

La Lettre d'ICAR

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

Comité Scientifique
Yvon Berland, Marseille
Gilbert Deray, Paris
Maurice Laville, Lyon

Coordinateur National
Vincent Launay-Vacher, Paris

Coordinateurs Régionaux
Philippe Brunet, Marseille
Jean-Pierre Fauvel, Lyon
Svetlana Karie, Paris

Interactions médicamenteuses entre les antituberculeux et les immunosuppresseurs

La prévalence de la tuberculose chez les transplantés rénaux est non négligeable : 0,45 % ou 2,5 cas/1000 personnes/an [1,2]. Les traitements immunosuppresseurs sont, pour nombre d'entre eux, à fort risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement antituberculeux.

Rifampicine + Ciclosporine, Tacrolimus : La rifampicine est un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 par laquelle la ciclosporine et le tacrolimus sont métabolisés au niveau hépatique. De plus, la rifampicine diminue la biodisponibilité orale de ces deux immunosuppresseurs en induisant leur métabolisme au niveau de la paroi intestinale [3]. En conséquence, il est nécessaire d'augmenter les posologies de ciclosporine et de tacrolimus (facteur trois à quatre) lors de la co-administration de rifampicine [4,5]. Cette augmentation sera réalisée en fonction des résultats des dosages des taux résiduels en immunosuppresseur. Il existe dans la littérature de très nombreux cas rapportant des réactions immunitaires vis à vis du greffon pouvant aller jusqu'au rejet si les doses de ciclosporine ou de tacrolimus ne sont pas augmentées. **Sirolimus** : Le sirolimus est largement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Bien qu'aucun cas d'interaction entre la rifampicine et le sirolimus n'ait été rapporté à ce jour dans la littérature, une augmentation d'un facteur 5,5 de la clairance du sirolimus et une diminution de 82 % de l'exposition systémique (AUC) au sirolimus ont été observées après co-administration de ces deux médicaments [6]. Ainsi, une augmentation de la dose de sirolimus (sous contrôle des taux résiduels) serait nécessaire lors de sa co-administration avec la rifampicine. **Mycophénolate mofétil (MMF)** : Il existerait une interaction entre le MMF et la rifampicine entraînant une diminution des concentrations plasmatiques d'acide mycophénolique (MPA), métabolite actif du MMF. Cette interaction ferait intervenir des mécanismes n'impliquant pas les isoenzymes du cytochrome P450. En effet, la rifampicine augmenterait l'activité d'une enzyme, l'uridine diphosphate glucuronyltransférase, responsable de la transformation du MPA en un métabolite inactif (le MPAG). Ainsi, les concentrations du MPA sont diminuées suite à une augmentation de son métabolisme hépatique et intestinal [7]. Une surveillance des taux du MPA et l'adaptation de la posologie du MMF sera donc nécessaire lors de sa co-administration avec la rifampicine.

À l'arrêt de la rifampicine, les posologies des immunosuppresseurs devront être diminuées progressivement jusqu'à la posologie d'entretien afin d'éviter un surdosage et une toxicité de l'immunosuppresseur.

Isoniazide, Ethambutol + Ciclosporine : Il existe deux cas rapportant une augmentation des taux résiduels de ciclosporine après l'arrêt d'un traitement associé comprenant de l'isoniazide et de l'éthambutol [8] ou de l'isoniazide seul [9]. Ces observations suggèrent ainsi que l'isoniazide et/ou l'éthambutol pourraient entraîner une augmentation du métabolisme de la ciclosporine et/ou une diminution de son absorption intestinale. En conséquence, il est nécessaire de surveiller les taux résiduels de ciclosporine et d'adapter sa posologie si besoin. **Tacrolimus, Sirolimus, MMF** : Il n'existe aucun cas rapportant une interaction médicamenteuse entre ces immunosuppresseurs et l'isoniazide et/ou éthambutol.

Pyrazinamide + Ciclosporine : Un seul cas rapporte une interaction entre ces deux médicaments. Les auteurs suggèrent que le pyrazinamide est susceptible de potentialiser l'effet inducteur métabolique de la rifampicine et entraîner ainsi une diminution accrue des taux résiduels de l'immunosuppresseur par rapport à la rifampicine seule [10]. **Tacrolimus, Sirolimus** : Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur une interaction médicamenteuse éventuelle entre le sirolimus et/ou le tacrolimus et le pyrazinamide. Cependant, dans la mesure où ces deux immunosuppresseurs sont largement métabolisés par le cytochrome P450, comme la ciclosporine, il est possible d'observer une interaction semblable à celle décrite entre pyrazinamide et la ciclosporine (cf. ci-dessus) [10]. Il est ainsi nécessaire de surveiller attentivement les taux résiduels de ces immunosuppresseurs lors de la co-administration avec le pyrazinamide. **MMF** : Aucun cas d'interaction médicamenteuse n'a été rapporté entre pyrazinamide et le MMF.

Conclusion : C'est la rifampicine, inducteur enzymatique puissant, qui présente la plus grande interférence avec les immunosuppresseurs. Une augmentation importante de la posologie de ces derniers sera donc nécessaire sous la surveillance étroite des taux résiduels.

Le 19 Décembre 2005

	Modification de l'exposition (AUC)				Métabolisme par le CYP3A4
	de la <i>ciclosporine</i>	du <i>tacrolimus</i>	du <i>sirolimus</i>	du <i>mycophénolate mofétil</i>	
Rifampicine	Oui (↓)	Oui (↓)	Oui (↓)	Oui*	Oui
Isoniazide	Oui (↓)*	Non	Non	Non	Oui
Ethambutol	Oui (↓)*	Non	Non	Non	Non
Pyrazinamide	Oui (↓)*	Non	Non	Non	Non

*cas isolés Interaction Pas de cas rapportés, mais une interaction est théoriquement possible par analogie avec la ciclosporine Pas d'Interaction

Références : [1] Klote MM *et al.* Am J Transplant 2004; 4(9): 1523-8, [2] Jie T *et al.* Transplant Proc 2005; 37(2): 937-9, [3] Hebert MF *et al.* Clin Pharmacol Ther 1992; 52(5): 453-7, [4] Modry DL *et al.* Transplantation 1985; 39(3): 313-4, [5] Bhaloo S *et al.* Transplant Proc 2003; 35(7): 2449-51, [6] Zimmerman JJ. AAPS J 2004 15; 6(4): e28, [7] Kuypers DR *et al.* Clin Pharmacol Ther 2005; 78(1): 81-8. [8] Leimenstoll G *et al.* Dtsch Med Wochenschr 1988; 113(13): 514-5, [9] Diaz Couselo FA *et al.* Medicina (B Aires) 1992; 52(4): 296-302, [10] Jimenez del Cerro LA *et al.* Nephron 1992; 62: 113.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Gilead. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Gilead n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.