

La Lettre d'ICAR en INFECTIOLOGIE

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 antipaludéens et les immunosuppresseurs

Lorsqu'un patient transplanté d'organe envisage un séjour dans un pays étranger, notamment les pays de la zone tropicale, la question des interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et le traitement prophylactique antipaludéen se pose.

Chloroquine + Ciclosporine : Il existe une interaction médicamenteuse entre la chloroquine et la ciclosporine. Dans deux cas, une augmentation des taux plasmatiques de ciclosporine d'un facteur 2 [1] et 5 [2] et une élévation de la créatininémie ont été observées après quelques jours de traitement par la chloroquine administrée à la posologie de 900 mg [1] et 100 mg/jour [2]. Dans un autre cas, la créatininémie a doublé suite à l'introduction de la chloroquine à 100 mg/jour [3]. Dans ces trois cas, les taux plasmatiques de ciclosporine et de créatinine se sont normalisés après l'arrêt du traitement par chloroquine. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clairement élucidé à ce jour, mais une interaction métabolique au niveau du cytochrome P450 (CYP) a été suggérée [4]. Par conséquent, chez le patient bénéficiant d'un traitement par ces deux médicaments, il est nécessaire de surveiller la créatininémie, les taux plasmatiques de ciclosporine et d'adapter les posologies si nécessaire. **Chloroquine + Tacrolimus ou Sirolimus :** Le tacrolimus et le sirolimus sont largement métabolisés par le CYP3A4. Bien qu'aucun cas d'interaction n'ait été rapporté à ce jour dans la littérature, il est théoriquement possible d'observer une interaction semblable à celle décrite entre la chloroquine et la ciclosporine. Il est ainsi nécessaire de surveiller les taux résiduels de ces immunosuppresseurs lors de la co-administration avec la chloroquine. **Chloroquine + Mycophénolate mofétil (MMF) :** Il n'existe aucun cas dans la littérature rapportant une interaction médicamenteuse entre ces deux médicaments. **Proguanil + Ciclosporine :** Le proguanil est partiellement métabolisé par le CYP2C. Par conséquent, il est peu probable que ce principe actif interagisse avec la ciclosporine, les interactions métaboliques avec cette dernière ayant pour origine le CYP3A4. Par ailleurs, le cycloguanil, métabolite actif du proguanil, subit une sécrétion tubulaire active qui est diminuée lors de la co-administration de cimétidine [5], un substrat du transporteur OAT3 [6]. Il est par conséquent vraisemblable que le cycloguanil soit substrat de ce transporteur. Cependant, la ciclosporine est transportée au niveau tubulaire rénal par MRP2 [6]. Par conséquent, il est peu probable

que ces deux médicaments interagissent au niveau de la sécrétion tubulaire.

Proguanil + Tacrolimus, Sirolimus : Il n'existe aucun cas rapportant une interaction médicamenteuse entre ces immunosuppresseurs et le proguanil. **Proguanil + MMF :** Bien qu'aucun cas d'interaction n'ait été rapporté entre ces médicaments, une compétition au niveau de la sécrétion rénale active est possible, ces deux médicaments étant éliminés par sécrétion tubulaire, possiblement par les mêmes transporteurs.

Atovaquone + Ciclosporine ou Tacrolimus ou Sirolimus ou MMF : Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur une interaction entre l'atovaquone et ces 4 immunosuppresseurs. L'atovaquone n'étant pas métabolisée chez l'homme (excrétée à 95% par la bile dans les fèces sous forme inchangée), il est peu probable qu'une interaction métabolique se produise entre ces 5 médicaments.

Méfloquine + Ciclosporine : La méfloquine n'est pas métabolisée par le CYP3A4. Cependant, une interaction potentielle via la P-gp a été montrée *in vitro* sur des cellules de rat [7]. Toutefois, il n'existe à notre connaissance aucune donnée dans la littérature rapportant une interaction entre la méfloquine et la ciclosporine chez l'Homme.

Méfloquine + Tacrolimus ou Sirolimus ou MMF : Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur une interaction éventuelle entre la méfloquine et l'un de ces trois médicaments.

Doxycycline + Ciclosporine : Bien qu'il existe dans la littérature un cas rapportant une augmentation de la créatininémie lors de la co-administration de ciclosporine et de doxycycline [8], il est recommandé par prudence de surveiller les taux résiduels de ciclosporine en cas de co-administration avec la doxycycline et d'adapter sa posologie si besoin. **Doxycycline + Tacrolimus ou Sirolimus ou MMF :** Aucun cas d'interaction médicamenteuse n'a été rapporté entre la doxycycline et l'un de ces 3 médicaments.

Conclusion : Le plus grand risque d'interaction entre les antipaludéens et les immunosuppresseurs est représenté par la chloroquine en co-administration avec la ciclosporine et théoriquement avec le tacrolimus et le sirolimus. L'administration de l'atovaquone et de la méfloquine avec les immunosuppresseurs ne semble pas présenter de risque d'interaction. Quant au proguanil, une interaction théorique est possible avec le MMF.

Le 30 Juin 2006

	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>	
Chloroquine	Oui (↑)	Non	Non	Non	Oui
Proguanil	Non	Non	Non	Non	Non
Atovaquone	Non	Non	Non	Non	Non
Méfloquine	Non	Non	Non	Non	Non
Doxycycline	Oui (↑)*	Non	Non	Non	Non

*cas isolé

Interaction	Pas de cas rapportés, mais une interaction est théoriquement possible par analogie avec la ciclosporine ou par interaction au niveau des transporteurs	Pas d'Interaction
--------------------	--	--------------------------

Références : [1] Nampooray MR *et al* Nephron 1992; 62(1): 108-9. [2] Finielz P *et al* Nephron 1993; 65(2): 333. [3] Guiserix J *et al* Presse Med 1996 14; 25(26): 1214. [4] Projean D *et al* Drug Metab Dispos 2003; 31(6): 748-54. [5] Somogyi AA *et al* Eur J Clin Pharmacol 1996; 50(5): 417-9. [6] Russel FG *et al* Annu Rev Physiol 2002; 64: 563-94. [7] Pham YT *et al* Biochim Biophys Acta 2000 15; 1524 (2-3): 212-9. [8] Cockburn I. Transplant Proc 1986;18(6 Suppl 5): 50-5.

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.