

# La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

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

Comité Scientifique  
Y Berland, G Deray, M Laville

Avec le soutien du laboratoire



Coordinateur National : V Launay-Vacher  
Coordinateurs Régionaux : P Brunet, JP Fauvel, S Karie

## Interactions médicamenteuses entre les antifongiques et les immunosuppresseurs

Lors de la prescription d'antifongiques systémiques chez les patients transplantés, il est indispensable de prendre en considération le risque d'interaction médicamenteuse entre l'antifongique et les médicaments immunosuppresseurs. Une interaction peut résulter en un surdosage médicamenteux, de l'antifongique et/ou de l'immunosuppresseur, ou bien en un sous-dosage et une perte d'efficacité.

### Ciclosporine (CsA), Tacrolimus (FK-506), Sirolimus

**1. Amphotéricine B** : pas d'interaction rapportée [1]. Le cytochrome P450 (CYP) ne semble pas participer dans le métabolisme de l'amphotéricine B. En revanche, la CsA et le FK-506 étant potentiellement néphrotoxiques, leur utilisation concomitante avec amphotéricine B expose théoriquement à un risque de néphrotoxicité.

**2. Antifongiques azolés** sont des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du CYP par laquelle la CsA, le FK-506 et le sirolimus sont métabolisés au niveau hépatique (et intestinal pour les médicaments administrés *per os*). Ils sont donc susceptibles de diminuer le métabolisme des immunosuppresseurs aboutissant à une augmentation de leurs taux plasmatiques.

+ **Fluconazole** peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques et de l'exposition systémique (AUC) de ces 3 immunosuppresseurs chez les patients transplantés [2,3]. Cette interaction semble être plus importante lorsque le médicament est administré *per os* [4]. Lors d'un traitement par fluconazole, il est ainsi recommandé de réduire la dose de CsA de **20 à 50%** (en fonction de la voie d'administration du fluconazole), de FK-506 de **40%** et de sirolimus de **50 à 70%** [5]. Une surveillance des taux plasmatiques des immunosuppresseurs sera mise en place et leur posologies seront augmentées à l'arrêt du fluconazole.

+ **Itraconazole** entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs lors d'une administration concomitante [5,6]. Ainsi, il est recommandé de réduire la dose de CsA et de FK-506 de **50 à 60%** [5].

+ **Kétoconazole** entraîne une augmentation des taux plasmatiques des immunosuppresseurs [5,7]. Il est donc nécessaire de réduire la dose de CsA de **70 à 80%**, de FK-506 de **50 à 60%** et de sirolimus de **80 à 90%** [5].

Tableau de synthèse

Antifongiques	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus	MMF
Amphotéricine B	risque de toxicité rénale	risque de toxicité rénale		
Fluconazole	TO ↑	TO ↑	TO ↑	
Itraconazole	TO ↑	TO ↑	TO ↑	
Kétoconazole	TO ↑	TO ↑	TO ↑	
Posaconazole	TO ↑	TO ↑		
Voriconazole	TO ↑	TO ↑	TO ↑	
Caspofungine	risque d'hépatotoxicité	TO ↓		
Micafungine			TO ↑	
Flucytosine				
Griséofulvine	TO ↓	TO ↓	TO ↓	
Terbinafine				
Interaction	Une interaction est théoriquement possible		Pas d'interaction	

+ **Posaconazole** entraîne une augmentation de l'AUC de la CsA et du FK-506 (facteur 4 à 5) [5,8]. L'interaction avec la CsA est moins importante qu'avec le FK-506 et semble être dépendante de la dose du posaconazole [5]. Il est nécessaire de réduire la dose de CsA de **0 à 30%** (en fonction de la dose du posaconazole) et de FK-506 de **75 à 80%** [5].

+ **Voriconazole** peut induire une augmentation des taux plasmatiques de la CsA, du FK-506 et du sirolimus respectivement d'un facteur 1,7, 10 et 11 chez les patients transplantés [9,10,5], ainsi qu'une diminution des taux plasmatiques de la CsA à son arrêt [11]. Il est ainsi recommandé, lors d'un traitement par voriconazole, de réduire la dose de CsA de **50%**, de FK-506 d'environ **66%** et de sirolimus de **90%** [5]. Une surveillance des taux plasmatiques des immunosuppresseurs sera mise en place et les posologies seront augmentées à l'arrêt du voriconazole.

### 3. Echinocandines :

+ **Caspofungine** entraîne une réduction de l'AUC du FK-506 de 20%. Avec la CsA, c'est l'AUC de la caspofungine qui augmente, d'environ 35% [12]. Toutefois, la caspofungine est bien tolérée chez les patients transplantés traités parallèlement par CsA ou FK-506 [13]. Il est cependant recommandé par précaution de surveiller les taux plasmatiques de la CsA et du FK-506, ainsi que la tolérance de la caspofungine lorsque ces médicaments sont co-administrés.

+ **Micafungine** inhibe partiellement le métabolisme de la CsA [14]. Cependant, il n'est pas nécessaire d'adapter les doses de la CsA et du FK-506 lors de leur co-administration avec la micafungine, car les taux plasmatiques en ces immunosuppresseurs ne sont pas modifiés [15,16]. La micafungine pouvant entraîner une augmentation des taux plasmatiques du sirolimus (données du RCP (Résumé des Caractéristiques de Produits) américain), il est recommandé de surveiller ses taux résiduels lorsque ces deux médicaments sont administrés ensemble.

**4. Flucytosine** : pas d'interaction rapportée [1].

**5. Griséofulvine** étant un inducteur du CYP3A4, il existe un risque d'augmentation du métabolisme hépatique et intestinal des immunosuppresseurs avec une diminution éventuelle de leurs taux plasmatiques. Dans un cas, une diminution des taux résiduels de la CsA chez un patient transplanté traité par griséofulvine a été observée [17]. Ainsi, il est recommandé d'augmenter les doses des immunosuppresseurs lors de leur co-administration avec la griséofulvine et de diminuer les doses à l'arrêt de la griséofulvine.

**6. Terbinafine** : pas d'interaction rapportée [18].

### Mycophénolate Mofétil (MMF)

+ **Amphotéricine, + Flucytosine, + Echinocandines** : pas d'interaction rapportée.

+ **Antifongiques azolés, + Griséofulvine** : pas d'interaction rapportée. Cependant, l'acide mycophénolique (forme active du MMF) étant un substrat du CYP3A4, il est recommandé de surveiller ses taux plasmatiques lors de la co-administration du MMF avec les antifongiques azolés et la griséofulvine.

**Conclusion** : Les antifongiques azolés et la griséofulvine, respectivement inhibiteurs et inducteurs métaboliques, présentent le plus grand risque d'interaction avec les immunosuppresseurs.

Le 31 Mars 2008

**Références** : [1] Karie S *et al.* GPR Immunosuppresseurs. Méditions International, Paris, 2006; [2] Sud K *et al.* Nephrol Dial Transplant 1999;14(7):1698-703; [3] Toda F *et al.* Transplant Proc. 2002 Aug;34(5):1733-5; [4] Mihara A *et al.* Eur J Clin Pharmacol 2008;64(1):89-91; [5] Saad AH *et al.* Pharmacotherapy 2006;26(12):1730-44; [6] Leather H *et al.* Biol Blood Marrow Transplant 2006;12(3):325-34; [7] El-Husseini A *et al.* Eur J Clin Pharmacol 2006;62(1):3-8; [8] Sansone-Parsons A *et al.* Pharmacotherapy 2007;27(6):825-34; [9] Venkataramanan R *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002;46(9):3091-3; [10] Romero AJ *et al.* Clin Pharmacol Ther 2002;71(4):226-34; [11] Groll *et al.* J Antimicrob Chemother 2004;53(1):113-4; [12] Stockley's Drug Interactions. 7<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical Press, 2006; [13] Saner F *et al.* Infection 2006;34(6):328-32; [14] Hebert MF *et al.* J Clin Pharmacol 2005;45(8):954-60; [15] Ikeda F *et al.* Curr Med Chem 2007;14(11):1263-75; [16] Niwa T *et al.* Yakugaki Zasshi 2005;125(10):795-805; [17] Abu-Romeh SH & Rashed A. Nephron 1991;58(2):237; [18] Katz HI. Br J Dermatol 1999;141 Suppl 56:26-32.

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

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 Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.