



ETUDE DE L'INTERACTION CICLOSPORINE – LACIDIPINE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN PEDIATRIE

E.BERNARD^{1,3}, N.BLEYZAC^{1,3}, JF.CHARBONNEL²

¹ Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique – 69008 Lyon

² Service Pharmacie – Centre Léon Bérard – 69008 Lyon

³ UMR CNRS 5558 – 69008 Lyon

Contexte

En onco-hématologie pédiatrique, certains patients nécessitent d'être greffés et un traitement par ciclosporine est alors introduit. Dans 10 à 80% des cas, cet immunosuppresseur est responsable d'hypertension artérielle, pour laquelle les anticalciques sont le traitement de choix.

Objectif

Les anticalciques utilisés actuellement présentent des interactions avec la ciclosporine fortement métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Il convenait d'étudier l'impact de l'utilisation de la lacidipine, dihydropyridine présentant théoriquement peu d'effet inhibiteur enzymatique*, sur les concentrations sanguines de ciclosporine.

Matériels et Méthode

Etude rétrospective de tous les patients sous ciclosporine + lacidipine en 2011 et 2012 : comparaison des concentrations sanguine de ciclosporine, rapportées à la posologie de ciclosporine et au poids de chaque patient, juste avant la première prise de lacidipine et après quelques jours sous lacidipine (moyenne = 5,6 +/- 1,3j).

Résultats

Patient	Age (années)	Rapport concentration/posologie en ciclosporine avant introduction de lacidipine (µg.kg/mL)	Rapport concentration/posologie en ciclosporine quelques jours après introduction de lacidipine (µg.kg/mL)
1	2	30,43	27,18
2	6	30,10	31,50
3	14	27,00	30,10
4	10	46,24	48,11
5	8	27,29	26,47
6	1	22,80	23,25
7	0,13	14,85	12,90
8	4	17,94	20,59
9	3	12,90	16,53
10	8	34,32	25,43
11	13	51,35	58,13
12	8	23,90	32,18
13	6	32,30	21,15
14	0,66	53,03	48,42
15	1	57,85	83,91
16	2	35,33	37,74

Résultats bruts de l'étude

Variable	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Rapport conc/posologie (µg.kg/mL) à J-1 lacidipine	16	32,35	13,57	12,9	57,8
Rapport conc/posologie (µg.kg/mL) à environ J+5 lacidipine	16	33,97	18,09	12,9	83,9

Statistiques descriptives de l'étude

16 patients âgés de 2 mois à 14 ans ont été inclus. Les différences entre les concentrations en ciclosporine (rapportées à la posologie et au poids de chaque patient) avant (moyenne = 32,4 +/- 13,6 µg,kg,mL⁻¹) et après introduction de lacidipine (moyenne = 33,9 +/- 18,1 µg,kg,mL⁻¹) sont non significatives (*Test de Wilcoxon*, p = 0,535).

Discussion - Conclusion

L'étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre la ciclosporine et la lacidipine. L'impact de cette dernière sur le CYP3A4 semble donc peu important. L'utilisation de la lacidipine est peut-être à envisager à plus large échelle en pédiatrie et médecine adulte, lors particulièrement d'associations avec des traitements fortement métabolisés par la CYP3A4 (chimiothérapies, immunosuppresseurs, antifongiques...).

* Xia Z, Wang M, Zou S, Chan R. Different effects of dihydropyridine calcium channel antagonists on CYP3A4 enzyme of human liver microsomes. Eur J Drug Metabo Pharmacokinet 2012; 37(3): 211-6.