

La Lettre d'ICAR

Conseil Scientifique

Yvon Berland, Gilbert Deray, Maurice Laville

Coordinateurs

Philippe Brunet, Jean-Pierre Fauvel, Vincent Launay-Vacher

Interactions médicamenteuses entre statines et ciclosporine

L'incidence des dyslipidémies chez le patient transplanté est importante et supérieure à celle de la population générale [1]. Ainsi, l'utilisation des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) chez ces patients est fréquente. Cependant, de nombreux cas de toxicité des statines (toxicité musculaire ± rhabdomyolyse) ont été rapportés chez des patients transplantés traités par ailleurs par la ciclosporine [2].

La plupart des statines et la ciclosporine partagent la même voie de métabolisme hépatique, que ce soit au niveau enzymatique par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ou au niveau du transport actif entre la circulation sanguine et l'hépatocyte par le transporteur OATP2. De plus, certaines statines sont excrétées dans la bile via un mécanisme actif impliquant un transporteur, la P-glycoprotéine (P-GP), susceptible d'être inhibé par la ciclosporine. Ces interactions médicamenteuses se manifestent par une réduction de l'élimination de l'un ou de l'autre des médicaments résultant en une augmentation de son exposition systémique et un risque accru de toxicité, essentiellement musculaire pour les statines et rénale pour la ciclosporine.

Atorvastatine (Tahor®) et simvastatine (Lodalès®, Zocor®) [3-15]: Le métabolisme de ces deux médicaments s'effectue dans le foie via le CYP3A4 et est altéré par la ciclosporine. De nombreux cas d'augmentation de l'exposition et/ou de l'activité de la statine ont été rapportés dans la littérature, même pour de faibles posologies de l'hypolipémiant. Souvent, ces interactions s'accompagnaient de signes de toxicité musculaire à type d'augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), voire de myalgies et de rhabdomyolyse. De plus, des diminutions de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la ciclosporine ont été rapportées de même que des élévations de la créatininémie, suggérant une influence de la statine sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Fluvastatine (Fractal®, Lescol®) et pravastatine (Elisor®, Vasten®) [16-31]: Ces deux médicaments ne sont pas métabolisés par le CYP3A4. Ainsi, une interaction métabolique avec la ciclosporine est peu probable. Toutefois, il existe dans la littérature des cas rapportant des interactions entre ces médicaments et la ciclosporine. Ces cas sont plus rares et les interactions moins importantes que pour l'atorvastatine et la simvastatine. Ces interactions se manifestent vraisemblablement au niveau des transporteurs hépatiques [32-37]. En effet, la pravastatine est captée par l'hépatocyte via un transporteur OATP2 et sécrétée dans la bile via un transporteur à la P-GP, tous deux susceptibles d'être inhibés par la ciclosporine. En revanche, la fluvastatine pénètre dans l'hépatocyte et est excrétée dans la bile par simple diffusion et non par un transport actif ce qui limite la probabilité d'une interaction avec la ciclosporine à ce niveau. Le mécanisme de l'augmentation de l'exposition à la fluvastatine en présence de ciclosporine rapporté dans une étude reste inexplicé. De plus, de nombreux autres cas rapportent une absence d'interaction médicamenteuse significative entre la fluvastatine et la ciclosporine.

Conclusion : Chez le patient transplanté traité par ciclosporine et présentant une hyperlipidémie, il est nécessaire de choisir une statine présentant une faible probabilité d'interaction médicamenteuse, *ie.* la fluvastatine ou la pravastatine. Au vu des données disponibles dans la littérature sur les interactions potentielles au niveau des transporteurs de médicaments, il semble que la fluvastatine soit l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase le moins susceptible d'interagir avec la ciclosporine. De plus, dans les études rapportées, la pravastatine était utilisée à de faibles posologies (10 à 20 mg/jour) alors que la fluvastatine était administrée à des posologies usuelles (20 à 40 mg/jour).

Le 15 Avril 2003

	Dose normale (mg/jour)	Doses études (mg/jour)	Modification de l'exposition à la CsA	Élévation de créatininémie	Augmentation de l'exposition et/ou de l'activité de la statine	Augmentation des taux de CPK	Myalgie / Rhabdomyolyse	Métabolisme par le CYP3A4	Substrat P-GP	Substrat OATP2
Atorvastatine	10-80	10	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	-	-
Fluvastatine	20-40	20-40	Non	Non	Oui (1 étude)	Oui (1 patient)	Non	Non	Non	Non
Pravastatine	40-80	10-20	-	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Simvastatine	20-40	10-20	-	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-	-

Références :

[1] Wierzbicki AS *et al.* Int J Clin Pract 1999; 53: 54-9
[2] Omar MA *et al.* Ann Pharmacother 2002; 36: 288-95
[3] Black AE *et al.* Drug Metab Dispos 1998; 26: 755-63
[4] Asberg A *et al.* Am J Transplant 2001; 1: 382-6
[5] Maltz HC *et al.* Ann Pharmacother 1999; 33: 1176-9
[6] Prueksaritanont T *et al.* Drug Metab Dispos 1997; 25: 1191-9
[7] Bae J *et al.* J Nephrol 2002; 15: 317-9
[8] Kusus M *et al.* Am J Med Sci 2000; 320: 394-7

[9] Campana C *et al.* Ann pharmacother 1995; 29: 235-9
[10] Barbir M *et al.* Int J Cardiol 1991; 33: 241-6
[11] Weise WJ *et al.* Am J Med 2000; 108: 351-2
[12] Meier C *et al.* Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 1342-6
[13] Aradottir M *et al.* Nephron 1993; 65: 410-3
[14] Cohen E *et al.* Transplantation 2000; 70: 119-22
[15] Vanhaecke J *et al.* Transplantation 1994; 58: 42-5
[16] Appel S *et al.* Drugs of Today 1996; 32: 39-55
[17] Lennermas H *et al.* Clin Pharmacokinet 1997; 32: 403-25
[18] Fischer V *et al.* Drug Metab Dispos 1999; 27: 410-6

[19] Holdaas H *et al.* Am J Cardiol 1995; 76: 102A-106A
[20] Railoa P *et al.* J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1920
[21] Li PK *et al.* Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33: 246-8
[22] Goldberg R *et al.* Transplantation 1996; 62: 1559-64
[23] Jardine A *et al.* J Clin Pharm Ther 1999; 24: 397-408
[24] Goldberg RB *et al.* Am J Cardiol 1995; 76: 107A-109A
[25] Park JW *et al.* J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6: 351-61
[26] Holdaas H *et al.* Kidney Int 2001; 60: 1990-7
[27] Jacobsen W *et al.* Drug Metab Dispos 1999; 27: 173-9
[28] Regazzi MB *et al.* Transplant Proc 1993; 25: 2732-4
[29] Kliem V *et al.* Transplant Proc 1996; 28: 3126-8

[30] Yoshimura N *et al.* Transplant Proc 1994; 26: 2632-3
[31] Yoshimura N *et al.* Transplantation 1992; 53: 94-9
[32] Dimitroulakos J *et al.* Nat Med 1996; 2: 326-33
[33] Tokui T *et al.* Pharm Res 1999; 16: 904-8
[34] Liu Y *et al.* Cancer Res 1996; 56: 4992-7
[35] Hatanaka T *et al.* Clin Pharmacokinet 2000; 39: 397-412
[36] Scripture CD *et al.* Clin Pharmacokinet 2001; 40: 263-81
[37] Ohtawa M *et al.* Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 383-9

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr
La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. 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.