l'inflammation.

L'interaction liée à un inducteur du métabolisme pose un autre problème. En effet, il faut se demander si la répression enzymatique médiée notamment par l'IL-6 est réversible et/ou inductible et, si tel est le cas, quelle est la résultante de ces effets combinés. La rifampicine induit le CYP3A4 et réduit l'augmentation de tacrolémie dans un contexte inflammatoire de COVID-19 et de traitement par Paxlovid.⁴⁹ De même, la phénytoïne induit le CYP3A4 et réduit l'augmentation de la tacrolémie elle-même provoquée par une septicémie qui engendre de son côté une répression du métabolisme liée à l'inflammation.⁵⁰ Il semble donc que l'effet inhibiteur, *a minima* du CYP3A4, sur l'inflammation puisse être inversé en utilisant un inducteur tel que la rifampicine ou la phénytoïne.

4.4 INTERACTION MEDICAMENTEUSE & INFLAMMATION : PRECONISATION CLINIQUE

La relation complexe entre l'inflammation, l'inhibition enzymatique et l'induction nécessite une attention particulière, notamment en raison de la nature dynamique des réponses inflammatoires et des effets variables des différents médicaments. La stratification des niveaux de CRP²⁹ peut fournir un cadre d'interprétation clinique pour prédire l'impact sur le métabolisme médié par le CYP3A4/5 à partir des résultats de nos différentes études :

- **Inflammation faible (CRP $\leq$ 40 mg/L) :** peu ou pas d'effet inhibiteur de l'inflammation sur le CYP3A4/5. Si une DDI existe, elle peut donner lieu à une expression clinique.
- **Inflammation modérée à sévère (40 < CRP < 200 mg/L) :** effet inhibiteur modéré de l'inflammation sur le CYP3A4/5. La moitié de l'effet est atteint pour une CRP à 130 mg/L. L'expression clinique d'une DDI par inhibition du CYP3A4/5 est altérée.
- **Inflammation sévère (CRP > 200 mg/L) :** effet inhibiteur puissant de l'inflammation sur le CYP3A4/5. L'expression clinique d'une DDI par inhibition du CYP3A4/5 est peu probable.

La généralisation de ces préconisations aux autres enzymes du métabolisme est délicate en raison de la réponse variable des CYP450 à l'inflammation.⁴⁶ Par ailleurs, le contexte clinique peut impacter la résolution de l'évènement inflammatoire et ainsi entrer en compte dans la prédiction de la DDI. Par exemple, dans le cas d'une infection bactérienne, l'administration d'antibiotiques, tels que les macrolides qui inhibent le CYP3A4, est censée résoudre l'infection, réduisant ainsi l'inflammation qui en résulte. Cette réduction de l'inflammation entraînera une

reprise du métabolisme, permettant ainsi à l'interaction théorique avec le macrolide d'avoir lieu. Par conséquent, l'effet total de l'inflammation et du médicament doit être pris en considération.

Des approches de modélisation PBPK peuvent ainsi permettre de simuler un état pathologique inflammatoire, comme cela a été fait en prenant l'interleukine-6 comme signal inflammatoire.³⁶ Il est ainsi possible, en intégrant des données PK-PD, d'élucider des situations cliniques complexes et de proposer une adaptation du traitement personnalisée.

5 CONCLUSION

L'ensemble de ces travaux permet de mettre en lumière l'impact majeur de l'inflammation sur le devenir de la CsA. Dès une inflammation modérée évaluée par une CRP à 130 mg/L, le rapport concentration/dose est augmenté d'un facteur 4,4 correspondant à la moitié de l'effet maximal de l'inhibition du métabolisme médiée par l'inflammation. De façon surprenante, l'impact des interactions médicamenteuses apparaît comme modéré, voire absent, au sein de la population des patients ayant bénéficié d'une GCSH. En revanche, dans la sous-population des patients ne présentant pas d'épisodes inflammatoires majeurs, cette étude a démontré que le letermovir augmentait de manière significative le rapport C/D de CsA et la concentration résiduelle de CsA par inhibition du CYP3A4.

Ainsi, nous faisons l'hypothèse d'une régulation à la baisse de la capacité métabolique de l'organisme en amont de l'interaction médicamenteuse : l'inflammation, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires et notamment l'IL-6, entraîne une inhibition puissante et relativement prolongée des enzymes du CYP450, en particulier du CYP3A4/5. Les interactions médicamenteuses par inhibition des CYP3A4/5 sont donc partiellement masquées.

Ces travaux encouragent à la prudence et à la surveillance rapprochée lors d'un épisode inflammatoire et lors de l'introduction ou l'arrêt des traitements inhibiteurs des CYP3A4 comme le letermovir.

La nature rétrospective et monocentrique de l'étude ainsi que le nombre relativement restreint de patients au sein de nos différentes cohortes constituent les principales limites de ce travail. En effet, les effets des DDI en sus de l'inflammation sont probablement modérés et nécessiteraient un plus grand nombre de patients pour pouvoir être objectivés. Par ailleurs, bien qu'étant un marqueur clinique courant de l'inflammation, la CRP ne correspond pas au signal inflammatoire le plus précis.

Une étude de plus grande envergure et suffisamment puissante, incluant notamment des mesures de l'IL-6 pour capturer le véritable signal inflammatoire, permettrait, à travers une approche popPK-PD plus ambitieuse, de mieux comprendre et quantifier ce phénomène. De telles méthodologies permettent de tenir compte de la variabilité intrinsèque et de tirer parti d'un modèle PD de transduction approprié pour capturer les effets pharmacodynamiques retardés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Appelbaum, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1472–1475 (2007).
2. SFGM-TC. Greffe de cellules souches hématopoïétiques des centres des pays francophones en 2022. (2023).
3. Billingham, R. E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* **62**, 21–78 (1966).
4. Ferrara, J. L. M., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond. Engl.* **373**, 1550–1561 (2009).
5. Vrancken, L., Delens, L., Beguin, Y., Baron, F. & Servais, S. Les lymphocytes T dans la GVH après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: implications pour de nouvelles stratégies de prévention. *Onco* **11**, (2017).
6. Stepkowski, S. M. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev. Mol. Med.* **2**, 1–23 (2000).
7. Ames, P. & Galor, A. Cyclosporine ophthalmic emulsions for the treatment of dry eye: a review of the clinical evidence. *Clin. Investig.* **5**, 267–285 (2015).
8. Penack, O. *et al.* Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* **7**, e157–e167 (2020).
9. Bianchi, M. *et al.* Cyclosporine levels > 195 µg/L on day 10 post-transplant was associated with significantly reduced acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* **98**, 971–977 (2019).
10. Héritier, J. *et al.* Optimized cyclosporine starting dose may reduce risk of acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center cohort study. *Bone Marrow Transplant.* **57**, 613–619 (2022).

11. Gerull, S. *et al.* Cyclosporine levels and rate of graft rejection following non-myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* **46**, 740–746 (2011).
12. Lv, B. *et al.* Incidence, clinical classification and risk factors of cyclosporin A-induced liver injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **90**, 2910–2919 (2024).
13. Stieger, B. Role of the bile salt export pump, BSEP, in acquired forms of cholestasis. *Drug Metab. Rev.* **42**, 437–445 (2010).
14. Galetin, A. *et al.* Membrane transporters in drug development and as determinants of precision medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* **23**, 255–280 (2024).
15. Zhang, Y. *et al.* CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ* **12**, e18636 (2024).
16. Hebert, M. F. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 201–214 (1997).
17. McCune, J. S. & Bemer, M. J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Part I. *Clin. Pharmacokinet.* **55**, 525–550 (2016).
18. Wu, C.-Y. & Benet, L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm. Res.* **22**, 11–23 (2005).
19. Gupta, S. K. *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J. Clin. Pharmacol.* **30**, 643–653 (1990).
20. Schwinghammer, T. L. *et al.* The kinetics of cyclosporine and its metabolites in bone marrow transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **32**, 323–328 (1991).
21. Luo, J., Zhou, Y., Wang, M., Zhang, J. & Jiang, E. Inflammasomes: potential therapeutic targets in hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Commun. Signal.* **22**, 596 (2024).

22. Dunvald, A.-C. D., Järvinen, E., Mortensen, C. & Stage, T. B. Clinical and Molecular Perspectives on Inflammation-Mediated Regulation of Drug Metabolism and Transport. *Clin. Pharmacol. Ther.* **112**, 277–290 (2022).
23. Chen, Y. L. *et al.* Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **55**, 649–660 (1994).
24. Ramsden, D., Zhou, J. & Tweedie, D. J. Determination of a Degradation Constant for CYP3A4 by Direct Suppression of mRNA in a Novel Human Hepatocyte Model, HepatoPac. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **43**, 1307–1315 (2015).
25. Obach, R. S., Walsky, R. L. & Venkatakrisnan, K. Mechanism-based inactivation of human cytochrome p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **35**, 246–255 (2007).
26. Chan, C. Y. S. *et al.* Derivation of CYP3A4 and CYP2B6 degradation rate constants in primary human hepatocytes: A siRNA-silencing-based approach. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **33**, 179–187 (2018).
27. Malnoë, D., Bories, M., Pierre-Jean, M., Marchand, T. & Le Corre, P. Inflammation Decreases Ciclosporin Metabolism in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *J. Clin. Pharmacol.* (2024) doi:10.1002/jcph.6141. Reproduit avec la permission de John Wiley & Sons, Inc. (Licence n°5980710004076).
28. Malnoë, D., Bories, M., Marchand, T. & Le Corre, P. Drug–drug interaction between letermovir and ciclosporin in allogeneic haematopoietic cell transplantation recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* dkaf063 (2025) doi:10.1093/jac/dkaf063. Reproduit avec la permission d'Oxford University Press (Licence n° 5980710158349).
29. van Wanrooy, M. J. P. *et al.* Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 7098–7101 (2014).
30. Jusko, W. J. Moving from basic toward systems pharmacodynamic models. *J. Pharm. Sci.* **102**, 2930–2940 (2013).
31. Sproston, N. R. & Ashworth, J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* **9**, 754 (2018).

32. Mager, D. E. & Jusko, W. J. Pharmacodynamic modeling of time-dependent transduction systems. *Clin. Pharmacol. Ther.* **70**, 210–216 (2001).
33. Chae, J., Baek, I., Lee, B., Cho, S. & Kwon, K. Population PK/PD analysis of metformin using the signal transduction model. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **74**, 815–823 (2012).
34. Ling, J. *et al.* Population pharmacokinetics of ciclosporin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: C-reactive protein as a novel covariate for clearance. *J. Clin. Pharm. Ther.* **47**, 483–492 (2022).
35. Jacobson, P. A., Ng, J., Green, K. G. E., Rogosheske, J. & Brundage, R. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **9**, 304–311 (2003).
36. Pan, X. *et al.* Cytokine Dynamics in Action: A Mechanistic Approach to Assess Interleukin 6 Related Therapeutic Protein-Drug–Disease Interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* cpt.3560 (2025) doi:10.1002/cpt.3560.
37. Le Carpentier, E. C. *et al.* Impact of Inflammation on Midazolam Metabolism in Severe COVID-19 Patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* **112**, 1033–1039 (2022).
38. Nwabufo, C. K. Uncovering the impact of COVID-19–mediated bidirectional dysregulation of cytochrome P450 3A4 on systemic and pulmonary drug concentrations using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab. Dispos.* **53**, 100008 (2025).
39. Duncan, N. *et al.* Prediction of intravenous cyclosporine area under the concentration-time curve after allogeneic stem cell transplantation. *Ther. Drug Monit.* **32**, 353–358 (2010).
40. Kim, M. G. *et al.* Population pharmacokinetics of cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant patients: consideration of genetic polymorphisms. *Ann. Pharmacother.* **49**, 622–630 (2015).
41. Kropf, D., von Richter, O., Stobernack, H.-P., Rübsamen-Schaeff, H. & Zimmermann, H. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir Coadministered With Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **7**, 9–21 (2018).

42. McCrea, J. B. *et al.* Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J. Clin. Pharmacol.* **59**, 1331–1339 (2019).
43. Marciano, K. A. *et al.* Evaluation of the Pharmacokinetic Interaction Between Letemovir and Tacrolimus in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplant. Cell. Ther.* **28**, 371.e1-371.e4 (2022).
44. Malnoë, D., Fardel, O. & Le Corre, P. Involvement of Transporters in Intestinal Drug–Drug Interactions of Oral Targeted Anticancer Drugs Assessed by Changes in Drug Absorption Time. *Pharmaceutics* **14**, 2493 (2022).
45. Nakashima, T. *et al.* Differences in kinetics of tacrolimus concentration after letemovir discontinuation by type of concomitant azole antifungal. *Int. J. Hematol.* **115**, 158–162 (2022).
46. Lenoir, C. *et al.* Prediction of cytochromes P450 3A and 2C19 modulation by both inflammation and drug interactions using physiologically based pharmacokinetics. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **11**, 30–43 (2022).
47. Villemure, S., Trenaman, S. C. & Goralski, K. B. The impact of COVID-19 infection on cytochrome P450 3A4-mediated drug metabolism and drug interactions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **19**, 329–332 (2023).
48. Espnes, K. A., Heimdal, K. O. & Spigset, O. A Puzzling Case of Increased Serum Clozapine Levels in a Patient With Inflammation and Infection. *Ther. Drug Monit.* **34**, 489–492 (2012).
49. Akamatsu, H. *et al.* Effect of rifampicin administration on CYP induction in a dermatomyositis patient with vasospastic angina attributable to nilmatrelvir/ritonavir-induced blood tacrolimus elevation: A case report. *J. Infect. Chemother.* **30**, 928–933 (2024).
50. Sharma, A., Wahby, K. A., Inany, M. & Lee, S. J. Use of phenytoin for treatment of tacrolimus toxicity with superimposed sepsis. *BMJ Case Rep.* **13**, e234839 (2020).

ANNEXES

ARTICLE 1 : INFLAMMATION DECREASES CICLOSPORIN METABOLISM IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RECIPIENTS

Reproduit avec la permission de John Wiley & Sons, Inc. Licence de réutilisation n°5980710004076).

Original Article



Inflammation Decreases Ciclosporin Metabolism in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients

The Journal of Clinical Pharmacology
2024, 0(0) 1–12
© 2024 The Author(s). The Journal
of Clinical Pharmacology published by
Wiley Periodicals LLC on behalf of
American College of Clinical Pharma-
cology.
DOI: 10.1002/jcph.6141

David Malnoë, MSc^{1,2,3} , Mathilde Bories, PharmD, MSc⁴, Morgane Pierre-Jean, PhD⁴, Tony Marchand, MDPH⁵, and Pascal Le Corre, PharmD, PhD^{1,2,3}

Abstract

Graft-versus-host disease (GVHD) remains a significant challenge following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Prevention of GVHD relies mainly on the use of calcineurin inhibitors, notably ciclosporin that exhibits complex pharmacokinetics influenced by many factors including drug-drug interactions (DDIs). Due to the downregulation of drug metabolizing enzymes and transporters, it has been postulated that inflammation may be a contributing factor to the variability observed in ciclosporin pharmacokinetics.

This study aimed to assess the impact of inflammation, as indicated by C-reactive protein (CRP) levels, on the metabolism of ciclosporin in adult allogeneic HSCT recipients. A retrospective observational study was conducted at Rennes University Hospital involving 71 adult HSCT patients. The relationship between the intensity of inflammation (no-to-mild, moderate, and severe), and the metabolism of ciclosporin (estimated by the concentration/dose ratio) was assessed. Severe inflammation significantly decreased the metabolism of ciclosporin, as evidenced by higher concentration/dose ratios. Thanks to the daily dose adjustment, inflammation did not influence the blood levels of ciclosporin. Interestingly, DDIs did not emerge as a significant covariate in influencing ciclosporin metabolism. This is likely because the CYP3A4 inhibitory potential of interacting drugs may be masked in HSCT patients where metabolism is already upstream downregulated by inflammation.

The study highlights the intricate relationship between inflammation and ciclosporin pharmacokinetics in HSCT patients. This underscores the necessity for therapeutic monitoring and the potential adjustment of dosage strategies based on the inflammatory status. These insights could contribute to the development of more personalized, optimized, and effective management strategies for HSCT recipients.

Keywords

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, ciclosporin, C-reactive protein, drug–drug interactions, inflammation, metabolism

Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) is a frequent immunologic complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and a major cause of morbimortality. Calcineurin inhibitors, ciclosporin or tacrolimus, in combination with other agents represent widely accepted standards of care as immunosuppressive regimens after HSCT. According to consensus recommendations, GVHD prophylaxis with ciclosporin or tacrolimus is roughly equivalent,¹ with the former being more commonly used in Europe. Ciclosporin is administered twice daily with a target level of 200–300 µg/L within the first 4 weeks after transplantation. Careful therapeutic drug monitoring is needed to maintain the ciclosporin concentration within the target range with most patients requiring multiple dose adjustments in the early post-transplant period.

In addition to its narrow therapeutic window, ciclosporin shows poor water solubility with a high intestinal permeability (biopharmaceutical drug disposition and classification system (BDDCS) class 2 drug²). Hence, ciclosporin pharmacokinetics displays signif-

icant inter-individual and intra-individual variability. This results from a highly variable absorption and extensive intestinal and liver metabolism by CYP3A4, and to a lesser extent to CYP3A5.³ Less than 1% of the

¹Centre Hospitalier Universitaire de RennesPôle PharmacieSecteur Pharmacotechnie et Onco-Pharmacie, Rennes, France

²Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Biopharmacie et Pharmacie Clinique, Université de Rennes, Rennes, France

³Inserm, EHESP, Institut de recherche en santé environnement et travail (IRSET) -UMR_S 1085, Université Rennes, Rennes, France

⁴CHU Rennes, INSERM, LTSI-UMR 1099, Université de Rennes, Rennes, France

⁵Service d'Hématologie Clinique, CHU de Rennes, INSERM UI236, Université de Rennes, Rennes, France

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Submitted for publication 29 May 2024; accepted 13 September 2024.

Corresponding Author:

Pascal Le Corre, PharmD, PhD, 2, Avenue du Pr Léon Bernard, Building 5, Suite 323, 35043 Rennes, France
Email: pascal.le-corre@univ-rennes1.fr

parent drug excreted unchanged in either the urine or feces after either intravenous or oral administration with the vast majority of the metabolites (>95%) appearing in the feces.⁴ The oral bioavailability and the systemic clearance of ciclosporin is influenced by CYP3A4/5 and by the efflux pump P-glycoprotein (P-gp) that are both expressed in the gastrointestinal tract (affecting oral bioavailability) and in the liver (affecting both oral bioavailability and systemic clearance, CL).⁴ Intestinal metabolism appears to account for as much as 50% of oral ciclosporin metabolism in humans which may be in part explained by the contribution of P-gp that transports ciclosporin back into the intestinal lumen, increasing ciclosporin exposure to intestinal CYP3A4.³

Although extensively metabolized, ciclosporin is a low-extraction ratio drug with an estimated extraction ratio ≤ 0.30 based on clearance measurements after IV administration in solid organ transplantation^{3,5,6} as well as in HSCT patients.⁷⁻⁹

As a low-extraction ratio drug, ciclosporin CL is highly dependent on intrinsic clearance (CL_{int}) and fraction unbound (f_u). In patients undergoing HSCT, a decrease in CL_{int} should be considered, as inflammation, which is common in these patients, has the potential to downregulate CYP450 metabolism.¹⁰ Indeed, CYP3A4 is strongly downregulated by inflammatory cytokines IL-6 and IL-1 β . Downregulation of transporters has also been described, and in vitro studies have shown that cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α and INF- γ) downregulate hepatic influx transporters (organic anion transporting polypeptide (OATP-1B1) and OATP-1B3, organic cation transporter (OCT1), and OAT2) and hepatic efflux transporters (P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), and multi-drug resistance protein (MRP2)).¹⁰ In an early study conducted on six patients undergoing HSCT and receiving IV ciclosporin, IL-6 peak level was associated to a 3.6-fold increase in ciclosporin levels 4.8 days later¹¹ suggesting a potential decrease in CL_{int} .

The aim of the present study was to assess the impact of the severity of the inflammatory state, as indicated by C-reactive protein (CRP) levels, on the metabolism of ciclosporin in adult allogeneic HSCT inpatients following IV and oral administration.

Methods

Human Subject Protection

The study received approval from the Institutional Research & Ethics Committee of Rennes University Hospital (agreement n° 24.12). All aspects of the study were conducted in accordance with the ethical standards set forth in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments, or comparable

ethical standards. Due to the retrospective and non-interventional nature of the study, utilizing data from a database, a consent waiver was granted. The principles of ethical research, such as confidentiality and anonymity, were strictly followed.

Study Setting

The study was performed as a retrospective (24 months from November 2020 to November 2022), observational, single-center study on 77 adult patients hospitalized for allogeneic transplant in the Department of Clinical Hematology of the Rennes University Hospital.

Data were retrieved from a hospital clinical data warehouse (CDW) developed at the Rennes University Hospital (eHOP). The extracted data did not contain any nominative data, and each data sample was de-identified to ensure confidentiality.

Drug information retrieved were daily dosing of ciclosporin and of drugs potentially leading to severe pharmacokinetic-based DDI with ciclosporin throughout the hospital stay (either by induction and inhibition mechanism). Only drugs leading to potential DDI of highest severity (contra-indication and major severity) according to Micromedex with excellent or good documentation were collected. Regarding dosing regimen, the information retrieved was the dose actually administered.

Laboratory data retrieved were CRP levels as well as the glomerular filtration rate (GFR) calculated according to chronic kidney disease - epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula. The inflammatory state of patients was categorized into three classes according to the following ranges¹²: no-to-mild (CRP <40 mg/L), moderate (CRP 41 to 200 mg/L) and severe (CRP >200 mg/L).

Drug administrations (date of administration and ATC classification), laboratory data and information on patient stay (date of admission, date of discharge, length of stay, and ICD-10 diagnosis codes) were collected for each patient.

Trough blood ciclosporin levels at steady state were retrieved throughout the hospitalization. Since clinicians actively tune ciclosporin doses according to trough blood concentrations in order to keep them within the therapeutic window, blood ciclosporin level is not a relevant indicator of metabolism. Indeed, in terms of pharmacokinetics, it reflects both the input function (related to dose) and the output function (related to metabolic elimination). A better parameter is the concentration/dose ratio, which is directly proportional to elimination clearance at steady state. Concentration/dose ratio (C/D ratio) of ciclosporin were calculated from trough blood ciclosporin levels at steady state divided by the daily dose. We only used

ciclosporin levels associated with CRP measured on the same day. Each Cp-CRP or C/D ratio-CRP pair was measured at several distinct time points during the hospital stay for each patient. Due to variable length of hospital stay and modification in ciclosporin dosing regimen, the number of data differ among patients.

The authorization to conduct research from the Clinical Data Warehouse of Hospital of Rennes was given by Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL; Authorization number 2020-028 issued on February 27, 2020).

Statistics

The mean and standard deviation (SD) are used to represent continuous data that were regularly distributed, and the median (M) and interquartile range (IQR) are used to express continuous data that were not normally distributed. Categorical variables are reported as frequencies or percentages.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of the distribution of the continuous variables. If the assumption of normality was violated, non-parametric statistics were used. To avoid imbalance in the statistical analysis due to the difference in the number of Cp-CRP or of C/D ratio-CRP pairs between patients, individual data were summarized as median by CRP class or by week except in the mixed effect linear regression.

To study the comparison between week one to four on laboratory parameters and the potential association of inflammation intensity as a categorical variable (no-to-mild, moderate, and severe inflammation groups) with either the C/D ratio of ciclosporin or the ciclosporin blood levels, groups were compared with a Kruskal and Wallis test with a Dunn's multiple-comparison test for the comparison among the groups.

A retrospective longitudinal mixed effect linear regression analysis was carried out to evaluate the contribution of inflammation to the variability of ciclosporin concentrations and ciclosporin C/D ratio, accounting for patient variability by adding a random effect term. Univariate mixed effect linear regression was performed with post-transplant delay, CRP (as a categorical and continuous variable), DDI, gender, BMI, height, weight, route of administration, albumin, hematocrit, and Aspartate Transaminase (AST), respectively, as covariates. Multivariate mixed effect linear regression was performed, and covariate were selected if $P < .2$ and could be added with higher P -value if the literature suggested an implication. Ultimately, CRP as categorical variable, DDI, albumin, hematocrit, AST, and post-transplant delay as the continuous time variable were chosen as covariates.

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 10.2.1 for Mac OS (GraphPad Software,

Boston, MA), and using R software (version 3.6.3) for the mixed linear regression analysis. A P -value $< .05$ was considered significant.

Results

Demographics

A total of 77 patients were included in the study, but 6 were excluded due to a lack of data on the ciclosporin dosage, ciclosporin blood levels, and plasma CRP levels, which prevented the calculation of the C/D ratio and CRP on the same day (see flow chart of the study population in Figure 1). The median age of the patients (37% female) was 55.5 years old with a majority (45%) being treated for acute myelogenous leukemia. The median duration of hospital stay from the day of transplantation to discharge was 25 days (min-max: 9 to 100 days, mean: 28.6 days). The characteristics of the population are shown in Table 1.

Laboratory Parameters

The median number of Cp and CRP measurements per patient and per stay was 8 and 9, respectively. However, Cp and CRP were not systematically measured on the same day in all patients throughout their stay. In the study, we only used in each patient the Cp (or C/D ratio) and CRP measured on a same day but at different time of the stay. The median number of pairs Cp or C/D ratio and CRP per patient was 6 (min-max: 1 to 19). As a whole, the total number of independent pairs (Cp or C/D ratio and CRP) was 442 in the 71 patients. All patients began with IV dosing and were then switched to oral dosing during hospitalization (mean switch time to oral was 18.7 days, during week 3). The final case mix is 310 IV doses and 137 oral doses.

The glomerular filtration rate was within the normal range throughout the hospital stay, with a significant ($P < .0001$) gradual decline from 109.6 mL/min at week 1 to 96.6 mL/min at week 5 (Figure 2a). Up to the median post-transplantation day (day 25), the median GFR remained above 87 mL/min. Thirteen patients exhibiting a GFR below 60 mL/min with three of them exhibiting a GFR below 30 mL/min. The albumin levels were in the lower part of normal levels (median = 37 g/L, min-max = 24.7–46.5 g/L). Hematocrit was, as expected, clearly below normal levels (median = 28.7%, min-max = 20%–39.5%). AST levels were in the normal range (median = 20 UI/L, min-max = 7–20 UI/L).

The median CRP levels at the initiation of ciclosporin were close to the upper bound of the no-to-mild range (<40 mg/L).¹² There was considerable inter-individual variability in the CRP levels (Figure 3), which increased after transplantation and then decreased by week 3 post-transplantation showing a significant decrease between week 1 and week 4 ($P < .0001$) (Figure 2b). The majority of patients exhibited

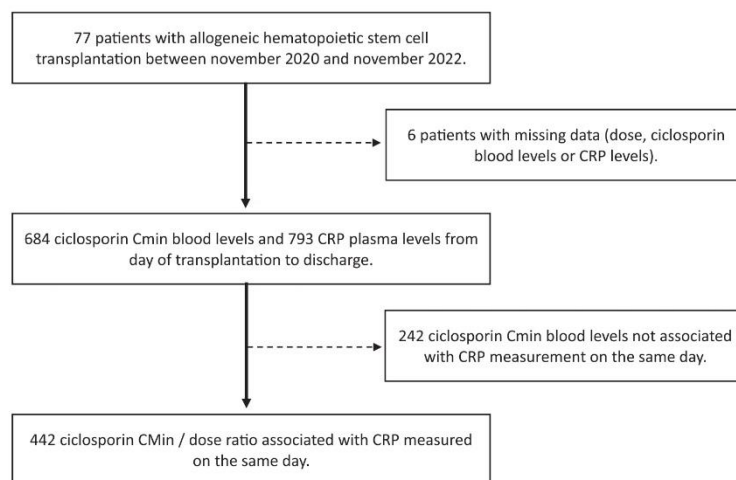


Figure 1. Flow chart of the study population.

either one or more episode of no-to-mild inflammation ($n = 15$ patients) or one or more episode of no-to-mild and moderate inflammation ($n = 44$ patients). Episodes of severe inflammation were encountered in nine patients (Table 1).

Drug-Drug Interactions with Ciclosporin

The drugs with potential DDI with ciclosporin most frequently used were fluconazole, posaconazole, and letermovir, the latter being always associated with an antifungal agent (Table 1).

Although rarely employed, colchicine which is contraindicated with ciclosporin (Micromedex Merative Company, retrieved November 24, 2023 from <http://www.micromedexsolutions.com>), was used in two patients, in conjunction with fluconazole, for brief periods (2 and 4 days). This combination contributed minimally to DDI.

Ciclosporin Blood Levels

Ciclosporin levels exhibited a significant ($P < .0001$) consistent increase over time, reaching a plateau at week 4 (Figure 2c). The median and min-max ciclosporin levels in the no-to-mild ($n = 66$), moderate ($n = 55$), and severe ($n = 9$) groups were $200 \mu\text{g/L}$ [81–358], $176 \mu\text{g/L}$ [53–625], and $253 \mu\text{g/L}$ [100–461], respectively, and were not significantly different (Figure 4a, illustration of the comprehensive analysis on the impact of inflammation on ciclosporin concentration, which is fully detailed in Table 2). Univariate analysis showed that ciclosporin concentrations were positively associated with post-transplant delay, and drug-drug interactions (DDIs; Table 2). Multivariate analysis showed that ciclosporin

concentrations were not associated to any variables (Table 2).

Ciclosporin Concentration/Dose Ratio and Metabolism

The ciclosporin C/D ratio exhibited a significant ($P < .0001$) increase over time, reaching a plateau at week 3 (Figure 2d). The median C/D ratio after IV and oral administration were 0.7 (min-max: 0.18–6.9, IQR: 0.50–1.10, $n = 310$) and 0.6 (min-max: 0.2–2.9, IQR: 0.50–1.00, $n = 137$), respectively. These values were not statistically different ($P = .4565$, Figure S1).

The median C/D ratio in the presence or the absence of a DDI were 0.7 (min-max: 0.18–6.9, IQR: 0.50–1.10, $n = 376$) and 0.6 (min-max: 0.2–2.9, IQR: 0.40–0.90, $n = 72$), respectively ($P = .0035$, Figure S2).

The median and min-max C/D ratio in the no-to-mild (0.66, [0.29–2.4], $n = 66$), moderate (0.58, [0.25–3.0], $n = 55$), and severe groups (1.3, [0.62–4.67], $n = 9$), were significantly different when compared the severe group ($P = .0267$ between mild and severe, and $P = .00186$ between moderate and severe, Figure 4b is the illustration of the comprehensive analysis on the impact of inflammation on the C/D ratio and ciclosporin metabolism, which is fully detailed in Table 3).

The univariate analysis demonstrated a positive association between the ciclosporin C/D ratio and the post-transplant delay, as well as a positive association between the ratio and CRP as a categorical variable and DDIs (Table 3).

The multivariate analysis indicated that ciclosporin C/D ratio was positively associated with post-transplant delay, but not with CRP considered as a continuous variable (Table 3). The ciclosporin C/D

Table 1. Patient Characteristics (Median and IQR)

Gender	n (%)		
Male	45 (63%)		
Female	26 (37%)		
<i>Demographic</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Min-max</i>
Age (years)	55.5	44–63	18–70
Weight (kg)	79.5	68.7–91.0	41–133
Height (m)	1.72	1.65–1.78	1.47–1.90
BMI (kg/m ²)	26.2	23.7–30.8	18.3–41.0
Length of stay post graft (day)	25	22–32	9–100
<i>Underlying disease</i>	n (%)		
Acute myelogenous leukemia	32 (42%)		
Myelodysplastic syndrome	12 (16%)		
Non-Hodgkin lymphoma	10 (13%)		
Myelomonocytic leukemia	9 (12%)		
Acute lymphoblastic leukemia	7 (9%)		
Hodgkin lymphoma	2 (3%)		
Other	5 (6%)		
<i>Laboratory parameters (at the initiation of ciclosporin treatment)</i>	<i>Median</i>	<i>IQR</i>	<i>Min-max</i>
Albumin (g/L)	37	34.1–39.3	24.7–46.5
AST (U/L)	20	13–25	7–120
Hematocrit (%)	28.7	25.1–32.6	20–39.5
CRP (mg/L)	32.9	11.4–63.5	1.2–187.5
GFR (mL/min)	108	95–119	51–155
<i>Number of patients with episode(s) according to the CRP class during hospitalization</i>	n (%)		
No-to-mild inflammation	15 (21%)		
No-to-mild and moderate inflammation	44 (62%)		
No-to-mild, moderate and severe inflammation	6 (8%)		
Mild and severe inflammation	1 (1%)		
Moderate inflammation	3 (4%)		
Moderate and severe inflammation	2 (3%)		
<i>Drug treatments: Number of patients with a CYP3A4 inhibitor within the hospitalization stay</i>	n (%)		
<i>Antifungal agents (AFs)</i>			
Fluconazole	63 (89%)		
Posaconazole	10 (14%)		
Voriconazole	5 (7%)		
Isavuconazole	2 (3%)		
<i>Others</i>	n (%)		
Letermovir	20 (28%)		
Letermovir and an AF at the same time	20 (28%)		
Colchicine and AF or Letermovir	2 (3%)		

ratio was found to be positively associated to with post-transplant delay and with CRP considered as a categorical variable (Table 3).

There were no significant differences in ciclosporin C/D ratio when grouping by CRP class and DDI status (Figure S3).

Discussion

Our research in allogeneic HSCT recipients demonstrated that ciclosporin blood concentrations remained unaffected by inflammation, whereas its metabolism, as estimated by the C/D ratio, decreased with severe inflammation. While some patients exhibit high intra-individual variability in CRP levels, the majority of the overall variability is attributable to inter-individual differences (Figure 3).

An early study involving six patients undergoing HSCT hypothesized that inflammation-induced inhibition of ciclosporin metabolism occurred.¹¹ This study reported that blood levels after IV continuous infusion increased and paralleled IL-6 levels. In contrast, a more recent study identified CRP as a novel covariate of ciclosporin CL. One study indicated that CL of ciclosporin (after IV or oral administration) in allogeneic HSCT recipients, increased with CRP levels with a stratification of the CRP based on a cut-off of 10 mg/L. However, it should be noticed that the recipient's inflammation status did not show significant inflammation, as indicated by a median CRP levels of 4.8 mg/L, ranging from 1.4 to 238 mg/L.¹³ This study did not align with the established understanding that inflammation downregulates CYP450 metabolism and efflux transporter activity.¹⁰ As such, inflammation

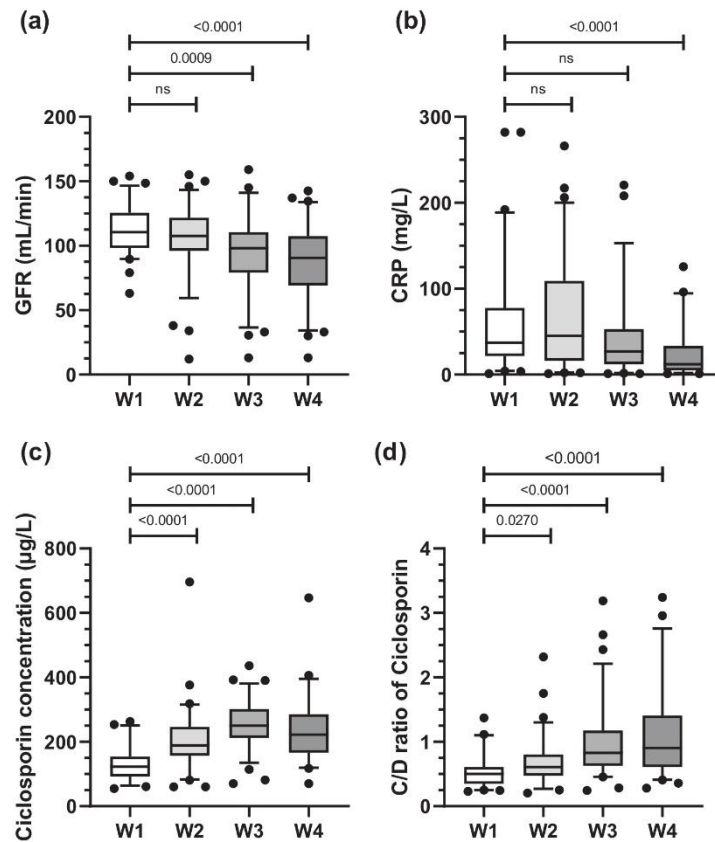


Figure 2. Glomerular filtration rate (a), CRP (b), cyclosporin trough concentrations (c), and cyclosporin C/D ratio (d) as box (median and 25th and 75th percentiles) and whisker (5th and 95th percentiles) in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during weeks post-transplantation. The filled circles represent outliers.

should decrease hepatic and intestinal metabolism of cyclosporin (by inhibiting CYP3A4), and increase absorption by inhibiting ABCB1 intestinal efflux leading to an increased bioavailability and a decrease in systemic clearance of cyclosporin.

While cyclosporin levels regularly increased and reached a maximum at week 3 (245 µg/L), the apparent lack of influence of inflammation on cyclosporin levels (Figure 4a) can be attributed to the fact that clinicians have established a meticulous therapeutic drug monitoring program in their daily practice, which swiftly addresses any unexpected changes in blood levels of cyclosporin. This seemingly negligible impact of inflammation conceals a significant effect on cyclosporin metabolism. Indeed, severe inflammation was associated with a higher C/D ratio (Figure 4b).

Multivariate analysis demonstrated a correlation between the C/D ratio and post-transplant delay. This correlation exhibited a consistent increase from week 1 to week 3, suggesting a reduction in cyclosporin clearance (Figure 2d). In HSCT patients, a decrease in cyclosporin CL has been reported in the first 2 weeks post-transplant (50% decrease, in a study involving five patients).⁷ A smaller decrease in CL has been reported in a large clinical study (in 130 patients) with a regular decline in CL each week post-transplant up to day 21 post-transplant (the correction factor of CL was 1.46 to 1.20 from the first to third week post-transplant).⁸ The origin of the observed decrease in CL over time remained unclear, and potential explanations included reduced hepatic cytochrome P450 metabolism, enterohepatic recycling, or bile formation/excretion.

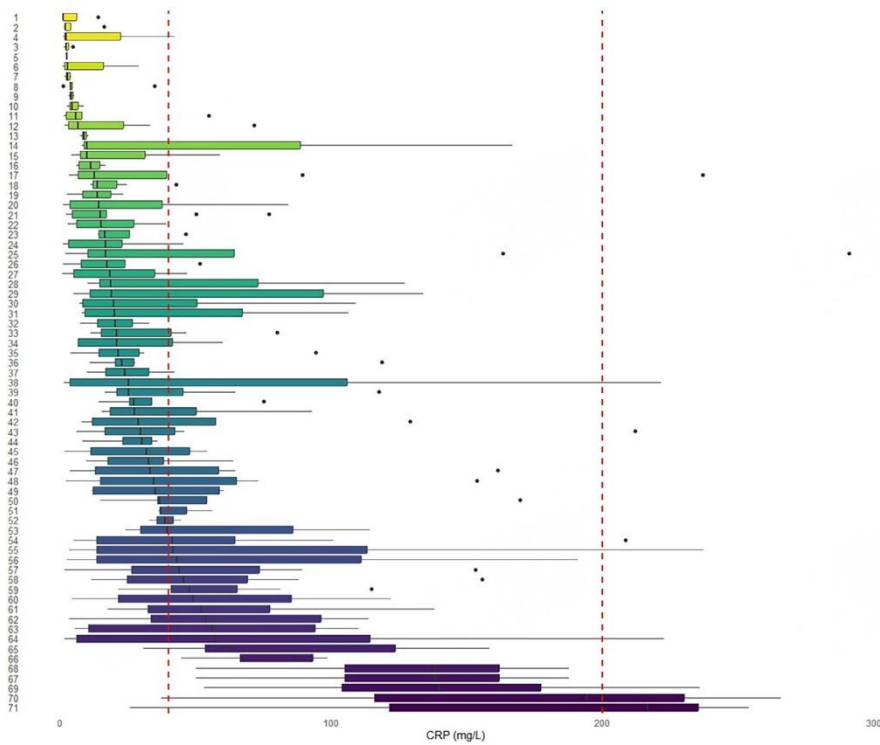


Figure 3. CRP continuous distribution by patient. Boxplot of CRP levels for each patient ($n = 71$), with patients ordered by their median CRP levels in descending order. The red dashed lines represent CRP thresholds at 40 and 200 mg/L describing the categorical inflammatory status: <40 mg/L: Mild; 41–200 mg/L: Moderate; >200 mg/L: Severe.

The current study indicates that increase in inflammation post-transplant may play a role in this decrease in CL post-transplant. Indeed, our findings demonstrated a clear association between the ciclosporin C/D ratio and severe inflammation, which is not unexpected for a low-extraction drug. Hence, inflammation is expected as a nongenetic extrinsic factor involved in the phenocconversion observed with ciclosporin in HSCT patients.

However, the conversion of genotypic extensive metabolizers of CYP3A4 into phenotypic poor metabolizers of ciclosporin may also arise from other external factors such as potential drug–drug interactions (pDDI), which are frequently observed in this patient population, especially via CYP3A4 inhibition by antifungal drugs (Table 1). The drugs with the potential for DDI with ciclosporin that we considered were fluconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole, letermovir, and colchicine. We did not discriminate between the antifungal drugs even though their inhibitory potential on the CYP3A4 metabolism

may be different, and may be dose dependent and influenced by the route of administration.^{14–25}

The renal function was not considered as a covariate for ciclosporin dosing in solid organ transplant patients.²⁶ Renal failure, especially at the end stage, has an effect on enzymes and transporters involved in the disposition of drugs. The impact on CYP3A4 is not yet so evident being rated as limited but variable.^{27,28} The impact of kidney disease is much clear on CYP2C8 and CYP2D6, and on OATP hepatic transporters.^{29,30}

When pDDI is considered without differentiating the drugs involved, pDDI led to an increase in the ciclosporin C/D ratio that was close to the values reported in the literature. If the median increase was monitored at a moderate level (+17%), the higher increase in the mean ratio (+31%) highlighted the fact that severe reduction in ciclosporin metabolism occurred in some patients (30 patients with a ratio >2.0 , Figure S2). In the univariate and multivariate analyses on the C/D

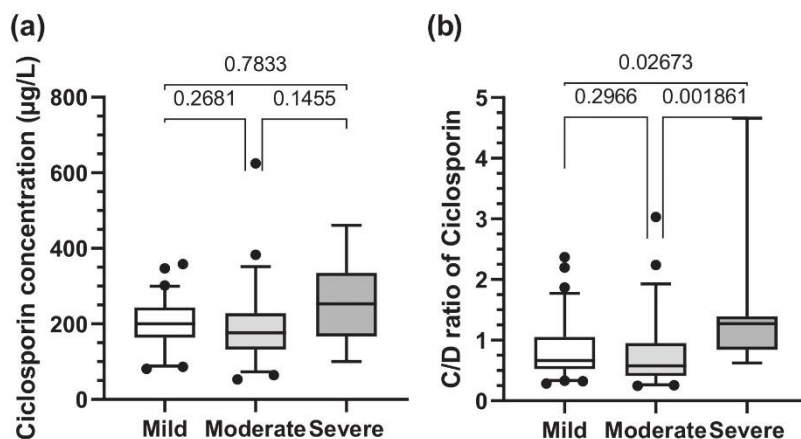


Figure 4. Median cyclosporin trough concentration (a) and median cyclosporin trough concentration-to-dose ratio (b) for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, presented by inflammation status: no-to-mild (CRP < 40 mg/L, $n = 66$), moderate (CRP 40 to 200 mg/L, $n = 55$), and severe (CRP > 200 mg/L, $n = 9$). The data are displayed as box plots representing the median, 25th, and 75th percentiles, with whiskers indicating the 5th and 95th percentiles. See Tables 2 and 3 for detailed analysis on the impact of inflammation on cyclosporin concentration and metabolism.

ratio, the extent and variability of the DDI effect was not as large as in the analysis on cyclosporin concentration. In the analysis on C/D ratio, inflammation status expressed as CRP class is more significant than the DDI effect. The C/D ratio is a better measurement for comparing the inflammation effect against DDIs given that DDIs with cyclosporin are mostly based on CYP inhibition. If there was a DDI effect with cyclosporin, the DDI effect would have appeared. This leads us to conclude that in the HSCT patient population, the CYP3A4 inhibitory potential of interacting drugs may be masked since metabolism is already upstream down-regulated by inflammation so that the inflammation effect is more significant compared to the DDI effect.

Furthermore, the route of administration did not appear to influence the C/D ratio of cyclosporin. The metabolism of cyclosporin is mainly driven (around two thirds) by gut wall CYP3A4 metabolism, as evidenced by pre-systemic metabolism affecting bioavailability, as demonstrated by DDI studies with ketoconazole following a single dose of either IV and PO cyclosporin.^{2,31} Nevertheless, the C/D ratio of cyclosporin is determined by the systemic hepatic clearance, which is not influenced by the administration route.

In the hospitalization setting, the implementation of a robust therapeutic drug monitoring of cyclosporin blood levels, the influence of inflammation on the metabolism of cyclosporin is not apparent. Nevertheless, monitoring inflammation remains a crucial aspect, as the resolution of severe inflammation can result in decreased cyclosporin concentrations due to the

restoration of CYP3A4 activity, which in turn reduces oral bioavailability and increases systemic clearance. This enhanced comprehension of the influence of inflammation on cyclosporin pharmacokinetics could help clinicians in establishing more precise initial dosages, especially for patients with severe inflammatory conditions. This can be achieved through the use of tools such as population pharmacokinetic models and Bayesian maximum a posteriori estimation. This would enable a reduction in the intra-individual variations in cyclosporin concentrations, and the avoidance of low plasma concentrations of cyclosporin, particularly during the initial weeks following HSCT, which have been associated with an increased risk of developing GVHD.

However, HSCT patients receive cyclosporin in an outpatient setting for 4 to 6 months¹ and frequent TDM is not easy to set up. In this setting, variations in inflammation may also be considered although the main factor of variability is the medication nonadherence to immunosuppressant therapy, which is estimated to be up to 40% in HSCT patients.³²

Strength and Weakness

It must be acknowledged that our study is subject to certain limitations, including its retrospective, single-center nature and the lack of direct measurement of inflammatory cytokines such as IL-6, which induce the production of acute-phase reactant proteins. Instead, we have relied on CRP as a clinical marker of inflammation. Furthermore, we did not consider genetic

Table 2. Ciclosporin Concentrations in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients During Therapeutic Drug Monitoring Throughout Hospitalization Post-Transplant: Univariate and Multivariate Linear Mixed-Effect Regression Analysis

Characteristic	Univariate			Multivariate		
	Beta	95% CI	P-value	Beta	95% CI	P-value
Post-transplant delay (days)	0.87 40^1-101^2	0.04, 0.17	.041	0.669	-0.183, 1.521	.12
CRP class						
Severe (> 200 mg/L)	—	—	—	—	—	—
Moderate (41 to 200 mg/L)	-50 36^1-102^2	-115, 15	.13	1	1.000, 16.54	.14
No-to-mild (< 40 mg/L)	-38 36^1-102^2	-103, 26	.2	1	1.000, 22.8	.2
DDI (I/O)						
0	—	—	—	—	—	—
1	40 35^1-102^2	9.0, 70	.011	30.22	1.000, 62.04	.063
Gender (M/F)						
F	—	—	—	—	—	—
M	-1.1 36^1-102^2	-29, 27	>.9	—	—	—
Route (IV / ORAL)						
IV	—	—	—	—	—	—
ORAL	-3.2	-26, 19	.8	—	—	—
Albumin (g/L)	0.21 37^1-102^2	-3.0, 3.4	.9	-0.011	-0.039, 0.016	.4
Hematocrit (%)	2.4 36^1-102^2	-0.35, 5.2	.085	1.969	-0.903, 4.832	.2
CRP (mg/L)	-0.03 37^1-102^2	-0.22, 0.16	.8	—	—	—
AST (U/L)	0.39 37^1-102^2	-0.60, 1.4	.4	0	-0.008, 0.008	>.9
BMI (kg/m²)	-0.53 37^1-102^2	-2.9, 1.8	.7	—	—	—
Weight (kg)	0.05	-0.71, 0.81	.9	—	—	—
Height (m)	45 37^1-102^2	-109, 99	.6	—	—	—
Patient.sd.Intercept¹	—	—	—	37.01	—	—
Residual.sd.Observation²	—	—	—	101.3	—	—

In the univariate analysis, the patient random effect and the residual variability are indicated for each beta value (¹ for patient random effect and ² for residual variability).

polymorphisms affecting enzymes and transporters involved in ciclosporin pharmacokinetics, which could potentially refine treatment strategies through pharmacogenetic evaluations. Indeed, numerous studies have suggested that single nucleotide polymorphism (SNPs) in cytochrome and transporter genes may influence ciclosporin pharmacokinetics. Consequently, a pharmacogenetic pre-evaluation (CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1) could be useful for a targeted treatment of transplanted patients.^{33,34} Nevertheless, the study was conducted on a cohort of allogeneic HSCT patients, which enabled the observation of a large number of blood levels, thereby strengthening our findings of an effect of severe inflammation on ciclosporin metabolism.

Conclusion

The results of our study clearly demonstrated that severe inflammation decreased the metabolism of ciclosporin without significant apparent impact on ciclosporin blood levels. The apparent lack of influence of DDIs on ciclosporin levels and C/D ratio may result from the fact that the CYP3A4 inhibitory potential of interacting drugs is minimized in HSCT patients, due to an upstream downregulation of metabolism by inflammation.

Our research highlights the intricate interrelationship between inflammation, DDIs, and ciclosporin metabolism in allogeneic HSCT recipients, underscoring the pivotal role of targeted therapeutic monitoring in the effective management of these patients.

Table 3. Ciclosporin C/D Ratio in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients During Therapeutic Drug Monitoring Throughout Hospitalization Post-Transplant: Univariate and Multivariate Linear Mixed-Effect Regression Analysis

Characteristic	Univariate			Multivariate		
	Beta	95% CI	P-value	Beta	95% CI	P-value
Post-transplant delay (days)	0.02 0.40 ¹ –0.53 ²	0.01, 0.02	<.001	0.016	0.011, 0.021	<.001
CRP class						
Severe (>200 mg/L)	—	—	—	—	—	—
Moderate (41 to 200 mg/L)	–0.69 0.43 ¹ –0.55 ²	–1.1, –0.33	<.001	–0.608	–0.958, –0.259	<.001
No-to-mild (<40 mg/L)	–0.52 0.43 ¹ –0.55 ²	–0.88, –0.16	.005	–0.559	–0.907, –0.211	.002
DDI (1/0)						
0	—	—	—	—	—	—
1	0.25 0.42 ¹ –0.56 ²	0.06, 0.44	.011	0.122	–0.065, 0.310	.2
Gender (M/F)						
F	—	—	—	—	—	—
M	–0.14 0.42 ¹ –0.56 ²	–0.38, 0.09	.2	—	—	—
Route (IV / ORAL)						
IV	—	—	—	—	—	—
ORAL	0.04 0.43 ¹ –0.56 ²	–0.09, 0.17	.5	—	—	—
Albumin (g/L)	–0.02 0.42 ¹ –0.56 ²	–0.05, 0.01	.2	–0.011	0.039, 0.016	.4
Hematocrit (%)	0.01 0.43 ¹ –0.56 ²	–0.02, 0.03	.6	0.007	–0.016, 0.031	.5
CRP (mg/L)	0 0.42 ¹ –0.56 ²	0.00, 0.00	.8	—	—	—
AST (U/L)	0 0.43 ¹ –0.56 ²	–0.01, 0.01	>.9	0	–0.008, 0.008	>.9
BMI (kg/m²)	0 0.43 ¹ –0.56 ²	–0.02, 0.02	.7	—	—	—
Weight (kg)	0 0.43 ¹ –0.56 ²	–0.01, 0.01	.9	—	—	—
Height (m)	–0.42 0.42 ¹ –0.56 ²	–1.7, 0.91	.5	—	—	—
Patient.sd.Intercept¹	—	—	—	0.404	—	—
Residual.sd.Observation²	—	—	—	0.524	—	—

In the univariate analysis, the patient random effect and the residual variability are indicated for each beta value (¹ for patient random effect and ² for residual variability).

Author Contributions

David Malnoë: Result presentation; data analysis; statistical analysis; manuscript drafting. Mathilde Bories: Data curation; participation in manuscript drafting. Morgane Jean Pierre: Statistical analysis; participation in manuscript drafting. Tony Marchand: Data analysis; participation in manuscript drafting. Pascal Le Corre: Design of the study; Result presentation; data analysis; supervision; manuscript drafting and editing. All authors reviewed and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data Availability Statement

Data sharing not applicable—research data cannot be shared as the authors are not authorized to provide access to the data. Indeed, individual participant-level data cannot be adequately anonymized as there is a reasonable likelihood that individual participants could be re-identified.

References

1. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus

- recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157-e167. doi:10.1016/S2352-3026(19)30256-X
2. Wu C-Y, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res.* 2005;22(1):11-23. doi:10.1007/s1095-004-9004-4
 3. Hebert MF. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;27(2-3):201-214. doi:10.1016/S0169-409X(97)00043-4
 4. McCune JS, Bemer MJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic haematopoietic cell transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(5):525-550. doi:10.1007/s40262-015-0339-2
 5. Gupta SK, Manfro RC, Tomlanovich SJ, Gambertoglio JG, Garovoy MR, Benet LZ. Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol.* 1990;30(7):643-653. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb01868.x
 6. Fruit D, Rousseau A, Amrcin C, et al. Cyclosporin population pharmacokinetics and Bayesian estimation in thoracic transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(4):277-288. doi:10.1007/s40262-013-0037-x
 7. Schwinghammer TL, Przeciorka D, Venkataramanan R, et al. The kinetics of cyclosporine and its metabolites in bone marrow transplant patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(3):323-328. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03906.x
 8. Jacobson PA, Ng J, Green KGE, Rogosheske J, Brundage R. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(5):304-311. doi:10.1016/S1083-8791(03)00076-4
 9. Tafazoli A, Dadashzadeh S, Mehdizadeh M, Parkhideh S, Tavakoli-Ardakani M. Evaluation of cyclosporine pharmacokinetic, monitoring, and dosing parameters for GVHD prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) recipients. *Iran J Pharm Res.* 2019;18(Suppl1):302-314. doi:10.22037/ijpr.2020.112111.13539
 10. Dunvald A-CD, Järvinen E, Mortensen C, Stage TB. Clinical and molecular perspectives on inflammation-mediated regulation of drug metabolism and transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(2):277-290. doi:10.1002/cpt.2432
 11. Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(6):649-660. doi:10.1038/clpt.1994.82
 12. van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7098-7101. doi:10.1128/AAC.03820-14
 13. Ling J, Yang X-P, Dong L-L, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporin in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: C-reactive protein as a novel covariate for clearance. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(4):483-492. doi:10.1111/jcpt.13569
 14. Zhu L-E, Huang H-P, Cai Y-P, et al. Effect of posaconazole on the concentration of intravenous and oral cyclosporine in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1677-1685. doi:10.1007/s00228-022-03378-z
 15. Robinson DH, Hughes CFM, Grigg A. Optimal oral cyclosporin dosing with concomitant posaconazole post allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(10):2448-2452. doi:10.1080/10428194.2020.1768381
 16. Fu C, Chen J, Xu Y, Wu D. Dose adjustment of immunosuppressants during co-administration of posaconazole: a systematic review. *Clin Invest Med.* 2018;41(1):E5-E15. doi:10.25011/cim.v41i1.29458
 17. Sánchez-Ortega I, Vázquez L, Montes C, et al. Effect of posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6422-6424. doi:10.1128/AAC.01489-12
 18. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(6):371-374. doi:10.1038/bmt.2009.38
 19. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8. doi:10.1111/ctr.12016
 20. Masoumi HT, Hadjibabae M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in Iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):77-82. doi:10.4103/jrpp.JRPP_16_163
 21. Groll AH, Townsend R, Desai A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5):e12751. doi:10.1111/tid.12751
 22. Krüger HU, Schuler U, Zimmermann R, Ehninger G. Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24(5):781-786. doi:10.1093/jac/24.5.781
 23. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, Mullins RE, Geller RB, Wingard JR. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation.* 1996;61(8):1268-1272. doi:10.1097/00007890-199604270-00026
 24. Gu TM, Lewis JS, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(6):1357-1362. doi:10.1177/10781552211029046
 25. Mihara A, Mori T, Aisa Y, et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):89-91. doi:10.1007/s00228-007-0395-0
 26. Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients. *AAPS J.* 2013;15(4):901-912. doi:10.1208/s12248-013-9500-8
 27. Tan M-L, Yoshida K, Zhao P, et al. Effect of chronic kidney disease on nonrenal elimination pathways: a systematic assessment of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and OATP. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):854-867. doi:10.1002/cpt.807
 28. Yoshida K, Sun B, Zhang L, et al. Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):75-87. doi:10.1002/cpt.337
 29. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* 2014;85(3):522-528. doi:10.1038/ki.2013.399
 30. Nolin TD, Naud J, Leblond FA, Pichette V. Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and

- transport. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(6):898-903. doi:10.1038/clpt.2008.59
31. Gomez DY, Wachter VJ, Tomlanovich SJ, Hebert MF, Benet LZ. The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(1):15-19. doi:10.1016/0009-9236(95)90067-5
 32. Ice LL, Bartoo GT, McCullough KB, et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(9):1627-1634. doi:10.1016/j.bbmt.2020.05.020
 33. Urzi Brancati V, Scarpignato C, Minutoli L, Pallio G. Use of pharmacogenetics to optimize immunosuppressant therapy in kidney-transplanted patients. *Biomedicine.* 2022;10(8), 1798. doi:10.3390/biomedicine10081798
 34. Wang L, Zeng G, Li J, Luo J, Li H, Zhang Z. Association of polymorphism of CYP3A4, ABCB1, ABCC2, ABCG2, NFKB1, POR, and PXR with the concentration of cyclosporin A in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Xenobiotica.* 2021;51(7):852-858. doi:10.1080/00498254.2021.1928791

Supplemental Information

Additional supplemental information can be found by clicking the Supplements link in the PDF toolbar or the Supplemental Information section at the end of web-based version of this article.

ARTICLE 2 : DRUG-DRUG INTERACTION BETWEEN LETERMIVIR AND CICLOSPORIN IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION RECIPIENTS

Reproduit avec la permission d'Oxford University Press. Licence de réutilisation n°5980710158349).

J Antimicrob Chemother
https://doi.org/10.1093/jac/dkaf063

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy 

Drug–drug interaction between letermovir and ciclosporin in allogeneic haematopoietic cell transplantation recipients

David Malnoë ^{1,2,3*}, Mathilde Bories ⁴, Tony Marchand ⁵ and Pascal Le Corre ^{1,2,3}

¹Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Pôle Pharmacie, Secteur Pharmacotechnie et Onco-Pharmacie, Rennes 35033, France; ²Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Biopharmacie et Pharmacie Clinique, Université de Rennes, Rennes 35043, France; ³CHU Rennes, Inserm, EHESP, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail)-UMR S 1085, Université Rennes, Rennes F-35000, France; ⁴CHU Rennes, INSERM, LTSI-UMR 1099, Univ Rennes, Rennes 35000, France; ⁵Service d'Hématologie Clinique, CHU de Rennes, INSERM U1236, Université de Rennes, Rennes 35000, France

*Corresponding author. E-mail: david.malnoe@univ-rennes.fr

Received 3 December 2024; accepted 17 February 2025

Objectives: Letermovir, a cytomegalovirus prophylactic agent, is widely used in allogeneic HSCT recipients. As an inhibitor of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp), it may interact with ciclosporin A (CsA), potentially impacting its pharmacokinetics. Inflammation can impair CYP3A-mediated drug metabolism, with severe inflammation reducing CsA metabolism. However, current data on the drug–drug interaction (DDI) between CsA and letermovir as a perpetrator are limited to healthy volunteers and lack evaluation in HSCT patients, particularly under minimal inflammation conditions, where such DDIs may occur.

Methods: This retrospective, observational, single-centre study included seven adult HSCT recipients who received CsA and letermovir concurrently with no-to-mild inflammation (C-reactive protein ≤ 40 mg/L). CsA concentration/dose (C/D) ratios were calculated before and after letermovir initiation. Changes in CsA pharmacokinetics were analysed using Wilcoxon signed-rank tests.

Results: A 240 mg dose of letermovir once daily significantly increased the median CsA C/D ratio from 0.39 to 0.90 ($P=0.0156$) and the median CsA trough concentration from 136 $\mu\text{g/L}$ to 240 $\mu\text{g/L}$ ($P=0.0156$). These changes were attributed to CYP3A4 inhibition by letermovir, given the stable no-to-mild inflammatory status and the lack of additional DDI.

Conclusion: Letermovir significantly decreased CsA metabolism in HSCT patients through CYP3A4 inhibition, with clinical implications for dosing precision. Close therapeutic drug monitoring (generally twice weekly) is therefore recommended during letermovir initiation and discontinuation to mitigate risks of subtherapeutic levels or toxicity. This study highlights the significance of assessing DDIs in HSCT, where inflammation modulates metabolic interactions resulting in a complex interplay such as a disease–drug–drug interaction (D-DDI).

Introduction

Letermovir is widely used as a prophylactic therapy to prevent cytomegalovirus (CMV) infection and disease in CMV-seropositive HSCT recipients. As a substrate of cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5), UDP-glucuronosyltransferase 1A1/3, P-glycoprotein (P-gp) and organic-anion-transporting polypeptides, 1B1/3, letermovir interacts with several metabolic and transporter pathways. Additionally, it acts as a reversible inhibitor of the metabolic enzymes UGT1A1, CYP2B6 and CYP2C8, and a time-dependent inhibitor of CYP3A, while also inhibiting the transporters OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT3, P-gp, breast cancer resistance protein

and bile salt export pump *in vitro*.¹ Transporters regulate absorption, distribution and excretion of drugs by controlling their movement across cell membranes thereby contributing to drug–drug interactions (DDIs).^{2,3} Metabolic enzymes catalyse drug biotransformation through phase I metabolism (e.g. oxidation, reduction, hydrolysis), and phase II metabolism (e.g. glucuronidation, methylation, sulphation). Phase I metabolism is mainly mediated by cytochrome P450 (CYP450) enzymes, with 75%–90% of drugs metabolized by at least one CYP450 enzyme. The CYP3A family, including isoenzymes CYP3A4 and CYP3A5, is particularly important, metabolizing 30%–50% of known drugs.⁴ For instance, ciclosporin A (CsA) is transported by the efflux pump P-gp and is metabolized by CYP3A4/5.^{5,6}

© The Author(s) 2025. Published by Oxford University Press on behalf of British Society for Antimicrobial Chemotherapy. All rights reserved. For commercial re-use, please contact reprints@oup.com for reprints and translation rights for reprints. All other permissions can be obtained through our Rightslink service via the Permissions link on the article page on our site—for further information please contact journals.permissions@oup.com.

In clinical studies, co-administration of letermovir 240 mg with midazolam in healthy volunteers resulted in a 1.7- and 2.2-fold increase in C_{max} and AUC, respectively, indicating moderate inhibition of CYP3A4/5.⁷ Letermovir increased the AUC of everolimus by 2.5-fold,¹ and a 480 mg dose of letermovir increased the C_{max} and AUC of tacrolimus by 1.6-fold and 2.4-fold, respectively.⁸ A lower dose (80 mg twice daily) had similar effects on tacrolimus (1.7- and 1.8-fold increases in C_{max} and AUC, respectively).⁷ In HSCT patients receiving antifungal prophylaxis, tacrolimus concentration over dose (C/D) ratio increased by 1.6-fold and 1.8-fold at Weeks 1 and 2 of letermovir initiation, respectively,⁹ highlighting the CYP3A4 inhibitory effects of letermovir even in the presence of concomitant antifungal agents, most notably fluconazole.

Studies in healthy volunteers have also investigated the effects of letermovir on CsA pharmacokinetics. Single doses of CsA (50 mg) co-administered with letermovir 80 mg twice daily⁷ or 240 mg once daily,⁸ increased the C/D ratio 1.7-fold and slightly increased C_{max} (37% and 8%, respectively). Both studies showed a prolonged apparent elimination half-life (by 70%, from 10.7 to 17.9 h, and by 110%, from 6.3 to 13.2 h, respectively), likely from inhibition of CYP3A4 and/or P-gp. Therefore, based on US FDA criteria, DDI between letermovir and CsA is classified as weak (i.e. AUC or C_{max} fold increase between 1.25 and 2). However, CsA was administered as a single dose in healthy subjects, whereas a steady-state dosing schedule would more closely mimic clinical practice. In addition, inflammation often complicates pharmacokinetics in HSCT patients by down-regulating CYP3A4, converting genotypically extensive CsA metabolizers into phenotypically poor CsA metabolizers, thus potentially masking DDIs in HSCT patients.¹⁰

To better understand the influence of letermovir on CsA metabolism in HSCT patients, particularly in the context of limited inflammation, the present study aimed to evaluate the potential inhibition of CYP3A4-mediated CsA metabolism, as estimated by the C/D ratio, by letermovir in allogeneic HSCT recipients with no-to-mild inflammation.

Methods

Study setting

The current study is an ancillary project that used data from a parent study to extend knowledge in scientific areas beyond the original scope of the parent study.¹⁰ The parent study was conducted as a retrospective (from November 2020 to November 2022), observational, single-centre study of 77 adult HSCT patients hospitalized in the Department of Clinical Hematology of the Rennes Academic Medical Center. For the current study, we retrieved data from CMV-seropositive HSCT patients, all of whom were treated with letermovir. These patients had inflammation rated as none to mild [C-reactive protein (CRP) ≤ 40 mg/L], and were not prescribed any new drug during the period that could potentially lead to DDI, except for fluconazole, which was prescribed from the beginning of the stay. Trough blood CsA levels at steady state were retrieved throughout the hospitalization; C/D ratios of CsA were calculated from trough blood CsA levels at steady state divided by the daily dose. Clinical and laboratory parameters [gender, age, weight, height, haematocrit, albumin, aspartate transaminase (AST), CRP, glomerular filtration rate (GFR), antifungal treatment and disease] during the hospital stay were retrieved.

Ethics

The parent study was approved by the Institutional Research & Ethics Committee of the University Hospital of Rennes (agreement no. 2020-028). Due to the retrospective and non-interventional nature of the study, using data from a database, a consent waiver was granted. Data were extracted from the eHOP hospital clinical data warehouse developed at the Rennes University Hospital. The extracted data did not contain any nominative data, and was de-identified to ensure confidentiality.

Statistics

To avoid imbalance in the statistical analysis due to the differences in the number of CRP results or of C/D ratios between patients, individual data were summarized as median by period (i.e. before and after letermovir initiation). Given the relatively small sample size and the use of median values as a central tendency measure, normality assumptions for CRP, C/D ratio and CsA trough concentration were not taken for granted. Accordingly, all continuous data distributions were expressed as median and IQR. Non-parametric statistics (Wilcoxon matched-pairs signed-rank tests) were applied to compare pre- and post-letermovir initiation values of the C/D ratio and CsA trough concentrations. Graphical representations and statistical analyses were performed using GraphPad Prism version 8.0.2. Results were considered statistically significant at a P value <0.05 .

Results and discussion

From an initial cohort of 77 patients, the present study included 7 allogeneic HSCT patients (4 men, 3 women) aged 46–67 years with no-to-mild inflammation. Included patients had various haematological malignancies (myelomonocytic leukaemia, acute myelogenous leukaemia, myelodysplastic syndrome) and did not suffer from renal insufficiency (median GFR of 99 mL/min at HSCT) or obvious liver impairment (albumin and AST within the normal range). They were followed up for a minimum of 21 days after transplantation (median = 23 days). Full demographic characteristics are presented in Table 1.

CsA is typically administered as a continuous IV infusion over 2 h, twice daily. No suspicious CsA levels (i.e. >500 ng/mL indicating a probable error in the blood sampling timing) were detected, except in one patient. However, this was subsequently followed by two high CsA levels (>300 ng/mL), which supports confidence in the initially elevated trough level. There is a well-documented DDI of CsA on letermovir attributed to an OATP1B1/OATP1B3 inhibition by CsA raising letermovir blood levels. Letermovir dosage should therefore be reduced from 480 to 240 mg once daily.^{8,11} Since every patient of this study received CsA, letermovir dosage was reduced to 240 mg.

The dual inhibition of CYP3A4/5 and P-gp by letermovir makes it challenging to predict DDI at the intestinal level, particularly since CsA metabolism heavily depends on intestinal CYP3A4/5.⁵ On the one hand, P-gp inhibition reduces reabsorption cycling, which increases the mean absorption time and enhances the likelihood of significant intestinal metabolism.² This could decrease intracellular drug concentrations in enterocytes, preventing CYP3A4/5 saturation and thereby increasing overall metabolism. On the other hand, CYP3A4/5 inhibition directly reduces drug metabolism. The net effect of this interplay depends on the degree of P-gp inhibition relative to the potency of CYP3A4/5 inhibition. Depending on the balance between these mechanisms, the outcome of the interaction can vary.

Table 1. Demographic characteristic of the study population (n=7) at HSCT day

Gender	F	F	M	M	F	M	M	Median	IQR
Age, y	63	55	59	46	67	59	61	59.0	58–61.5
Weight, kg	50	—	109	72	71	119	94	83.0	71.5–101.5
Height, m	1.63	—	1.80	1.82	1.65	1.74	1.78	1.76	1.70–1.79
BMI, kg/m ²	18.8	—	33.6	21.7	26.1	39.3	29.7	27.9	23.9–31.7
Haematocrit, %	38.9	27.9	28.7	26.4	24.4	28.7	29.2	28.7	27.2–29.0
Albumin, g/L	38.9	39.6	38.1	37.0	37.3	39.4	35.8	38.1	37.2–39
AST, U/L	18	7	11	48	35	19	16	18.0	13.5–27
GFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ² at HSCT	99	109	91	124	100	95	94	99	94.5–104.5
GFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ² at the end of stay	91	98	50	104	95	62	81	91	71.5–96.5
Median CRP before LET, mg/L	17.4	22.1	3.0	52.1	34.0	46.5	30.0	30.0	20.9–37.1
Median CRP after LET, mg/L	54.4	18.5	20.6	31.9	21.3	9.1	24.0	21.3	20.1–26.0
Length of stay (days from HSCT to end of follow-up)	23	22	23	32	21	31	22	23	22–27
Ongoing medication with potential drug–drug interactions	FLC, LER, MET	FLC, AMLO	FLC	FLC, MET	FLC, MET	FLC	FLC	—	—
Disease	MNL	AML	MDS	AML	Other	MNL	AML	—	—

Data are presented as individual values and as a summary of the population, with the median and interquartile range (IQR) shown in bold. AML, acute myelogenous leukaemia; AMLO, amlodipine; AST, aspartate transaminase; CKD-EPI, chronic kidney disease-epidemiology collaboration; CRP, C-reactive protein; F, female; FLC, fluconazole; GFR, glomerular filtration rate; LER, lercanidipine; LET, letermovir; M, male; MDS, myelodysplastic syndrome; MET, metoclopramide; MNL, myelomonocytic leukaemia.

The introduction of 240 mg once daily of letermovir led to a significant 2.3-fold increase in CsA C/D ratio (from 0.39 to 0.90, $P=0.0156$; Figure 1a,b), resulting in a significant increase in the median trough concentration of CsA [from 136 µg/L to 240 µg/L, $P=0.0156$; Figure 1c,d and Table S1 (available as Supplementary data at JAC Online)]. These concentrations remained within the standard target range of 200–300 µg/L recommended during the first 4 weeks after allogeneic HSCT.¹⁰

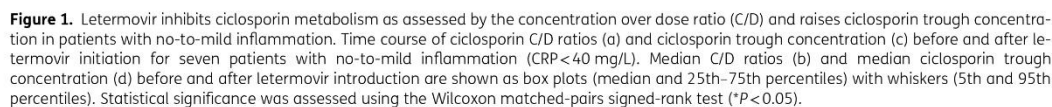
Letermovir is typically introduced on Day 8 post-transplantation. Given the half-life of CsA, ranging from 6.3 h¹² to 14.1 h¹³ in HSCT patients, steady state should be achieved prior to the introduction of letermovir. Since the median CRP levels before letermovir initiation and during letermovir treatment were 30.0 and 21.3 mg/L, respectively (Table 1), as previously described, the no-to-mild inflammatory status should not have affected the CsA concentration or the C/D ratio.¹⁰ Furthermore, it was ascertained that patients were not taking any other medications with a clinically significant impact, apart from fluconazole (Table 1). However, since fluconazole was initiated directly after the transplantation, it was at steady state and did not introduce further variability of CsA blood level in patients. Hence, the increase in concentration was likely to be a direct consequence of CYP3A4/5 inhibition by letermovir.

The current study showed that the effect of letermovir on the pharmacokinetics of CsA in HSCT patients (2.3-fold increase in C/D ratio) is slightly higher than that observed in healthy volunteers (1.7-fold increase in AUC).^{7,8} This resulted in a 100 µg/L increase in CsA levels. Therefore, in patients with subtherapeutic CsA levels prior to initiation of letermovir, CsA dosage should be increased with caution. Similarly, caution should be exercised in patients with elevated CsA levels prior to letermovir initiation to avoid

supratherapeutic-related toxicity. Indeed, CsA-induced liver injury (CILI) is a common adverse reaction in allogeneic HSCT recipients (incidence of 15.3%), and higher CsA trough levels have been associated with CILI (203 µg/L compared with 163 µg/L in the non-CILI group).¹⁴ This highlights the potential clinical impact of letermovir interaction on CsA.

A similar DDI has been described with tacrolimus and letermovir, showing a significant increase in tacrolimus concentration over the 14 day period following initiation of letermovir.¹⁵ However, the increase in tacrolimus C/D ratio after initiation of letermovir may not result only from a CYP3A4 inhibition, and a D–DDI should be considered. Indeed, inflammation—which was not assessed in this study—may likely be a confounding factor, explaining why the increase in C/D ratio persisted for such a long time. In fact, studies in healthy volunteers showed that the apparent elimination half-life of tacrolimus was not altered by letermovir (30.8 h and 36.8 h, respectively, for the control and letermovir periods;⁸ and 42.5 h and 45.7 h, respectively, for the control and letermovir period⁷). Therefore, given the minimal effect on the apparent elimination half-life, the increase over the 14 day period may not be due to a new steady state, but rather to upstream down-regulation of CYP3A4 by uncontrolled inflammation.

In our study, the no-to-mild inflammatory status of the patient allowed the DDI to occur, which would not be the case in patients with moderate or severe inflammation due to CYP3A4 down-regulation.¹⁰ Our study also has implications beyond the hospital stay of HSCT patients. Indeed, whereas letermovir should be administered for at least 100 days after allogeneic HSCT, CsA can be prescribed for a longer period after transplantation. When letermovir is discontinued, a reversal of CYP3A inhibition occurs,



To gain deeper insights into the combined effects of inflammation and DDI, future studies would require a larger cohort and the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic models. These

methodologies should incorporate DDI as a covariate to better account for variability among patients.

In conclusion, this study demonstrated that letermovir significantly increased CsA levels through CYP3A4 inhibition in HSCT patients with no-to-mild inflammation. Therefore, caution should be exercised in the precise dosing of CsA during the initiation and discontinuation of letermovir.

Funding

None to declare.

Transparency declarations

None to declare.

Author contributions

D.M.: result presentation, data analysis, statistical analysis, manuscript drafting and editing. M.B.: data curation. T.M.: data analysis, participation in manuscript drafting. P.L.C.: design of the study, result presentation, data analysis, supervision, manuscript drafting and editing. All authors reviewed and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

Supplementary data

Table S1 is available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- 1 Menzel K, Kothare P, McCrea JB et al. Absorption, metabolism, distribution, and excretion of letermovir. *Curr Drug Metab* 2021; **22**: 784–94. <https://doi.org/10.2174/18755453MTE05NDYa1>
- 2 Malnoë D, Fardel O, Le Corre P. Involvement of transporters in intestinal drug–drug interactions of oral targeted anticancer drugs assessed by changes in drug absorption time. *Pharmaceutics* 2022; **14**: 2493. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112493>
- 3 Goletti A, Brouwer KLR, Tweedie D et al. Membrane transporters in drug development and as determinants of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2024; **23**: 255–80. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00877-1>
- 4 Zhang Y, Wang Z, Wang Y et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ* 2024; **12**: e18636. <https://doi.org/10.7717/peerj.18636>
- 5 Hebert MF. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; **27**: 201–14. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00043-4)
- 6 McCune JS, Berner MJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic haematopoietic cell transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet* 2016; **55**: 525–50. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0339-2>
- 7 Kropf D, von Richter O, Stobernack H-P et al. Pharmacokinetics and safety of letermovir coadministered with cyclosporine A or tacrolimus in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; **7**: 9–21. <https://doi.org/10.1002/cpdd.388>
- 8 McCrea JB, Macha S, Adedoyin A et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions between letermovir and the immunosuppressants cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, and mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol* 2019; **59**: 1331–9. <https://doi.org/10.1002/jcph.1423>
- 9 Malespini J, Lei M, Tavares E et al. Letermovir and tacrolimus interaction effects in hematopoietic cell transplantation recipients receiving moderate cytochrome P450 3A4 inhibitors for antifungal prophylaxis. *J Oncol Pharm Pract* 2023; **29**: 1574–9. <https://doi.org/10.1177/10781552221139772>
- 10 Malnoë D, Bories M, Pierre-Jean M et al. Inflammation decreases cyclosporin metabolism in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *J Clin Pharmacol* 2024; <https://doi.org/10.1002/jcph.6141>
- 11 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2433–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640>
- 12 Duncan N, Arrazi J, Nagra S et al. Prediction of intravenous cyclosporine area under the concentration–time curve after allogeneic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit* 2010; **32**: 353–8. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181d5881f>
- 13 Kim MG, Kim I-W, Choi B et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant patients: consideration of genetic polymorphisms. *Ann Pharmacother* 2015; **49**: 622–30. <https://doi.org/10.1177/1060028015577798>
- 14 Lv B, Wang Y, Xu X et al. Incidence, clinical classification and risk factors of cyclosporin A-induced liver injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2024; **90**: 2910–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.16185>
- 15 Marciano KA, Seago K, Dillaman M et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between letermovir and tacrolimus in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Transplant Cell Ther* 2022; **28**: 371.e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.03.028>
- 16 Nakashima T, Inamoto Y, Aoki J et al. Differences in kinetics of tacrolimus concentration after letermovir discontinuation by type of concomitant azole antifungal. *Int J Hematol* 2022; **115**: 158–62. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03277-6>

CODE R LOESS

En considérant la médiane par individu de chaque point de rapport C/D associée à la médiane de la prédiction de la CRP du même individu selon le modèle de population précédemment décrit, on peut obtenir une représentation bivariable (**Figure 4**). Afin de mieux interpréter ces données et de rendre la dynamique plus lisible, un lissage temporel a été appliqué à l'aide d'un modèle de régression locale LOESS avec R (version 4.2, code disponible ci-dessous) qui conserve l'ordre temporel des données tout en réduisant les fluctuations locales, permettant ainsi de faire ressortir la trajectoire générale des relations entre la CRP et le rapport C/D au fil du temps.

```
get_hysteresis <- function(data, span){
  # Appliquer le lissage LOESS en fonction de la temporalité
  data <- data %>%
    mutate(
      Smoothed_CRP = predict(loess(OBS_CRP ~ TIME, data = data, span = span)),
      Smoothed_Ratio = predict(loess(OBS_Ratio ~ TIME, data = data, span = span))
    )

  # Créer le graphique affichant les points ainsi que le lissage
  p <- ggplot(data, aes(x = OBS_CRP, y = OBS_Ratio)) +
    geom_path(aes(x = Smoothed_CRP, y = Smoothed_Ratio), color = "black", size = 1.5) +
    # Afficher le sens de lecture de l'hystérèse
    geom_segment(
      aes(
        x = Smoothed_CRP[3], y = Smoothed_Ratio[3],
        xend = Smoothed_CRP[5], yend = Smoothed_Ratio[5]
      ),
      arrow = arrow(type = "closed", length = unit(0.2, "inches")),
      color = "red", size = 1
    ) +
    geom_path(color = "blue", size = 0.8, linetype = "dashed") +
    geom_point(color = "grey", size = 2) +
    labs(
      title = NULL,
      x = "CRP (mg/L)",
      y = "Ratio (C/D)"
    ) +
    theme_minimal()
  return(p)
}
```

METHODE DETAILLEE DE L'APPROCHE DE POPULATION

Modèle de variabilité et modèle d'erreur

Chaque paramètre θ , pour un individu, est exprimé à partir de la moyenne de population μ et d'un terme de variabilité interindividuelle η , selon un modèle multiplicatif :

$$\theta_i = \mu_\theta \times e^{\eta_{\theta i}}$$

où $\eta_{\theta i}$ suit une distribution normale centrée de paramètres $(0, \omega_\theta^2)$.

$$\eta_{\theta i} \sim N(0, \omega_\theta^2) \text{ donc } \log(\theta_i) \sim N(\log(\mu_\theta), \omega_\theta^2)$$

Chaque paramètre suit donc une distribution log-normale. Les constantes de production et de dégradation restent donc strictement positives. Cette approche permet de capturer la variabilité interindividuelle tout en respectant les contraintes biologiques inhérentes aux processus cinétiques étudiés. Les valeurs médianes des paramètres précédemment décrits sont utilisées comme valeurs initiales. L'erreur résiduelle est décrite par un modèle proportionnel : $y = f + bf\varepsilon$ avec ε suivant une loi normale.

Validation du modèle

Validation graphique par les Visual Predictive Checks (VPC) : Les VPC évaluent la capacité du modèle à reproduire les données observées en utilisant des simulations stochastiques de Monte Carlo. 1000 simulations sont réalisées pour générer des intervalles de prédiction à 90%. Les percentiles empiriques des données observées (5^e, 50^e, 95^e percentiles) sont comparés aux percentiles théoriques des simulations. Le modèle est jugé performant si les percentiles observés restent proches des percentiles simulés et se situent dans les intervalles de prédiction à 90%.

Validation interne par *bootstrap* : La méthode permet d'évaluer la robustesse des paramètres estimés. 200 échantillons *bootstrap* sont générés à partir des données, chacun contenant 10 patients (tirages non paramétriques avec remise). Pour chaque paramètre, les intervalles de confiance à 95% sont calculés à partir des estimations obtenues sur les échantillons *bootstrap*. Le modèle est considéré valide et robuste si la médiane des paramètres *bootstrap* est proche des estimations initiales du modèle (biais < 20-30%) et si l'intervalle de confiance à 95% ne comprend pas la valeur 0.

FIGURES ET TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES

Tableau S 1 : Résumé de la stratégie de modélisation PK-PD de l'inflammation sur le rapport concentration/dose

Modèle	Relation PKPD	Description	Modèle d'erreur	Nombre de paramètres	AIC	BICc	OFV	Commentaire
9	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ et gamma	Constante	8	1218	1239	1199.9	Comparaison modèle 3 : Augmentation AIC et BICc, paramètres mal définis (RSEs > 100% pour Tau, omega, Tau, omega, Emax et omega, E0)
8	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ et gamma	Combiné 2	10	1042	1066	1021.62	Comparaison modèle 3 : Augmentation AIC et BICc, paramètre d'erreur mal défini (estimation terme a = 0, RSE = 9.79e+15)
7	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ et gamma	Combiné 1	10	1042	1067	1022.09	Comparaison modèle 3 : Augmentation AIC et BICc, paramètre d'erreur mal défini (estimation terme a = 0, RSE = 1.41e+16)
6	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ , gamma et E0	Proportionnel	8	1046	1067	1029.85	Comparaison modèle 3 : Différence OFV = 4.9 > 3.84 par rapport au modèle 4, paramètre Emax à la valeur non cohérente (estimation = 812 mg/L, RSE = 57%) : la variabilité de Emax est une variable significative
5	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ , gamma et Emax	Proportionnel	8	1056	1076	1039.56	Comparaison modèle 3 : Différence OFV = 14.6 > 3.84 par rapport au modèle 4, paramètre Emax mal défini et à la valeur non cohérente (estimation = 812 mg/L, RSE = 57%) : la variabilité de Emax est une variable significative
4	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ , gamma et tau	Proportionnel	8	1077	1098	1061.35	Comparaison modèle 3 : Différence OFV = 36.4 > 3.84, la variabilité de Tau est une variable significative
3	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀ et gamma	Proportionnel	9	1040	1061	1021.95	Comparaison modèle C, 1,2 : amélioration de la définition des paramètres, AIC et BICc diminués, OFV non significativement différente (tendance à l'amélioration)
2	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur gamma	Proportionnel	10	1043	1065	1023	Comparaison modèle C : Paramètres mal définis : EC50 (RSE = 189%) et omega_EC50 (RSE = 171%), ajout variabilité gamma non significatif (variation OFV < 3.84)
1	Transduction 2 compartiments Emax	Retrait variabilité sur EC ₅₀	Proportionnel	10	1042	1063	1022.09	Comparaison modèle C : Paramètre mal défini : omega_gamma (RSE = 71%), ajout variabilité EC50 non significatif (variation OFV < 3.84)
E	Transduction 3 compartiments Emax	Variabilité sur tous les paramètres	Proportionnel	11	1044	1066	1022.31	Paramètres mal définis : EC50 (RSE = 235%), omega_EC50 (RSE = 94%), omega_gamma (RSE = 67%), 2 compartiments font aussi bien que 3 compartiments
D	Transduction 2 compartiments Emax sigmoïde	Variabilité sur tous les paramètres	Proportionnel	12	1050	1075	1023.55	Paramètres mal définis : g (RSE = 88%), omega_EC50 (RSE = 248%), omega_gamma (RSE = 108%), omega_g (RSE = 127%), coefficient de hill n'apporte pas d'amélioration
C	Transduction 2 compartiments Emax	Variabilité sur tous les paramètres	Proportionnel	11	1045	1067	1023	Paramètres mal définis : EC₅₀ (RSE = 264%), omega_EC50 (RSE = 126%), omega_gamma (RSE = 81%)
B	Transduction 2 compartiments log-linéaire	Variabilité sur tous les paramètres	Proportionnel	7	1044	1058	1029.8	Paramètres bien définis, cohérence biologique médiocre
A	Transduction 2 compartiments linéaire	Variabilité sur tous les paramètres	Proportionnel	7	1040	1054	1025.59	Paramètres bien définis, cohérence biologique médiocre

Le modèle final retenu est un modèle de transduction à deux compartiments (modèle D), en accord avec l'hypothèse biologique sous-jacente impliquant un intermédiaire biologique via l'inhibition du CYP3A4/5 par l'inflammation. Bien que les modèles indirects de Jusko de type 2 ou 3 puissent théoriquement reproduire les données, ils n'apportent pas d'explication biologique claire aux mécanismes en jeu. Le modèle Emax a été privilégié au modèle linéaire ou log-linéaire, qui, bien que fournissant une estimation robuste des paramètres, ne permettaient pas un lien direct avec la clinique. L'estimation d'une concentration inhibitrice (EC₅₀) offre ainsi une meilleure transposabilité des résultats pour l'interprétation clinique. Le retrait de la variabilité sur EC₅₀ et gamma permet d'améliorer les performances du modèle et l'estimation des paramètres (modèle 3). Le modèle d'erreur proportionnel a les meilleurs résultats.

Tableau S 2 : Régression linéaire à effets mixtes univariée et multivariée de la ciclosporinémie chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au long de l'hospitalisation post-transplantation. Dans l'analyse univariée, l'effet aléatoire patient¹ et la variabilité résiduelle² sont indiqués pour chaque valeur bêta. D'après Malnoë et al. 2024²⁷.

Paramètres	Régression univariée			Régression multivariée		
	Beta	95% CI	p-value	Beta	95% CI	p-value
Délai post-transplantation (jours)	0.87 40 ¹ - 101 ²	0.04, 0.17	0.041	0.669	-0.183, 1.521	0.12
Classe de CRP						
Sévère (> 200 mg/L)	—	—	—	—	—	—
Modérée (41 to 200 mg/L)	-50 36 ¹ - 102 ²	-115, 15	0.13	1	1.000, 16,54	0.14
Faible (≤ 40 mg /L)	-38 36 ¹ - 102 ²	-103, 26	0.2	1	1.000, 22.8	0.2
DDI (1/0)						
0	—	—	—	—	—	—
1	40 35 ¹ - 102 ²	9.0, 70	0.011	30.22	1.000, 62.04	0.063
Sexe (M/F)						
F	—	—	—	—	—	—
M	-1.1 36 ¹ - 102 ²	-29, 27	> 0.9	—	—	—
Voie (IV / ORAL)						
IV	—	—	—	—	—	—
ORAL	-3.2	-26, 19	0.8	—	—	—
Albumine (g/L)	0.21 37 ¹ - 102 ²	-3.0, 3.4	0.9	-0.011	-0.039, 0.016	0.4
Hématocrite (%)	2.4 36 ¹ - 102 ²	-0.35, 5.2	0.085	1.969	-0.903, 4.832	0.2
CRP (mg/L)	-0.03 37 ¹ - 102 ²	-0.22, 0.16	0.8	—	—	—
ASAT (UI/L)	0.39 37 ¹ - 102 ²	-0.60, 1.4	0.4	0	-0.008, 0.008	>0.9
IMC (kg/m ²)	-0.53 37 ¹ - 102 ²	-2.9, 1.8	0.7	—	—	—
Poids (kg)	0.05	-0.71, 0.81	0.9	—	—	—
Taille (m)	45 37 ¹ - 102 ²	-109, 99	0.6	—	—	—
Patient.sd.Intercept ¹	—	—	—	37.01	—	—
Residual.sd.Observation ²	—	—	—	101.3	—	—

[illegible]

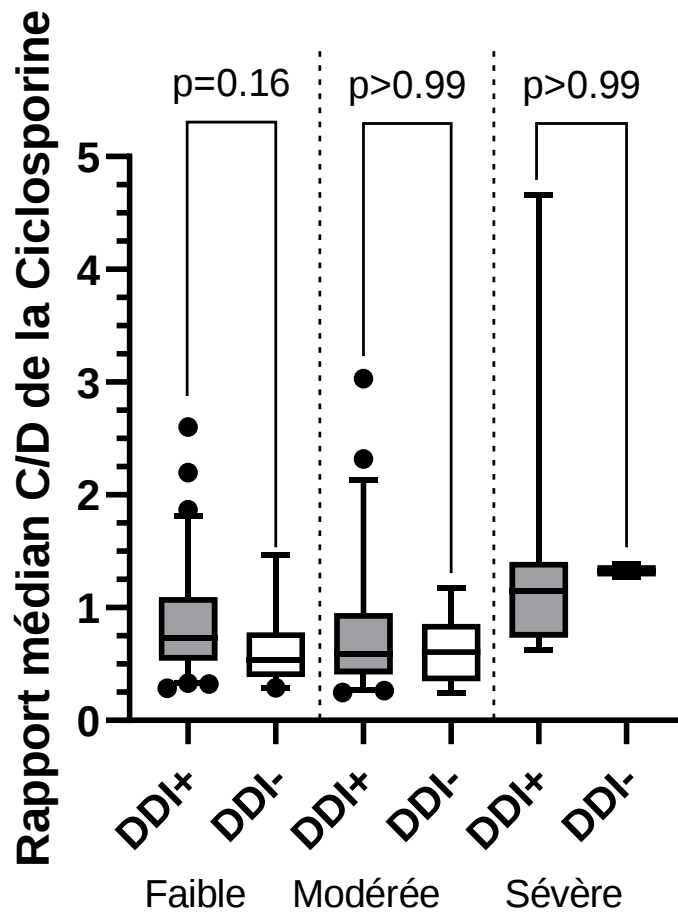


Figure S 1 : Rapport médian de la concentration minimale de ciclosporine sur la dose chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, présenté en fonction de l'inflammation et de l'état de la présence d'une interaction médicamenteuse (DDI) : faible ($CRP \leq 40$ mg /L, $n_{DDI-} = 19$, $n_{DDI+} = 63$), modérée (CRP 40 à 200 mg/L, $n_{DDI-} = 15$, $n_{DDI+} = 47$) et sévère ($CRP > 200$ mg/L, $n_{DDI-} = 2$, $n_{DDI+} = 7$). Les pvalues sont données selon un test de kruskal-Wallis avec comparaison multiple de Dunn.

PERMIS D'IMPRIMER

Imprimé n° 5



SCOLARITE SANTE
BUREAU 3EME CYCLE

FACULTE DE PHARMACIE

NOM et Prénom : David MALNOË

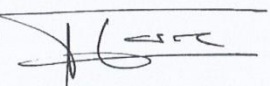
TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

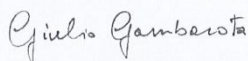
Titre :

Pharmacocinétique clinique de la ciclosporine en oncohématologie :
Rôle de l'inflammation dans la prise en charge des patients adultes receveurs
d'allogreffe de cellules souche hématopoïétique.

Rennes, le


Pr PASCAL LE CORRE
Le Directeur de thèse

Rennes, le 18/02/2025

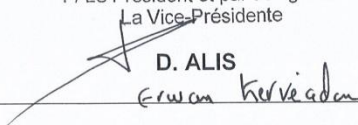

G. GAMBAROTA
Le Président de jury

Vu et permis d'imprimer

Rennes, le - 3 MARS 2025

Le Président de l'Université
de Rennes

P/ Le Président et par délégation
La Vice-Présidente


D. ALIS

DECLARATION DE NON-PLAGIAT

Imprimé n° 6



SCOLARITE SANTE
BUREAU 3EME CYCLE

NOM et Prénom : ITAL NOË David

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre manuscrit de thèse de docteur en pharmacie je me rendais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de thèse sera automatiquement annulée ou suspendue dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations mises entre guillemets dans le texte ou de tableaux et schémas, et référencés dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « j'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature de l'étudiant(e)

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites
disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration
erronée ou incomplète.*

Fait le 16 février 2024 à Rennes


MALNOË, David - Pharmacocinétique clinique de la ciclosporine en oncohématologie : Rôle de l'inflammation dans la prise en charge des patients adultes receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

74 feuilles, 16 figures, 10 tableaux, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes ; 2025 ; N°

Résumé français : La ciclosporine (CsA) est un immunosuppresseur essentiel dans la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GvH) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Son métabolisme, principalement assuré par le CYP3A4, est influencé par l'inflammation et les interactions médicamenteuses, exposant les patients à une variabilité pharmacocinétique importante. Cette étude rétrospective menée au CHU de Rennes sur 71 patients du service d'hématologie adulte greffés a mis en évidence une diminution significative du rapport concentration/dose de la CsA en présence d'un état inflammatoire sévère (CRP > 200 mg/L). Une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) a permis de quantifier cette relation ($EC_{50} = 130$ mg/L) et de démontrer un effet retardé de l'inflammation ($\tau = 5,5$ jours) sur le métabolisme de la CsA. Par ailleurs, une interaction médicamenteuse avec le letermovir a été mise en évidence, entraînant une augmentation des concentrations de CsA d'un facteur 1,8. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi thérapeutique pharmacologique adapté, intégrant les biomarqueurs inflammatoires. Une surveillance renforcée est notamment recommandée dans les premières semaines post-greffe, période de forte variabilité pharmacocinétique liée à l'inflammation et à l'introduction du letermovir.

Résumé anglais : Cyclosporin (CsA) is an essential immunosuppressant for preventing graft-versus-host disease (GvHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Its metabolism, primarily mediated by CYP3A4, is influenced by inflammation and drug-drug interactions, exposing patients to significant pharmacokinetic variability. This retrospective study conducted at Rennes University Hospital on 71 adult hematology patients undergoing HSCT revealed a significant decrease in the CsA concentration-to-dose ratio in the presence of severe inflammation (CRP > 200 mg/L). A pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling approach quantified this relationship ($EC_{50} = 130$ mg/L) and demonstrated a delayed effect of inflammation ($\tau = 5.5$ days) on CsA metabolism. Additionally, a drug-drug interaction with letermovir was identified, leading to a 1.8-fold increase in CsA concentrations. These findings highlight the importance of an adapted therapeutic drug monitoring strategy incorporating inflammatory biomarkers. Enhanced monitoring is particularly recommended in the early post-transplant period, a phase of high pharmacokinetic variability due to inflammation and letermovir introduction.

Rubrique de classement :	PHARMACOCINETIQUE
Mots-clés :	Pharmacocinétique, Interaction médicamenteuse, Inflammation, Métabolisme, Modélisation Pharmacocinétique-Pharmacodynamique, Cyclosporine, Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Mots-clés anglais MeSH :	Pharmacokinetics, Drug interactions, Inflammation, Metabolism, Cyclosporine, Hematopoietic stem cells, Allografts

Président : Monsieur le Pr. Giulio GAMBAROTA

JURY :
Assesseurs : M le Pr. Pascal LE CORRE [directeur de thèse]
M le Dr. Tony MARCHAND
Mme la Dr. Sophie POTIN
Mme la Dr. Alicja PUSZKIEL
M le Pr. Olivier FARDEL

Adresses de l'auteur : Pharmacie – CHU Rennes (Pontchaillou)

david.malnoe@univ-rennes.fr 2 rue Henri le Guilloux
35000 RENNES, FRANCE