

Animaux de compagnie

Actualités dermatologiques

>> Dermatologie

Tenir compte des interactions médicamenteuses

>> L'AUTEUR

Emmanuel BENSIGNOR

Spécialiste en dermatologie

DESV Dermatologie, Dip ECVD

Consultant en dermatologie (35510 Rennes-Cesson, 75003 Paris, 44000 Nantes)

Courriel : emmanuel.bensignor@wanadoo.fr

Le Pr Marc Papich (Raleigh, Caroline du Nord) a précisé les interactions et les incompatibilités médicamenteuses rencontrées en dermatologie lors du congrès de la Société et du Collège européens de dermatologie vétérinaire, en septembre, en Slovénie. Elles peuvent être responsables d'absence d'effet thérapeutique, voire de toxicité.

Le 23^{ème} congrès de la Société et du Collège européens de dermatologie vétérinaire s'est tenu en septembre dernier, à Bled, en Slovénie. Une conférence très suivie s'est intéressée aux associations médicamenteuses en dermatologie. Notre confrère Marc Papich, professeur à Raleigh (Caroline du Nord) était à la barre.

Il est fréquent de devoir utiliser plusieurs médicaments en même temps sur un même animal, soit parce qu'il souffre de plusieurs maladies simultanées, soit parce que l'association de plusieurs médicaments permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Il est toutefois important de savoir raison garder et de connaître les possibles interactions et surtout les possibles incompatibilités médicamenteuses, qui peuvent être responsables d'absence d'effet thérapeutique, voire de toxicité. Il existe des interactions *in vitro* et des interactions *in vivo*.

Un risque pour les topiques auriculaires

Les interactions pharmaceutiques *in vitro* apparaissent dans la seringue, en cas de mélange par exemple. Les molécules peu-

vent précipiter, devenir toxiques ou être inactivées. Une interaction bien connue est l'association de molécules acides avec des molécules basiques. Un autre exemple est la possible survenue d'incompatibilités chimiques. En dermatologie, le risque est principalement pour les produits topiques, notamment auriculaires.

Le conférencier a pris l'exemple de quelques associations non souhaitables. La gentamycine ne doit pas être associée à une pénicilline car les deux molécules se fixent l'une à l'autre et sont donc inactivées. Il ne faut pas associer les fluoroquinolones avec des molécules à charge positive, comme par exemple les anti-acides, le sucralfate ou certains suppléments nutritionnels.

Attention à la reformulation des comprimés

Une autre problématique est la reformulation des comprimés pour obtenir un dosage adapté (par exemple pour le chat lorsque sont utilisés des comprimés pour humain). Il est important de savoir que la stabilité du produit et son pH peuvent être modifiés par la reformulation. L'addition d'une solution liquide à un produit pour en faire une suspension peut hydrolyser certaines molécules. Il est également possible d'observer une oxydation, souvent objectivée par une modification de la couleur initiale, ou encore une précipitation avec apparition de dépôts solides se formant dans la seringue ou dans le pot.

Les interactions *in vivo* peuvent intervenir au niveau de l'absorption ou être d'origine métabolique.

Dermatite à *Malassezia* associée à une démodécie : éviter l'association de kétoconazole et d'ivermectines.



Emmanuel Bensignor

Ainsi, il est bien établi que l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole est diminuée en présence d'anti-acides, à l'inverse des pénicillines.

Découverte du gène MDR1

L'absorption des fluoroquinolones est diminuée en présence de cations di- ou trivalents, particulièrement le fer, le magnésium et l'aluminium. Il faut donc éviter l'utilisation de protecteurs gastro-intestinaux comme le sucralfate ou les anti-acides lors du recours à ces antibiotiques.

L'intérêt dans les interactions médicamenteuses a été relancé ces dernières années par la découverte du gène MDR1. La P-glycoprotéine, localisée entre autre au niveau de la barrière hémato-méningée mais également dans l'intestin, participe à la neuroprotection du cerveau et peut dans certains cas fonctionner anormalement.

Ceci est vrai en cas de mutation génétique mais également en cas d'administration de certains médicaments. Les inhibiteurs de la P-gp d'importance vétérinaire sont notamment le kétoconazole, la ciclosporine. Les inducteurs de la P-gp sont les corticoides et la rifampicine. Les interactions médicamenteuses les plus connues sont le rôle du kétoconazole dont l'administration inhibe la P-gp intestinale et facilite l'absorption de certaines molécules, notamment la ciclosporine.

Interférence avec des enzymes

Un autre exemple est l'administration de ciclosporine, qui peut inhiber la P-gp du cerveau et augmenter les effets secondaires de certains médicaments, comme l'ivermectine. Ces effets peuvent être observés même sans mutation du gène MDR, comme récemment démontré dans une étude canadienne.

Une autre interaction médicamenteuse connue est l'interférence avec des enzymes comme le cytochrome P450 : le phénobarbital, le diazépam, la griséofulvine, les œstrogènes, la rifampicine sont des inducteurs de cette enzyme, alors que la cimétidine, le kétoconazole, les tétracyclines (entre autres) sont des inhibiteurs enzymatiques (voir tableau). En conséquence, l'adjonction de certains médicaments permet d'augmenter l'efficacité (mais aussi la toxicité) de certaines molécules.

L'interaction la plus documentée est celle du kétoconazole avec la ciclosporine, l'association des deux molécules permettant de diminuer significativement la dose efficace, donc le coût d'un traitement avec la ciclosporine chez le chien par inhibition du métabolisme de la ciclosporine (jusqu'à 85 %).

Le conférencier a conclu en recommandant le site Internet www.druginteractions.com, qui contient une liste des inducteurs, des substrats et des inhibiteurs du cytochrome P 450.

| Exemples de molécules inductrices ou inhibitrices du cytochrome P 450 | |
|---|------------------|
| Inducteurs | Inhibiteurs |
| Phénobarbital | Cimétidine |
| Phénytoïne | Kétoconazole |
| Phénylbutazone | Organophosphorés |
| Pentobarbital | Quinidine |
| Diazépam | Cyclophosphamide |
| Alcool | Morphine |
| Griséofulvine | Chloramphénicol |
| Œstrogènes | Erythromycine |
| Progestagènes | Interférons |
| Diphenhydramine | Tétracycline |
| Rifampicine | Verapamil |