

## Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont une des classes médicamenteuses les plus largement prescrites, trop souvent inutilement. **Bien que ne faisant que peu d'interactions, il faut néanmoins connaître les 3 mécanismes principaux, qui peuvent mener à des interactions cliniquement significatives pouvant mener à des échecs de traitements.**

1. **Absorption** : en augmentant le pH de l'estomac, les IPP diminuent l'absorption et la solubilité de plusieurs familles médicamenteuses telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI), les anti-HIV, les anti-HCV, certains antifongiques azolés et immunosuppresseurs. Le risque est alors une inefficacité de ces traitements, qui peut mener à un échec thérapeutique. Pour certains d'entre eux, des recommandations spécifiques existent (cf. tableau ci-dessous) alors que pour d'autres, seule la recommandation à la prudence est évoquée. D'une manière générale, il s'agira toujours d'évaluer la nécessité de la prise d'un IPP.
2. **Métabolisme** : les IPP sont substrats des cytochromes P450, notamment le CYP 2C19 et CYP3A4. Certains d'entre eux, comme l'(és)-oméprazole, le lansoprazole sont également inhibiteurs du CYP2C19. C'est pourquoi ils peuvent augmenter la toxicité de certains médicaments (ex : tacrolimus) ou diminuer l'efficacité de certains autres (ex : clopidogrel, pro-drogue devant être bioactivée par métabolisation par le CYP2C19 et 3A4). Pour ce type d'interaction, lorsqu'un IPP est indispensable, on préférera le pantoprazole (voir le rabéprazole) qui n'est pas inhibiteur du CYP2C19.

**Élimination** : les IPP peuvent également augmenter la toxicité de certains médicaments par compétition au niveau de l'élimination rénale, dont l'exemple à retenir pour ce mécanisme est le cas du méthotrexate (retarde l'élimination du méthotrexate et augmente les concentrations de son métabolite actif).

Méc.	Classe médicamenteuse	DCI (Spécialité®)	Grade	Recommandations pratiques	Données de la littérature	
Absorption Augmentation du pH gastrique	Cytostatique	Dasatinib (Sprycel®)	X Contre-indiqué	Éviter la prise d'un IPP en co-médication avec le dasatinib.	Oméprazole 40mg: ↓ 43% AUC du dasatinib chez 14 volontaires sains <sup>1</sup> Rabéprazole 20mg 2x/j: ↓ 78% AUC du dasatinib chez 10 volontaires sains <sup>2</sup> Esomeprazole 40mg: ↓ de 32% AUC du dasatinib dans 1 case-report <sup>3</sup>	
		Erlotinib (Tarceva®)		Éviter la prise d'un IPP en co-médication avec l'erlotinib	Oméprazole: ↓ AUC de 46% et ↓ de la Cmax de 61% <sup>1</sup>	
		Pazopanib (Votrient®)	D Considérer changement thérapie	Éviter la prise d'un IPP en co-médication avec le pazopanib.	Esomeprazole: ↓ AUC de 40% et ↓ de la Cmax de 42% <sup>4</sup>	
		Gefitinib (Iressa®)		Si co-médication indispensable, espacer la prise de 12h avec le gefitinib.	Ranitidine: ↓ AUC de 47%. Pas d'étude spécifique avec IPP <sup>1</sup>	
		Nilotinib (Tasigna®)		Si co-médication indispensable, utiliser avec prudence (suivi rapproché de la réponse au traitement)*	Oméprazole: ↓ AUC de 34% sans différence statistiquement significative sur la réponse au traitement <sup>1</sup>	
		Bosutinib (Bosulif®)		Si co-médication indispensable, utiliser avec prudence (suivi rapproché de la réponse au traitement)*	Lansoprazole 60mg: ↓ AUC de 74% et ↓ de la Cmax de 54% chez 24 volontaires sains <sup>1</sup>	
		Anti-HIV	Rilpivirine (Edurant®)	X Contre-indiqué	Éviter la prise d'un IPP en co-médication avec la rilpivirine. Si un antacide est indispensable, considérer la prise d'Alucol® 2h avant ou 4h après prise de rilpivirine.	Oméprazole 20mg: ↓ AUC de 40% et ↓ de la Cmax de 40% <sup>1</sup>
			Atazanavir (Reyataz®)	D Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable: <b>max. équivalent à 20mg d'oméprazole en augmentant la dose d'atazanavir*</b>	Oméprazole 40mg: ↓ AUC de 94 % et ↓ de la Cmax de 96% chez 16 volontaires sains <sup>1</sup>

Méc.	Classe médicamenteuse	DCI (Spécialité®)	Grade	Recommandations pratiques	Données de la littérature
Absorption Augmentation du pH gastrique	Anti-HCV	Velpasvir (Epclusa®)	<b>X</b> Contre-indiqué	Si co-médication indispensable <b>prendre avec de la nourriture 4h avant l'IPP</b> à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.  Interaction aussi présente avec les antiacides. Si antiacide indispensable (p.ex IPP CI), le prendre 6h avant ou 4h après la prise de velpasvir.	Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 36% et ↓ de la Cmax de 37% si prise simultanée Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 55% et ↓ de la Cmax de 57% si prise à 12h d'intervalle Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 38% et ↓ de la Cmax de 48% si prise 2h avant le velpasvir Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 26% et ↓ de la Cmax de 33% si prise 4h après le velpasvir <sup>1</sup>
		Ledipasvir (Harvoni®)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable: <b>posologie max. équivalent à 20 mg d'oméprazole en même temps</b> qu'Harvoni. Les IPP ne doivent pas être pris avant Harvoni.	Oméprazole 20mg: ↓ AUC de 42% et ↓ de la Cmax de 48% si prise 2h avant le ledipasvir <sup>1</sup> . Effet pas retrouvé si prise simultanée.
	Antifongique azolé	Itraconazole (Sporanox®)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable, administrer l'itraconazole avec une boisson ayant un pH <3,0 (coca/jus de citron) et <b>préférer la solution buvable aux capsules</b> (meilleure biodisponibilité).	Omeprazole 40mg: ↓ AUC de 64% et ↓ de la Cmax de 66% chez 11 volontaires sains <sup>5</sup>
		Posaconazole (Noxafil®)		Si co-médication indispensable: <b>préférer les comprimés (cpr) à la suspension buvable</b>	Esomeprazole 40mg: ↓ AUC de 32% et ↓ de la Cmax de 46% avec la suspension buvable <sup>1</sup> (pas retrouvé avec les comprimés : pas d'effet cliniquement significatif sur l'absorption des cpr)
	Immunosuppresseur	Mycophenolate (Cellcept®)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, <b>la dose de mycophénolate devrait possiblement être augmentée</b> pour éviter le rejet du greffon*	Pantoprazole 40mg: ↓ AUC de 30% et ↓ de la Cmax de 60% <sup>1</sup>
Métabolisme	Immunosuppresseur	Tacrolimus (Prograf®)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, <b>préférer le pantoprazole et surveiller une éventuelle toxicité du tacrolimus*</b>	Tous les IPP sauf le pantoprazol ont montré une augmentation des taux de tacrolimus, notamment chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19 <sup>6</sup>
	Autre	Clopidogrel		Si co-médication indispensable, <b>préférer le pantoprazole et éventuellement espacer les prises de 12h</b> (cf. t <sub>1/2</sub> IPP ~2h et inhibition réversible).	Les études sont controversées. La prudence reste de rigueur en raison du fait que l'interaction pharmacocinétique est bien présente <sup>7</sup>
Élimination	Cytostatique	Methotrexate (MTX)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, <b>surveiller une éventuelle toxicité du méthotrexate*</b>	Pantoprazole 40mg: = AUC du MTX mais ↑ AUC de 70% du métabolite actif (7-hydroxyméthotrexate) <sup>8</sup>
Inconnu	Anti-HIV	Saquinavir (Invirase®)	<b>D</b> Considérer changement thérapie	<b>Non recommandée.</b> Si co-médication indispensable, monitorer la toxicité du saquinavir*	Oméprazole 40mg: ↑ 82 % AUC et ↑ de la Cmax de 75% chez 19 volontaires sains <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Swissmedicinfo.ch / <sup>2</sup>Yago MR et al. AAPS J. 2014;16(6):1358-1365 / <sup>3</sup> Pape E et al. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6):1195-1196 / <sup>4</sup>Tan AR et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(6):1635-1643 / <sup>5</sup>Jaruratanasirikul S et al. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54:159-61 / <sup>6</sup>Micromedex / <sup>7</sup>Qiang Niu et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 / <sup>8</sup>Tröger et al. BMJ. 2002 Jun 22;324(7352).

**Légende** : AUC : Aire sous la courbe (exposition totale au médicament), Cmax : concentration maximale

\* Envisager un dosage sanguin (TDM) de la molécule en question si la co-médication avec un IPP est indispensable.

Document informatif téléchargé à partir de [www.phel.ch](http://www.phel.ch). La PHEL décline toute responsabilité suite à une utilisation de ces informations hors de ses établissements partenaires. La documentation disponible peut être utilisée librement, pour autant que le but ne soit pas commercial et que la source soit citée