

Détérioration de la fonction rénale sous aliskirène et itraconazole

Michelle Covi^a, pharmacienne diplômée fédérale; PD Dr méd. Stefan Weiler^{a,b}

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;

^b Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Conséquences des EIM: Temporairement limitant
Evolution: Rétabli sans préjudice
Evaluation de la causalité: Sûre

Le cas clinique

Le patient âgé de 53 ans se trouvait sous traitement de longue durée par 300 mg d'aliskirène/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (Rasilez[®] HCT). En raison d'une onychomycose, l'indication d'une pulsothérapie par itraconazole a été établie par le dermatologue. D'après le schéma, le patient a pris 2 × 200 mg d'itraconazole par jour pendant une semaine, suivi d'une pause de trois semaines. Dix jours après la prise d'itraconazole, le patient s'est plaint de troubles abdominaux et de brûlures d'estomac. L'examen de laboratoire diagnostique a révélé une valeur nettement accrue de créatinine sérique de 297 µmol/l pour une valeur de référence de 73 µmol/l (1 an auparavant). Un traitement à base de 40 mg de pantoprazole a été initié. Au cours des trois semaines de pause sans itraconazole, une baisse continue de la créatinine sérique à 157 µmol/l a été observée, avec une nouvelle hausse significative après la deuxième administration pulsée d'itraconazole jusqu'à atteindre 191 µmol/l (fig. 1). Par la suite, l'administration d'itraconazole et de Rasilez[®] HCT a été interrompue et la créatinine est alors redescendu à 123 µmol/l. Le patient s'est également rétabli sur le plan clinique. D'autres informations spécifiques quant aux hypotensions symptomatiques, aux mesures de la pression artérielle ou aux concentrations plasmatiques d'aliskirène ne sont pas disponibles.

Sur le plan de l'anamnèse, une onychomycose, une hypertension artérielle sous traitement par 10 mg de félo-dipine et 100 mg de métoprolol, des crises de goutte récidivantes, une insuffisance veineuse chronique et une éventuelle néphrosclérose hypertensive avec albuminurie sont connues.

Evaluation pharmacologique clinique

Rasilez[®] HCT contient l'inhibiteur de la rénine aliskirène ainsi que le diurétique thiazidique hydrochloro-

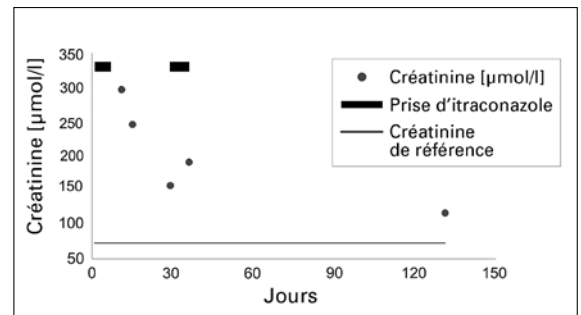


Figure 1: Evolution de la créatinine sérique après la 1^{ère} et la 2^{ème} administration pulsée d'itraconazole par rapport à la créatinine de référence (73 µmol/l).

thiazide et présente ainsi deux points d'attaque différents en vue de contrôler la pression artérielle chez les patients souffrant d'hypertension essentielle [1]. La fonction physiologique de la rénine repose sur le maintien de la perfusion rénale suite à la transformation des angiotensinogènes en angiotensine I. Du fait de la liaison au récepteur AT₁, l'angiotensine II formée par l'«Angiotensin-converting Enzyme» (ACE) s'avère être un puissant vasoconstricteur. Elle entraîne une augmentation de la pression artérielle, une contractilité cardiaque accrue, une hypertrophie vasculaire et cardiaque, une réabsorption tubulaire du sodium et une inhibition de la sécrétion de rénine au niveau des reins, des effets au niveau du système nerveux sympathique ainsi qu'une stimulation de la synthèse d'aldostérone au niveau du cortex surrénal. En cas de perfusion rénale fortement limitée, l'artériole rénale efférente est principalement contractée [2]. L'aliskirène inhibe la rénine humaine et ses effets, et inhibe par conséquent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Dans l'information suisse sur le médicament, une dose quotidienne unique allant jusqu'à 300 mg d'aliskirène est recommandée. La biodisponibilité absolue de l'aliskirène s'élève à 2,6%, alors qu'il a été montré que la glycoprotéine P (P-gp ou MDR1/Mdr1a/1b) représente le principal système d'efflux, qui participe aussi bien à l'absorption intestinale qu'à l'excrétion biliaire [1]. La glycoprotéine P est un transporteur d'efflux qui régule l'absorption, la distribution et l'élimination de subs-



Michelle Covi



Stefan Weiler

trats. L'absorption cellulaire et ainsi la résorption de médicaments depuis la lumière intestinale vers les entérocytes et depuis la circulation sanguine vers certains organes sont limitées. Par ailleurs, l'élimination hépatique et rénale des médicaments est favorisée par la localisation du transporteur de glycoprotéine P au niveau des hépatocytes et des cellules épithéliales rénales. La glycoprotéine P protège ainsi l'organisme en limitant l'absorption intestinale, en empêchant ainsi une accumulation dans le cerveau et au moyen de l'excrétion biliaire et rénale de xénobiotiques potentiellement toxiques. La glycoprotéine P peut à son tour être

aussi influencée par les médicaments [3–5] (tab. 1). Dans la rubrique «Mises en garde et précautions» de Rasilez® HCT, il est indiqué que l'administration concomitante d'aliskirène et de puissants inhibiteurs de la glycoprotéine P tels que l'itraconazole et la cyclosporine A n'est pas recommandée, car celle-ci peut renforcer l'effet de l'aliskirène [1]. Outre la biosynthèse de l'ergostérol dans la membrane des cellules fongiques, l'antimycosique triazolé itraconazole inhibe également la glycoprotéine P et le cytochrome P 450 (CYP) 3A4. De même, l'utilisation concomitante d'aliskirène et d'itraconazole n'est pas recommandée selon la fiche d'information professionnelle relative à l'itraconazole [6]. La prise concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P et d'aliskirène entraîne, en fonction de la puissance inhibitrice, une augmentation de l'exposition à l'aliskirène chez l'être humain.

L'association de 150 mg d'aliskirène et de 2×100 mg d'itraconazole a entraîné une augmentation de la surface située sous la courbe médicament-temps («area under the curve» [AUC]) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'aliskirène de respectivement 6,5 et 5,8 fois [7]. La prise concomitante d'aliskirène et de 2×200 mg de l'antimycosique kétoconazole, un autre inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, qui se distingue toutefois de l'itraconazole par ses propriétés pharmacocinétiques, a aussi entraîné, toutefois dans une plus faible mesure, une augmentation de l'AUC de l'aliskirène de 76% [7, 8]. Une hausse de l'AUC (4,3 fois) et de la C_{max} (2,5 fois) de l'aliskirène a également été enregistrée sous l'inhibiteur connu de la glycoprotéine P cyclosporine [9]. Des doses supérieures d'aliskirène ou encore une prise répétée peuvent aussi augmenter le risque d'hypotensions symptomatiques [7]. Au vu de ces études d'interactions médicamenteuses de l'aliskirène associé à l'itraconazole, au kétoconazole et la cyclosporine, l'effet de divers inhibiteurs de la glycoprotéine P sur la pharmacocinétique de l'aliskirène est mis en évidence [7–9]. La réduction de la pression artérielle prérénale, notamment en limitant l'augmentation de volume, ainsi que la réduction simultanée de la pression glomérulaire grâce à la baisse de résistance des artéioles postglomérulaires par vasodilatation des vasa efferentia peut ainsi entraîner une insuffisance rénale. L'information professionnelle suisse concernant Rasilez® HCT décrit comme effet indésirable du médicament (EIM) occasionnellement (<1/100, ≥1/1000) des troubles de la fonction rénale et rarement (<1/1000, >1/10 000) une défaillance rénale aiguë [1]. En revanche, des troubles de la fonction rénale ne sont pas documentés sous itraconazole ou sous médication d'accompagnement à base de féléodipine ou de métoprolol [6, 10].

Tableau 1: Liste des inhibiteurs et substrats de la glycoprotéine P [11–13].

Inhibiteurs de la glycoprotéine P	Substrats de la glycoprotéine P
Antiarythmiques Quinidine*, amiodarone ² , dronédarone ² , propafénone ²	Antiarythmiques Quinidine ¹ , amiodarone
Alpha-bloquants et bêta-bloquants Carvédilol ²	Alpha-bloquants Prazosine ¹
Bêta-bloquants Propranolol	Bêta-bloquants Talinolol ¹ , propranolol
Inhibiteurs des canaux calciques Vérapamil*, diltiazem, féléodipine, nifédipine	Inhibiteurs des canaux calciques Diltiazem, vérapamil
Inhibiteurs des canaux sodiques Ranolazine ²	Glycosides cardiotoniques Digoxine*
Antihypertenseurs Réserpine ¹	Inhibiteurs de la thrombine Dabigatran ²
	Statines Pitavastatine ¹ , atorvastatine
Antibiotiques Clarithromycine ² , érythromycine	Antibiotiques Erythromycine
Antimycosiques Kétoconazole ¹ , itraconazole ²	
Antidépresseur Amitriptyline, sertraline	Antihistaminiques Fexofénadine*, terféfadine
Neuroleptiques Halopéridol	
Hormones stéroïdiennes Progestérone, testostérone	Antiémétiques Dompéridone, ondansétron
	Antiarythmiques Lopéramide ¹
Antipaludéens Méfloquine	
Immunosuppresseurs Ciclosporine ¹ , tacrolimus ¹	Immunosuppresseurs Ciclosporine, tacrolimus
Inhibiteurs des kinases Lapatinib ²	Cytostatiques Doxorubicine, daunorubicine, paclitaxel, méthotrexate
Inhibiteurs de la protéase du VIH Ritonavir*, lopinavir et ritonavir ² , saquinavir et ritonavir ² , tipranavir et ritonavir ²	Inhibiteurs de la protéase du VIH Ritonavir, saquinavir
Inhibiteurs de la protéase du VHC Télaprévir ²	
Produits alimentaires Jus de pamplemousse	

* Inhibiteurs/substrats de la glycoprotéine P utilisés in vitro et en clinique

¹ Inhibiteurs/substrats de la glycoprotéine P utilisés in vitro

² Inhibiteurs/substrats de la glycoprotéine P utilisés en clinique

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VHC: virus de l'hépatite C

Dans le cas présent, l'augmentation de la valeur de créatinine sérique lors d'une association entre aliskirène et itraconazole a été interprétée dans le cadre d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre les deux substances [14]. La baisse des paramètres rénaux suite à la première administration pulsée d'itraconazole peut être considérée comme un dechallenge positif. La nouvelle hausse directement après le début de la deuxième administration pulsée d'itraconazole représente un rechallenge positif. Après achèvement de la deuxième phase d'itraconazole, l'évolution a montré une nouvelle baisse des valeurs rénales.

Un âge avancé, une limitation de la fonction rénale préexistante, comme la néphrosclérose hypertensive dans ce cas, une déplétion volémique, certains médicaments tels que les produits de contraste radiologiques, certains antibiotiques, médicaments chimiothérapeutiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent d'autres facteurs de risque pouvant favoriser la survenue d'une défaillance rénale aiguë [15].

Pour résumer, au vu du rapport temporel, de la documentation fournie par l'information sur le médica-

ment et de la littérature spécialisée, du dechallenge et rechallenge avec amélioration après interruption et survenue de la même symptomatique après reprise, la causalité entre la survenue de la détérioration aiguë de la fonction rénale et la prise de Rasilez® HCT associé à l'itraconazole a été jugée comme sûre conformément aux critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS).

Remerciements

Nous remercions Mme Nicole Rothen, médecin en médecine interne générale à La Chaux-de-Fonds, pour sa révision de la traduction française.

Disclosure statement

SW est également membre du «Pharmacovigilance Risk Assessment Committee» (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (AEM). Les aspects et points de vue présentés reflètent l'opinion des auteurs et ne peuvent pas être compris ou cités comme s'ils avaient été présentés au nom du PRAC ou qu'ils reflétaient la position du PRAC. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
PD Dr méd. Stefan Weiler,
PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[Stefan.Weiler\[at\]jusz.ch](mailto:Stefan.Weiler[at]jusz.ch)