

## SIROLIMUS OU EVEROLIMUS ?

Paul Bissegger, novembre 2022

Sirolimus et everolimus sont deux médicaments à base de rapamycine. Ce sont des immunosuppresseurs et inhibiteurs mTOR.

La rapamycine est tirée d'une bactérie filamenteuse provenant du sol de l'île de Pâques, une terre dont le nom ancien est Rapa Nui en langue autochtone. La molécule, isolée en 1975 par des chercheurs canadiens, a été d'abord utilisée comme antibiotique et immunodépresseur, notamment pour éviter un rejet à la suite d'une greffe d'organe. En 2011, des chercheurs ont montré, par un essai à grande échelle sur des patientes LAM, qu'elle avait aussi pour effet de bloquer, ou tout au moins ralentir considérablement, la lymphangioliomyomatose. Ce traitement spécifique a été approuvé en mai 2015 par l'administration américaine de la santé. En France, le médicament est accepté depuis 2018 pour la LAM.

Les patientes LAM se demandent parfois pourquoi elles reçoivent l'un plutôt que l'autre, et si l'un n'aurait pas des avantages sur l'autre ?

Une étude publiée en 2015<sup>1</sup> étudie ces deux médicaments dans le contexte de la transplantation d'organes, avec un dosage plus fort que celui qui est utilisé pour la LAM.

Rappelons que la voie mTOR, qui joue un si grand rôle dans la LAM sporadique et la STB-LAM (liée à la sclérose tubéreuse de Bourneville), tire son nom de l'anglais « mechanistic [mammalian] target of rapamycin », c'est-à-dire « cible de la rapamycine chez les mammifères ». mTOR est une enzyme qui régule la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, et la survie cellulaire. Les perturbations de la voie mTOR sont à l'origine de plusieurs maladies, notamment de la LAM, avec une prolifération des cellules musculaires lisses anormales qui envahissent les poumons.

On distingue deux catégories de protéines mTOR, à savoir mTOR Complex 1 (mTORC1) et mTOR Complex 2 (mTORC2.) Ces deux complexes jouent des rôles complémentaires : mTORC1 contrôle la biosynthèse des protéines et la fourniture de ressources adéquates en énergie, en éléments nutritifs, en oxygène ; tandis que mTORC2, (en partie insensible à la rapamycine), régule la prolifération, la survie et la migration des cellules.

Everolimus est un dérivé de sirolimus. Malgré leurs structures chimiques apparentées, les deux ont des propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicodynamiques distinctes.

Les deux médicaments se combinent à une protéine FK, qui, elle, tend à se lier à l'enzyme mTOR. Ce processus interrompt la voie de signalisation entraînant la prolifération cellulaire. La concentration dans le sang est plus faible pour l'everolimus (3-8 ng/L) que pour le sirolimus (4-20 ng/L). Les deux médicaments ont des comportements quelque peu différenciés dans le corps, autant pour ce qui concerne la stabilisation des concentrations que l'élimination du produit.

Everolimus est un dérivé du sirolimus et a été spécialement développé pour avoir des caractéristiques pharmacocinétiques améliorées par rapport au sirolimus, soit une meilleure

---

<sup>1</sup> Jost Klawitter, Björn Nashan, Uwe Christians, "Everolimus and Sirolimus in Transplantation - Related but Different", Expert Opinion on Drug Safety 2015 Jul; 14(7), pp. 1055–1070.

absorption orale, une meilleure stabilité métabolique et une élimination plus rapide. Des investigations approfondies ont montré que si everolimus et sirolimus sont pareillement efficaces pour inhiber mTORC1, everolimus est meilleur pour inhiber mTORC2.

Une étude chinoise publiée en 2021<sup>2</sup> a confirmé que pour la STB, everolimus offre une meilleure diminution des angiomyolipomes. Les patientes STB-LAM reçoivent donc prioritairement everolimus.

Everolimus est un médicament souvent prescrit dans les cas de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Les effets secondaires sont sensiblement les mêmes et dépendent à l'évidence aussi du dosage. Le plus souvent, ils diminuent ou disparaissent après un certain temps et de lavis général, les bénéfices sont largement supérieurs aux inconvénients.

Illustration : Rapamycin News

	<b>Everolimus</b>	<b>Sirolimus</b>
Oral bioavailability	20%	14%
Time to reach peak plasma concentration	1–2 hours	1–2 hours
Elimination half-life	28 hours	62 hours
Dosing interval	Twice daily	Once daily
Time to steady state	4 days	5–7 days
Plasma protein binding	74%	92%

---

<sup>2</sup> Cong Luo, Yu-Shi Zhang, Ming-Xin Zhang, Min-Feng Chen, Yuan Li, Lin Qi, Han-Zhong Li, Xiong-Bin Zu and Yi Cai, Everolimus versus sirolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a multi-institutional retrospective study in China, Orphanet Journal of Rare Diseases 16 1, 2021, pp. 299