

Numéro unique de document : GT042017023
Date document : 31/10/17
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

GT 04 - IAM - N° 2017-02
Séance du lundi 19 juin 2017

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Haleh BAGHERI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BRANGER	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurent CHOUCHANA	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SIMON	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martine TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 6 mars 2017	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	tobramycine / azithromycine	Pour discussion
2.2	tamoxifène / hydroxychloroquine	Pour discussion
2.3	Anticonvulsivants et pilule contraceptive : felbamate et lamotrigine	Pour discussion
2.4	tacrolimus / miconazole	Pour discussion
2.5	paclitaxel / amiodarone	Pour discussion
2.6	ibrutinib / anticoagulants oraux	Pour discussion
2.7	Cas marquants : quétiapine/citalopram silodosine / ibrutinib,	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Ancotil® (flucytosine)	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Autres	
5.1	lithium, tryptophane et médicaments sérotoninergiques	Pour discussion
5.2	rifabutine / efavirenz	Pour discussion
5.3	AINS / ISRS	Pour discussion
5.4	dexaméthasone par voie oculaire	Pour discussion
5.5	éliglustat et inhibiteurs du CYP2D6/CYP3A4	Pour discussion
5.6	clozapine / inducteurs enzymatiques	Pour discussion
5.7	atropiniques / anticholinestérasiques	Pour discussion

Déroulement de la séance

1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance fait l'objet d'un enregistrement audio, conformément à la réglementation.

Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt majeur (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié. De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit non identifié avec les dossiers à l'ordre du jour.

Un membre présente un lien d'intérêt de type 1 mais était absent le jour de la séance.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêt, et au moins 1 fois par an avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que, conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêt des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Dossier 1

Nom du dossier < nom>	Tobradex® (tobramycine) / azithromycine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Critères de passage

Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Nichols DP, et al. Impact of azithromycin on the clinical and antimicrobial effectiveness of tobramycin in the treatment of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2017;16 :358-66

Nick JA, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:342-50.

Présentation du dossier

Un signal émanant du PRAC montre, dans deux publications réalisées par les auteurs d'une même équipe, une amélioration modeste et/ou une réduction de l'efficacité de la tobramycine inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose (CF : cystic fibrosis) qui reçoivent conjointement de l'azithromycine, comparativement à un traitement par aztréonam ou en l'absence d'antibiothérapie. Les deux substances pourraient interagir via la P-gp, mais si tel était le cas, cela devrait plutôt se traduire par une augmentation intra-alvéolaire de l'aminoside.

Dans l'une des études, le VEF (volume expiratoire forcé) augmente de 0,8% avec l'association au terme d'un mois de traitement, et de 6,4% quand le traitement se poursuit encore un mois avec la bêta-lactamine ou sans antibiotique. Le score de l'échelle CFQ-R, reflétant la qualité de vie, baisse de 1,8 pts avec l'association, et augmente de 8,3 points en présence d'aztréonam. In vitro, l'azithromycine réduit l'effet bactéricide sur des cultures de Pseudomonas aeruginosa, en accroissant les résistances via la pompe d'efflux MexXY.

Une seconde étude, avec un plan expérimental différent, a comparé l'effet de l'azithromycine chez 263 patients CF recevant soit la tobramycine, soit l'aztréonam. Dans le groupe aminoside, de la même façon, les patients ont présenté un VEF à 28 jours et 140 jours réduit sous tobramycine et azithromycine, alors qu'il était amélioré en l'absence du macrolide. L'association a généré également le besoin accru d'une antibiothérapie additionnelle, une altération de la qualité de vie, et des sécrétions plus denses en P. aeruginosa. Dans le second groupe traité par aztréonam, ces paramètres n'ont pas été affectés par la prise d'azithromycine, et ils étaient comparables à ceux des patients sous tobramycine seule. In vitro, le macrolide inhibe l'effet de l'aminoside mais pas celui de la bêta-lactamine dans 40% des souches.

L'Etat Rapporteur (NL) n'évoque pas de mécanisme d'action et demande à la firme de fournir les données disponibles sur le sujet (in vitro, expérimentales et cliniques).

Le PRAC n'a pas retenu cette interaction (absence de "signal" dans les bases de pharmacovigilance des firmes), remise en question de la validité des études analysées en post hoc - patients hétérogènes, modèles in vitro non comparables.

La cellule Interactions a pris l'avis d'équipes pluridisciplinaires spécialistes de la question. Ces publications sont connues, mais ne semblent pas avoir conduit à modifier la stratégie thérapeutique usuelle (tobramycine 1 mois sur deux, azithromycine au long cours), hors exacerbations. L'aztréonam n'est apparemment pas donné dans ce contexte. Un avis sera émis pour le GTIAM du 11 décembre, notamment sur l'intérêt d'alerter sur cette éventuelle interaction.

Dossier 2

Nom du dossier < nom>	Plaquénil® (hydroxychloroquine) / tamoxifène	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol. 2014;132:1453-1460.

Présentation du dossier

A l'occasion d'une DMI Plaquénil®, la cellule Interactions s'est penchée sur une publication rapportant, dans une étude rétrospective sur 2361 patients, une majoration du risque ophtalmologique de l'hydroxychloroquine (HCQ) lorsqu'elle est associée au tamoxifène (TMX). Dans cette étude, l'évaluation du risque s'est basée sur des méthodes d'investigations récentes de la rétinopathie, a priori plus sensibles qu'auparavant, ce qui aura pu augmenter le nombre de patients inclus, mais en limitant ceux-ci à des utilisations longues de l'hydroxychloroquine, au moins 5 ans, ce qui est plus restrictif pour l'inclusion. Les auteurs retrouvent une rétinopathie chez 177 patients (7,5%) en lien avec la dose et la durée du traitement par HCQ. En cas d'association au TMX, une rétinopathie est également observée chez 12/177 patientes atteintes (6,8%), contre 26/2184 (1,2%) indemnes (OR 4.59; 95% CI, 2.05-10.27).

Ces résultats laissent le groupe de travail circonspect. Il n'est pas précisé, dans la partie « méthodes », le mode d'identification des médicaments associés, ni la manière d'estimer la concomitance des traitements. Seuls le TMX, qui provoque aussi des rétinopathies de façon exceptionnelle, et l'anastrozole, non connu pour en induire, sont mentionnés. La recherche et l'analyse ont-elles porté sur d'autres médicaments associés et utilisés en chronique, qui pourraient entraîner des rétinopathies ? D'après les auteurs, la rétinopathie diagnostiquée est en lien avec l'HCQ et non le TMX. Or, ils concluent à une synergie de toxicité ophtalmologique, sans argumenter sur le mécanisme. Lequel pourrait être soit PK (augmentation éventuelle des concentrations de l'HCQ par le TMX), soit pharmacodynamique au sens large (mécanismes distincts de rétinopathie qui auraient les caractéristiques des complications de l'HCQ). L'OR est assez élevé, même si l'IC est large...

Si l'on suit le même raisonnement que pour les médicaments à l'origine de neuropathies, par exemple, le bon usage conduit à éviter, autant que possible, d'associer deux médicaments qui provoquent le même type d'EI, même si les mécanismes ne sont pas identiques, et a fortiori quand ils ne sont pas identifiés.

Décision du GTIAM

Au vu de l'insuffisance des données disponibles, le GTIAM ne retient pas cette interaction.

Question posée	Cette publication constitue-t-elle un signal justifiant de retenir une interaction ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Défavorable	

Dossier 3

Nom du dossier < nom>	Antiépileptiques et pilule contraceptive : focus sur felbamate et lamotrigine	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Holdich T et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32 (Suppl 1), 96.

Sidhu J et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *BJCP* 2006; 61:191–9.

O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*;2010;36:239-242).

Présentation du dossier

La cellule Grossesse a sollicité la cellule Interactions afin de mettre à jour les interactions des anticonvulsivants avec les contraceptifs hormonaux. Avec les inducteurs, il y a un risque d'inefficacité contraceptive, question primordiale dans la prise en charge de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer.

Les médicaments concernés sont la carbamazépine, l'esli- et l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la primidone, la phénytoïne et la fosphénytoïne, le rufinamide, le topiramate et le pérampanel. Deux médicaments font l'objet de la discussion : le felbamate et la lamotrigine.

Le GTIAM n°33 du 14/06/1999 n'a pas retenu l'IAM avec le felbamate, pour les motifs suivants (extrait):

« Une étude est proposée, felbamate / estroprogestatifs, avec une pilule contenant du gestodène et de l'éthinylestradiol à 30 µg. » Il s'agit uniquement d'une étude pharmacocinétique, menée sur deux cycles, l'un avec du placebo, l'autre avec du felbamate. Les variations des concentrations sous placebo sont non significatives ; avec le felbamate, l'aire sur la courbe du progestatif est diminuée de 42 % et celle de l'éthinylestradiol de 13 %.

Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions sur un risque de baisse d'efficacité de l'estroprogestatif, pour les raisons suivantes :

- les concentrations d'éthinylestradiol ne varient pas de façon significative (13%) et la survenue d'une ovulation est improbable ;
- pour pouvoir évoquer un effet sur l'efficacité de la contraception, il est recommandé d'effectuer ce type d'études avec un témoin positif (la rifampicine), l'ovulation étant objectivée par échographie. Cependant, sans même aller jusque-là, les concentrations de FSH et LH, mesurées dans cette étude, n'ont pas varié significativement.

De plus, les progestatifs utilisés dans les pilules sont très diversifiés, ce qui limite les recommandations, sur la base des résultats observés avec seulement le gestodène.

Enfin, le groupe de travail s'interroge sur la pertinence d'évoquer une contraception estroprogestative dans cette population jeune, et avec un contexte pathologique (Lennox-Gastaud) n'en permettant guère la prise en charge par la patiente... ».

L'étude en question, publiée en 1995, évoque des tests biologiques, à savoir la mesure de la progestérone plasmatique et de la LH urinaire. Il n'y a effectivement pas eu d'échographie ovarienne, mais une volontaire a présenté un saignement intermenstruel pendant le traitement par felbamate. La baisse de 42% des concentrations de gestodène est préoccupante. Il y a une vingtaine d'années, on s'intéressait davantage aux diminutions d'éthinylestradiol, mais aujourd'hui, ce sont les concentrations en progestatif qui apparaissent déterminantes. »

Pour rappel, l'interaction entre les contraceptifs hormonaux combinés et la lamotrigine est l'unique exemple d'interaction où l'on retrouve une diminution des concentrations de l'anticonvulsivant, suite à l'induction de l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) par l'éthinylestradiol. Des observations de déséquilibre du traitement anticomitial avec cette association, puis une étude clinique dédiée, ont permis de démontrer cette IAM. On ne retrouve pas d'effet notable de la lamotrigine sur les COC.

L'étude de Sidhu et al (BJCP 2006), avec un plan expérimental adapté, ne montre pas de modification de l'éthinylestradiol ou du lévonorgestrel 150 µg (une variation de l'exposition dans une fourchette de 20% revient à considérer la "bioéquivalence"). Néanmoins, cette étude fait état de quelques saignements (chez 32% des patientes). Les concentrations de FSH/LH augmentent d'un facteur 4,7/3,4 respectivement, sans retentissement sur les concentrations de progestérone, et donc a priori sans ovulation (pas d'échographie réalisée). Pour le GTIAM, cette étude avait été suffisante pour ne pas inclure d'IAM dans le Thesaurus.

Toutefois, il faut considérer le contexte très particulier de la grossesse dans l'épilepsie, ainsi que deux cas (rapportés oralement) de grossesses sous lamotrigine et contraception progestative, chez des patientes respectant scrupuleusement leur traitement. L'un de ces deux dossiers a été résumé à la cellule Interactions. La patiente de 25 ans est traitée par lamotrigine suite à deux épisodes de grand mal à quelques mois de distance, dans un contexte familial de comitialité, mais sans facteurs favorisants (alcool, toxiques, manque de sommeil...). Grâce au traitement, elle passe deux années sans crise et récupère son permis de conduire. Elle arrête d'elle-même son traitement, le reprend suite à un accident de voiture (perte de conscience... cette absence est sans doute une crise). Depuis cet événement, elle assure au médecin avoir toujours pris scrupuleusement le matin la lamotrigine, pour éviter toute crise (et la suspension de son permis), et ce, *simultanément* à sa pilule contraceptive. La grossesse n'est diagnostiquée qu'au 5^e mois, en raison des « règles » (hémorragie de privation).

En accord avec la cellule grossesse, et dans un premier temps, le libellé suivant a été retenu pour le RCP de la spécialité Lamictal® :

« Dans une étude conduite chez 16 femmes recevant une contraception estroprogestative, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a pas fait varier les concentrations d'éthinylestradiol. Il a été observé une diminution moyenne des concentrations de lévonorgestrel inférieure à 20%, soit dans les limites de la bioéquivalence, ainsi que des variations des taux sériques de FSH et de LH sans retentissement sur l'ovulation. Néanmoins, par prudence, on privilégiera une autre méthode contraceptive. »

Le GTIAM a reconsidéré l'interaction.

Une publication de 2010 précise les risques attendus selon le mode de contraception hormonale utilisée. L'article liste la majeure partie des interactions actuellement retenues dans le Thesaurus entre progestatifs et inducteurs, sans citer l'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine... à cause de leur effet inducteur modeste ? En ce qui concerne la lamotrigine, l'article rappelle l'importance de l'ordre d'initiation des traitements, comme le GTIAM 66 l'a préconisé dès 2004, ainsi que dans la première édition du Thesaurus en 2005.

Cet article soulève une question qui n'avait pas été soulevée au GTIAM de 1999 : une diminution de 20% des concentrations de gestodène, telle qu'elle est objectivée dans l'étude du BJCP, est certes « bioéquivalente » en termes d'AUC globale, mais elle ne l'est plus dans la zone du C_{through} . Ne devrait-on pas envisager un doublement de la posologie, comme les Pays-Bas le recommandent en cas de traitement par Cérazette® ? Ou au moins recommander une contraception en continu ? In fine, c'est le

même rationnel que le lévonorgestrel en contraception d'urgence, avec lequel il est recommandé de doubler la dose chez une femme traitée par inducteur enzymatique.

Afin de compléter les deux observations de grossesses survenues chez des patientes épileptiques sous Lamictal® et progestatifs seuls, une interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été effectuée. On retrouve 5 observations de grossesses survenues chez des patientes sous contraceptifs oraux combinés, avec des dossiers succincts mais sans facteurs confondants a priori. L'un des cas évoque une prescription concomitante de topiramate, mais le cas n'a pas été écarté, la dose de topiramate étant de 2x25 mg, inférieure au seuil de 200 mg retenu pour objectiver un effet inducteur.

Sur la base des variations cliniques et hormonales retrouvées dans l'étude de Sidhu, des 2 observations rapportées par un chef de service de neurologie, et des 5 observations de la BNPV, il est proposé de modifier l'actuel libellé de l'interaction.

Décision du GTIAM

L'actuel libellé des effets retrouvés entre la lamotrigine et les estroprogestatifs contraceptifs fera état, dans le Thesaurus, d'un effet bidirectionnel. Le niveau de contrainte et libellé de la conduite à tenir sont inchangés.

Question posée	Faut-il compléter le libellé des effets rapportés de l'actuelle interaction entre la lamotrigine et les estroprogestatifs contraceptifs?
-----------------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée Favorable.

Proposition d'action : Par GTIAM Échéance : prochain Thesaurus

Le libellé proposé (colonne des effets) est :

LAMOTRIGINE
+ ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS
Diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique, d'une part. Egalement, mais plus rare, risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Dossier 4

Nom du dossier < nom>	Tacrolimus / miconazole	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- Le Pelley M et al. Pharmacokinetic drug interaction between miconazole mucoadhesive tablet and tacrolimus: about 3 case-reports in transplant patients. *Thérapie* 2017
- Grönlund J et al. Miconazole Oral Gel Increases Exposure to Oral Oxycodone by Inhibition of CYP2D6 and CYP3A4 ; *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1063-67
- Hynninen VV et al. Oral voriconazole and miconazole oral gel produce comparable effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of etoricoxib. *Eur j Clin Pharmacol* 2009;65:89-95
- Ishiwata Y et al. Effects of Miconazole Oral Gel on Blood concentrations of tacrolimus and cyclosporine: a retrospective observational study. *Ther Drug Monit* 2016;38:717-21

Présentation du dossier

Les interactions CYP3A4-dépendantes du miconazole ont été récemment supprimées, faute de données métaboliques ou d'observations cliniques les justifiant. Quatre publications ont été versées au dossier de la firme commercialisant la spécialité Daktarin[®], qui conteste cette décision.

Un article récemment publié dans la revue *Thérapie* décrit trois observations semblant indiquer que le métabolisme du tacrolimus est entravé par le miconazole. Ces trois cas font l'objet ci-après d'une analyse approfondie. Ils ont été rapportés avec la spécialité Loramyc[®], comprimé muco-adhésif à action essentiellement locale donnant lieu à un passage systémique très faible, et qui est indiquée dans les candidoses oropharyngées.

Le premier cas est celui d'un patient de 38 ans ayant subi une transplantation hépatique sur hyperplasie nodulaire régénérative, et présentant une cirrhose avec encéphalopathie et insuffisance rénale modérée. Lorsque le miconazole est introduit, avec une posologie de tacrolimus de 5 mg, la clairance de la créatinine est de 55 ml/min. La dernière mesure des concentrations de tacrolimus, à 7,7 µg/L (objectif de fourchette : 6 à 8) entraîne une réduction de posologie de l'immunosuppresseur de 5 à 4 mg. L'état général, déjà précaire, se dégrade suite à l'infection d'une voie veineuse centrale, suivie d'un hémopéritoine conduisant à une splénectomie. La clairance de la créatinine diminue à 22 ml/min tandis que les concentrations de tacrolimus augmentent à 9,8 µg/L, ce qui entraîne une réduction de moitié de la dose, à 2 mg. Le dosage se normalise à 4,7 µg/L, mais une CRP élevée ne permet pas d'envisager un retour à la posologie antérieure. Trois jours plus tard, et malgré le maintien de la dose à 2 mg, les concentrations en tacrolimus doublent, imposant à nouveau une réduction de la dose à 1 mg. Le miconazole est stoppé le lendemain, après 13 jours de traitement. Le patient décède trois semaines plus tard (angiosarcome métastasé).

Cette observation indique un stade critique. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), une semaine après le début de l'association, est probablement une conséquence de l'hémopéritoine et peut difficilement résulter d'une augmentation des concentrations circulantes de tacrolimus. De fait, celles-ci, 48 heures après l'introduction du miconazole, se situent autour de 7,7 µg/L, dans la partie haute de la fourchette souhaitée de 6 à 8 µg/L. Ceci amène à réduire la dose de 20 % par prudence, mais n'apparaît pas résulter d'un processus d'inhibition enzymatique, même modéré. La concentration à 9,8 µg/L conséquence et non cause de l'IRA, entraîne l'arrêt puis la reprise du tacrolimus à la dose de 2 mg, ce qui normalise la concentration à 4,7 µg/L, laquelle double trois jours après, amenant à réduire encore la dose à 1 mg. Une baisse de 80% des doses de tacrolimus s'est donc produite sur une durée de 13 jours d'association, mais cette réduction importante des doses n'apparaît guère compatible, ne serait-ce que chronologiquement, avec un phénomène d'inhibition enzymatique, et résulte plutôt des comorbidités.

Dans le deuxième cas, l'introduction du miconazole s'accompagne, 4 jours plus tard, d'une concentration en tacrolimus de 16 µg/L. Il n'y a pas de valeur basale, mais les concentrations souhaitées se situent entre 7 et 10 µg/L. Entre-temps, des saignements ont motivé une augmentation de la dose de 4 à 9 mg. La concentration circulante à 16 µg/L amène à réduire légèrement la dose de tacrolimus, de 9 à 8 mg. Dans les deux jours qui suivent, les concentrations sont plus élevées, à 19 µg/L, justifiant l'arrêt puis la reprise à demi-dose, 4 mg. Malgré cela, 4 jours plus tard, les valeurs restent élevées, à 18,6 µg/L, amenant à

suspendre le traitement pendant 2 jours. Il se passe donc 5 jours avant que la diminution des doses de tacrolimus ne permette une normalisation des concentrations. On remarque que 4 mg est la dose de départ, avant que n'intervienne l'augmentation de la posologie à 9 mg objectivée par des saignements ayant nécessité des transfusions. Le cas clinique ne précise pas comment ont évolué ces saignements pendant la durée de l'association. S'ils ont été contrôlés rapidement, la patiente s'est donc retrouvée d'emblée en surdosage relatif en tacrolimus, indépendamment de l'association au miconazole.

Dans le troisième cas, le tacrolimus est à la concentration de 10,7 µg/L avec une dose de 5 mg pour une fourchette désirée de 10 à 15 µg/L, ce qui a justifié l'augmentation de la dose à 6 mg, la veille de l'introduction du miconazole. Il n'y a pas de mesure des concentrations de l'immunosuppresseur pendant les 8 jours que dure l'association. Un surdosage en tacrolimus, avec des taux de 19,7 µg/L, est retrouvé 11 jours après l'arrêt du miconazole. La dose est réduite à 4 mg, avec atteinte de l'objectif de concentrations désiré, à savoir 14,6 µg/L, 13 jours plus tard. Le posaconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a été donné pendant toute la durée de l'observation sans modification de posologie, à 600 mg/j. Cette observation n'est pas interprétable, par manque de mesures plasmatiques effectuées pendant la durée de l'association et les jours qui suivent. La demi-vie du miconazole est de 20 à 25 heures environ, ce qui signifie que, 5 jours plus tard, il n'y en a quasiment plus. A supposer qu'il y ait eu interaction, cela implique des niveaux en tacrolimus circulant pendant l'association qui seraient très largement supérieurs, environ dix fois, à la valeur retrouvée 5 jours après l'arrêt de l'association. En l'absence d'information, il n'est pas réaliste d'attribuer cette hausse de 19,7 µg/L à une éventuelle interaction. L'AMM de Loramyc® précise d'ailleurs que les concentrations de miconazole à partir du comprimé muco-adhésif sont indétectables, ce qui n'exclut pas un passage pendant l'association, mais rend l'hypothèse d'une interaction via le CYP3A4 hautement improbable.

Il existe une étude entre le miconazole et l'oxycodone. Les concentrations de ce morphinique CYP3A4/CYP2D6-dépendant augmentent d'un facteur allant jusqu'à 3,6 fois (460%) avec les inhibiteurs puissants (ritonavir, voriconazole). Avec ce type d'inhibiteurs, plusieurs observations ont été décrites. Comparativement, les variations de l'exposition en oxycodone avec le miconazole, de 63%, témoignent d'un effet modeste, s'agissant d'un morphinique, et qui se fait l'écho de l'absence de cas rapportés.

Une deuxième étude a comparé l'effet inhibiteur du miconazole et du voriconazole sur la pharmacocinétique de l'étoricoxib. Le choix de l'étoricoxib comme substrat destiné à mettre en évidence l'effet inhibiteur du miconazole sur le CYP3A4 apparaît surprenant, eu égard aux autres voies métaboliques mises en jeu. La comparaison apparaît encore moins pertinente qu'avec l'oxycodone.

Une troisième étude, rétrospective, menée sur 18 patients montre un doublement moyen des concentrations pré-dose de tacrolimus et de ciclosporine après introduction du miconazole sous forme gel. Les deux immunosuppresseurs sont essentiellement prescrits dans des indications autres que l'allogreffe (sauf chez 1 patient sous tacrolimus). Néanmoins, une étude rétrospective n'est pas appropriée pour évaluer un effet d'inhibition enzymatique. Le nombre de patients est faible (moins de 10 pour le tacrolimus et la ciclosporine). Surtout, les résultats ne font pas la distinction entre les deux immunosuppresseurs, dont les profils métaboliques, notamment en termes de transporteurs, ne sont pas superposables. Cette étude n'est pas jugée pertinente pour l'analyse.

Enfin, les ouvrages de référence ne citent pas le miconazole comme un inhibiteur du CYP3A4, même faible.

Décision du GTIAM

Le miconazole ne semble pas devoir être considéré comme un inhibiteur puissant ni même modéré du CYP3A4, à l'instar des autres azolés antifongiques.

Question posée

Faut-il considérer le miconazole comme un inhibiteur du CYP3A4 et lui réattribuer les IAM correspondant à cette propriété métabolique ?

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Défavorable	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance :

Dossier 5

Nom du dossier < nom>	Paclitaxel / amiodarone	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

Hammann F et al. Pharmacokinetic interaction between taxanes and amiodarone leading to severe toxicity. BJCP 2017;83:927-30.

Présentation du dossier

Le docétaxel et le paclitaxel sont des taxanes qui sont métabolisés par le CYP3A4. Mais seul le docétaxel fait l'objet d'une IAM avec les inhibiteurs du CYP3A4, car il n'y a que cette isoenzyme qui prend en charge son métabolisme. Tandis que pour le paclitaxel, le CYP2C8 peut prendre le relais en cas de blocage du CYP3A4.

Le cas rapporté par la pharmacovigilance suisse, et ayant justifié l'hospitalisation, évoque une majoration de la toxicité des deux taxanes, donnés l'un après l'autre, chez une patiente de 77 ans recevant de l'amiodarone pour des palpitations. Or l'antiarythmique est un inhibiteur de ces deux isoenzymes.

Le CRPV de Grenoble, en charge de l'enquête paclitaxel, a été interrogé sur les associations paclitaxel/ amiodarone. Les cas analysés au cours de cette enquête étaient issus uniquement des CRPV, et non des firmes, et ils ont été sélectionnés sur les événements recouvrant les décès, la mise en jeu du pronostic vital, les séquelles ou invalidité. Les autres cas graves n'ont donc pas été inclus.

Le 1^{er} cas est celui d'une patiente de 66 ans traitée pour un cancer du sein par trastuzumab et paclitaxel, qui présente une décompensation cardiaque. L'amiodarone est retenue en « concomitant ». Il existe un ATCD de cardiomyopathie ischémique et de traitement par anthracycline. Un effet dose-dépendant du paclitaxel n'apparaît guère plausible, eu égard à la pathologie cardiaque sous-jacente et à la cardiotoxicité de l'anthracycline.

Le 2^e cas est celui d'un patient de 81 ans traité pour un cancer pulmonaire par paclitaxel et carboplatine. Les effets rapportés sont diarrhée et vomissement, lors de la 3^{ème} cure. L'amiodarone (traitement au long cours) est retenue comme suspecte.

Le 3^e cas est celui d'un patient de 85 ans porteur de troubles du rythme et traité pour un cancer pulmonaire par paclitaxel et carboplatine. L'effet rapporté est une fibrose pulmonaire. L'amiodarone est un des traitements au long cours du patient. Deux épisodes d'agranulocytose sont décrits dans le narratif, mais non codés en « effet indésirable », et c'est 1 mois après que survient la fibrose pulmonaire. Le rôle de l'amiodarone pourrait se discuter sur une éventuelle interaction PK pour les agranulocytoses, mais aussi sur la toxicité pulmonaire propre du taxane.

Ces trois cas restent peu informatifs, mais dans le 3^e, une moins bonne tolérance du taxane pourrait résulter d'une IAM PK.

Décision du GTIAM

Le GTIAM propose de retenir une précaution d'emploi entre l'amiodarone et le paclitaxel, et par extrapolation, le docétaxel.

au	Faut-il retenir une interaction entre l'amiodarone et les deux taxanes, docétaxel et paclitaxel ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	9
	Nombre d'avis favorables	9
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	Favorable.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le libellé proposé est :	
	PACLITAXEL, DOCETAXEL + AMIODARONE Risque de majoration des effets indésirables du cytotoxique par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. <u>Précaution d'emploi</u> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du taxane.	

Dossier 6

Nom du dossier < nom>	Imbruvica® (ibrutinib)	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation du dossier

L'ibrutinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui provoque des fibrillations auriculaires (FA) dans environ 10% des cas. C'est aussi un substrat du CYP3A4 dont les concentrations augmentent de façon importante en cas d'inhibition de cette enzyme. Il fait d'ailleurs l'objet d'une association déconseillée avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4, type amiodarone, ce qui n'est pas le cas des autres ITK, la précaution d'emploi étant limitée aux inhibiteurs puissants.

Dans la mesure où il occasionne cet EI, la Direction Produits de cancérologie a sollicité la cellule Interactions afin de définir la prise en charge de la FA iatrogénique en cas de traitement par ibrutinib.

Décision du GTIAM

Les pathologies cancéreuses posent la question du choix de l'anticoagulant. Mais les caractéristiques métaboliques propres à l'ibrutinib ne justifient pas, selon le GTIAM, d'orienter le prescripteur vers un traitement plutôt qu'un autre, choix qui demeure celui du thérapeute.

Question posée	Faut-il proposer une CAT spécifique en cas de traitement d'une FA résultant d'un traitement par ibrutinib ?
-----------------------	---

Votes

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée Défavorable.

Dossier 7

Nom du dossier < nom>	Cas marquants
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Critères de passage	
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

1/ Quétiapine / citalopram

Un état confusionnel, une céphalée, un état de mal épileptique surviennent chez une patiente de 56 ans traitée par quétiapine, citalopram, prazépam et zolpidem pour troubles bipolaires. Le narratif comporte « état de mal confusio-gène ».

Des céphalées frontales brutales avec confusion et désorientation temporo-spatiale à la suite d'une séance d'aquabike surviennent alors que la dose de quétiapine est récemment passée de 400 à 600 mg. Aux urgences, la PA est à 170/100. Pas de déficit neurologique. PL normale. Trépidation épileptoïde discrète. Le scanner cérébral ne montre pas de TVP. L'hospitalisation est décidée devant la persistance des céphalées et de la confusion. Deuxième scanner : pas d'hémorragie ni de processus expansif, angioscanner : pas de TVP ni d'anomalie des troncs supra-aortiques.

L'IRM montre une lacune millimétrique en hypersignal au niveau de l'hippocampe gauche compatible avec une lacune ischémique. L'EEG montre un état de mal à expression confusionnelle à 9 décharges frontales critiques droites, résolutive au clonazépam. Un EEG de contrôle après l'initiation du lévétiracétam montre une activité lente non spécifique bitemporale à prédominance gauche. Il existe un discret foyer lent

triangulaire temporal antérieur droit. Absence d'élément paroxystique caractérisé et d'épisode critique organisé.

Il semble s'agir d'un AVC ischémique (étendue ? antériorité ?) avec une légère comitialité objectivée à l'EEG sans séquelles apparentes. Si l'AVC est ancien et est passé inaperçu, il a été révélé dans un contexte d'effort. La patiente prend du citalopram, qui abaisse le seuil épileptogène. La quétiapine est un neuroleptique qui n'est pas inclus dans cette classe, car ce n'est pas une phénothiazine ni une butyrophénone. Mais l'augmentation de dose récente de la quétiapine peut avoir été un élément déclencheur. Traitement auquel s'ajoutent deux BZD (dont une « like »), qui peuvent favoriser la confusion. Les durées de traitement et les doses des 4 psychotropes ne sont pas précisées, pas plus que la taille et le poids de la patiente.

Le CRPV évoque 2 cas de convulsions avec l'association dans la BNPV. Il existe 10 cas de convulsions avec la quétiapine seule, dont 3 états de mal, dans EudraVigilance/Vigilyze (PV EU).

La lecture de ce cas incite à reconsidérer les mentions légales de la quétiapine, en indiquant qu'elle peut abaisser le seuil épileptogène. Ce qui revient à l'ajouter à la liste des médicaments abaissant le seuil épileptogène.

2/ silodosine / ibrutinib

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance de l'Imbruvica® (ibrutinib), un cas d'interaction est rapporté avec la silodosine, un alpha-bloquant indiqué dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (PA20160749), avec suspicion d'interaction entre la silodosine et l'ibrutinib selon le notificateur. Dix à quinze jours après le début de la silodosine en association avec l'ibrutinib, apparition de céphalées, vertiges et sensation d'asphyxie. Arrêt de la silodosine (pas d'information sur la poursuite ou non de l'ibrutinib) et régression des symptômes.

D'après le RCP, la silodosine fait l'objet d'un métabolisme intensif par glucuronidation (UGT2B7), par l'intermédiaire de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase, et par oxydation, principalement par le CYP3A4. Le glucuronide, métabolite plasmatique principal de la silodosine, (KMD-3213G), est environ 4 fois plus actif que la silodosine. Des études in vitro ont montré que la silodosine est un substrat de la P-gp et que l'ibrutinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et du CYP3A4 intestinal. Au vu des données disponibles, le CRPV propose une revue des IAM ibrutinib/silodosine par le GTIAM.

Sursis à statuer dans l'attente de l'examen des éventuelles observations.

Dossier 8

Nom du dossier < nom >	Ancotil® (flucytosine)	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

- Albengres E et al. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1998;18:83-97
- Ashbee HR et al. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother 2014; 69:1162-76.
- Bennouna, JM et al. The role of UFT in metastatic colorectal cancer. Oncology 2009;76:301-10.
- Castagnola E et al. Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: an approach to a rational management protocol. Bone Marrow Transplant 1996;18: 97-106 Suppl 2,.
- Fisher, B. T. & T. E. Zaoutis (2008) Treatment of invasive candidiasis in immunocompromised pediatric patients. Paediatr Drugs, 10, 281-98.
- Francis, P. & T. J. Walsh (1992) Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. Clin Infect Dis, 15, 1003-18.
- Goodwin, M L & Drew RH (2008) Antifungal serum concentration monitoring: an update. J Antimicrob Chemother, 61, 17-25.
- Hiddemann W et al. Antifungal treatment by amphotericin B and 5-fluorocytosine delays the recovery of normal hematopoietic cells after intensive cytostatic therapy for acute myeloid leukemia. Cancer, 68, 9-14.
- Loyse A et al. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. J Antimicrob Chemother 2013;68:2435-44.
- McDonnell M. Fungal infections in the newborn. Semin Neonatol 1996;1:141-45.

Présentation du dossier

Dans le cadre d'une demande de modification de l'information pour la spécialité Ancotil® (flucytosine), il a été demandé à la firme de justifier :

- l'hématotoxicité accrue en association au ganciclovir ou au valganciclovir,
- la néphrotoxicité accrue en association à des agents néphrotoxiques avérés.
- question interne subsidiaire : le 5-FU, métabolite actif de la flucytosine, a des interactions avec l'acide folinique, l'interféron alpha, le métronidazole et l'ornidazole. Faut-il les extrapoler à la flucytosine ?

Pour répondre, un rapport d'expert sur les données bibliographiques a été soumis.

L'analyse du rapport pose les questions suivantes :

- le risque d'hématotoxicité ne se limite pas au ganciclovir ou au valganciclovir, mais concernerait de nombreux agents myélosuppresseurs.
- bien que l'insuffisance rénale soit un effet indésirable connu avec la flucytosine, les quelques arguments soumis par le laboratoire semblent insuffisants pour le considérer comme un néphrotoxique.

Décision du GTIAM

1/ Atteintes hématologiques

Sur la base des données soumises, le GTIAM émet un avis favorable à la retenue d'une interaction flucytosine avec ganciclovir/valganciclovir avec un niveau « à prendre en compte ».

L'IAM doit être étendue aux médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs (par ex : ciclosporine).

2/ Atteintes rénales

Le GTIAM émet un avis défavorable à la retenue d'une interaction entre flucytosine et médicaments néphrotoxiques. Les données soumises par le laboratoire se limitent à 2 publications (Hidemann 1991 et Francis et Walsh 1992). Cette dernière n'est pas informative. Celle de Hidemann souligne la myélotoxicité de la flucytosine quand elle est associée à l'amphotéricine B, sachant que l'amphotéricine B est un néphrotoxique avéré.

Ces données sont insuffisantes pour conclure à une néphrotoxicité propre de la flucytosine.

En revanche, l'association avec des médicaments néphrotoxiques nécessite une surveillance particulière comme cela est déjà indiqué dans la rubrique 4.4.

3/ Extrapolation des IAM du 5-FU à la flucytosine

Il n'y a pas de données cliniques suffisantes sur la conversion in vivo (en dehors de l'agent pathogène) de la flucytosine en 5-FU. Par conséquent, aucune proposition n'est retenue.

Question posée	Faut-il retenir une interaction entre la flucytosine et les médicaments susceptibles de majorer une hématotoxicité ?
-----------------------	--

Votes

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée	Favorable.
---	------------

Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
-------------------------------	-----------	-------------------------------

Le libellé proposé est :

FLUCYTOSINE

+ GANCICLOVIR, VALGANCICLOVIR

+ CYTOTOXIQUES

+ IMMUNOSUPPRESSEURS (CICLOSPORINE, TACROLIMUS, EVEROLIMUS, SIROLIMUS, TEMSIROLIMUS)

Risque de majoration de la toxicité hématologique.

A prendre en compte

Dossier 9

Nom du dossier < nom >	Autres
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Critères de passage

Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

1/ Lithium, tryptophane et médicaments sérotoninergiques

Dans le RCP de la spécialité Marsilid® (iproniazide), le lithium est cité comme « à risque de syndrome sérotoninergique » :

"Syndrome sérotoninergique: Certains surdosages ou certains médicaments (lithium) peuvent donner lieu à un syndrome sérotoninergique justifiant l'arrêt immédiat du traitement." alors qu'il n'est pas dans le thésaurus et qu'il n'est pas cité dans la rubrique Interactions. Ce libellé amène une autre question, à savoir la CI de l'iproniazide avec le chapeau "médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique" dans lequel le lithium est inclus mais pas cité.

Les syndromes sérotoninergiques sous lithium seul sont exceptionnels et bénins.

Pour cette raison, le lithium n'est pas mentionné dans le texte du chapeau, mais uniquement inclus dans la liste des médicaments qui le composent.

Les CI avec les IMAO irréversibles comme l'iproniazide sont nombreuses et dûment citées dans le Thesaurus. Elles découlent autant du mécanisme d'action par inhibition de la recapture de la 5HT que des observations cliniques existantes. C'est la nature du mécanisme d'action (agonisme versus inhibition de la recapture) qui a prélué à la citation, ou non, de certaines classes ou substances, et pas d'autres, dans le chapeau.

Aucune donnée ne permet de penser que le lithium, « neuromodulateur facilitant la transmission sérotoninergique », associé à l'iproniazide, provoque des tableaux graves comme ceux objectivés avec des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sélectifs ou non.

Le tryptophane, précurseur de la sérotonine, et absent de la liste des substances composant le chapeau, sera rajouté.

2/ Rifabutine/efavirenz

Une publication (Hsu O et al. Decreased plasma efavirenz concentrations in a patient receiving rifabutin". Am J Health Syst Pharm 2010;67:1611-14) évoque, non pas une diminution des concentrations de rifabutine par l'éfavirenz, mais l'inverse. Outre une quadrithérapie anti BK (la rifampicine a été remplacée par la rifabutine), il y a eu un switch de la clarithromycine vers l'azithromycine. Une dose standard de 600 mg/j d'éfavirenz, suivie d'une augmentation à 800 mg/j, n'ont pas permis de maintenir des concentrations thérapeutiques (0,58 µg/mL, N = 1-4). Seul l'arrêt de la rifabutine a permis de normaliser la charge virale 12 jours après l'arrêt du traitement.

L'éfavirenz est un inducteur a priori plus puissant que la rifabutine, mais cet antibiotique a déjà montré qu'il pouvait diminuer les concentrations de plusieurs médicaments, dont celles du voriconazole jusqu'à environ 80%. Il est proposé d'indiquer, dans le libellé de l'interaction existante, l'éventualité de cet effet inverse à celui actuellement précisé. « **Egalement, possibilité de diminution des concentrations d'éfavirenz par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifabutine.** »

3/ AINS et ISRS

La presse grand public s'est émue récemment d'une baisse d'efficacité des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, suite à un article paru dans le PNAS en 2011 (Jennifer L. Warner-Schmidt et al. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by anti-inflammatory drugs in mice and humans. PNAS 2011;108 :11297-98)

Cet article avait été discuté au GTIAM 97, avec l'argumentaire suivant :

« Il existe entre les AINS et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine une interaction au niveau « à prendre en compte », dont le libellé mentionne la majoration du risque hémorragique.

Une publication évoque l'hypothèse d'une baisse d'efficacité de l'antidépresseur sérotoninergique via un effet amenuisant des AINS sur la teneur en cytokines (TNF α , INF γ) du cortex frontal, paramètres essentiels dans la réussite du traitement, selon les auteurs.

Ceux-ci illustrent ces données expérimentales par une étude épidémiologique dont les résultats n'ont pas convaincu le GTIAM. La démonstration de l'effet reste très discutable sur ces seules bases, surtout quand on connaît l'hétérogénéité de la conduite d'un traitement par les AINS (de la prise sporadique au traitement quotidien à doses élevées, distinguo nullement précisé dans l'analyse rétrospective de l'étude). Ce dossier pourra être réexaminé dans l'attente d'un niveau de preuve plus convaincant. »

Avis 2017 après réexamen de l'étude, ainsi que de celle de Gallagher et al (Am J Psychiatry, 2012) :

La première étude suggère que des échecs de traitement pourraient être liés à une interaction, sans effectuer d'ajustement statistique sur des covariables de morbidité, ce qui est regrettable dans un champ thérapeutique comme la dépression. L'étude de Gallagher, postérieure d'un an, a au moins ce mérite, mais l'odds ratio est faible (1,55 ; IC95% : 1,21-2,00), l'effectif aussi (1528 patients), et surtout cet effet ne se retrouve pas avec les COX-2 et l'aspirine.

Les patients sous AINS ou antalgiques peuvent être sujets à des pathologies chroniques algiques qui les différencient des patients non douloureux, et ils répondent moins bien aux antidépresseurs, indépendamment des cytokines. Dans un tel contexte, la réponse peut difficilement s'affranchir d'études contrôlées randomisées.

Sachant que ce sujet a été vulgarisé, et les comptes rendus des groupes de travail étant publics, il n'est peut-être pas inutile de le rappeler.

4/ Interactions avec la dexaméthasone par voie oculaire

Une DMI portant sur un collyre de dexaméthasone, associé ou non à la tobramycine, rapporte des cas de syndrome de Cushing avec ce corticoïde associé au ritonavir, notamment dans deux publications avec la dexaméthasone oculaire.

Il est proposé d'ajouter les corticoïdes CYP3A4-dépendants (dexaméthasone, mais aussi triamcinolone, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) dans la survenue d'IAM **avec la forme collyre**.

Ces IAM auront le même libellé que celles des corticoïdes inhalés avec certains inhibiteurs puissants du CYP3A4 (mais pas tous).

5/ L'éliglustat et ses interactions

Cerdelga® est métabolisé surtout par le CYP2D6, mais aussi par le CYP3A4. Il est utilisé dans la maladie de Gaucher de type I, chez les patients métaboliseurs lents (PM), intermédiaires (IM) ou rapides (EM) du CYP2D6.

Les patients qui ont un génotype UM, comme ultra (rapide) métaboliseur, voire non connu, ne peuvent pas recevoir ce traitement, faute de données concernant le devenir du médicament chez eux.

L'incontournable « Thorough QT study » n'a pas montré d'allongement significatif du QT, mais une modélisation PBPK suggère qu'une C_{max} plus que décuplée (X 11) pourrait légèrement (?) allonger les intervalles PR, QRS et QTc.

Avec la paroxétine (inhibiteur puissant du CYP2D6), l'exposition de l'éliglustat augmente de 9 fois, et une réduction de moitié de la posologie est proposée.

Avec les inhibiteurs modérés du CYP2D6, on « recommande la prudence », car ils « devraient » faire monter l'AUC de 3 fois (suite à une modélisation PBPK ?). Ni les molécules concernées ni le type de conduite à tenir ne sont précisées.

Avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4), chez des patients EM ou IM, l'exposition augmente de 4 fois => prudence avec tous les inhibiteurs du CYP3A4, qu'ils soient puissants ou modérés (AUC attendue : X3).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont contre-indiqués chez les PM, chez qui on attend (PBPK ?) une AUC sextuplée. Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 sont déconseillés (triplement d'AUC attendu).

On notera donc qu'un putatif triplement d'AUC aboutit, selon les cas, à une attitude de prudence avec les inhibiteurs modérés du CYP2D6 chez les IM/EM, mais à une association déconseillée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les PM.

Une réduction de dose de moitié avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 qui donnerait un quadruplement d'exposition engendre aussi de la prudence tandis qu'un sextuplement provoque une CI.

Un tableau résume la situation, plus simple qu'à la seule lecture, ardue, de la rubrique 4.5 du RCP.

	Inhibiteurs puissants du CYP2D6	Inhibiteurs modérés du CYP2D6	Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Inhibiteurs modérés du CYP3A4
Métaboliseurs EM/IM	AUC x 9 => dose divisée par 2	AUC* X 4 => prudence	AUC X 4 => prudence	AUC* X 3 => prudence
Métaboliseurs PM	N/A	N/A	AUC* X 6 => CI	AUC* X 3 => AssDec

AUC* : estimée par modélisation

Il convient d'inclure l'unique CI retenue au niveau européen dans le Thesaurus, malgré un profil de tolérance de cette molécule rassurant. Ce dernier aurait justifié, au maximum un niveau de contrainte « déconseillé », en pratique une PE, à l'instar de celle retenue avec la paroxétine et consorts, au vu d'une AUC X 9.

6/ Clozapine et millepertuis

L'addition de millepertuis chez une patiente sous clozapine a provoqué une exacerbation des symptômes psychiatriques. La clozapine est métabolisée par le CYP1A2, sensible à l'induction. (Van Strater ACP et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:121-23)

Il y a deux IAM dans le Thesaurus entre la clozapine et des médicaments inducteurs : la rifampicine et la phénytoïne,

Il est proposé de retenir une IAM avec l'ensemble des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital...) au niveau précaution d'emploi, ainsi qu'une CI avec le millepertuis.

7/ Alimémazine

Une DMI pour cette phénothiazine antihistaminique et sédative engendre le débat suivant :

La firme veut introduire la mention suivante avec les anticholinestérasiques :

« *En raison des propriétés anticholinergiques de l'alimémazine, la prudence est également requise chez le sujet âgé en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), d'hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ou de traitement par anticholinestératique (risque d'état confusionnel).* »

La majeure partie de cette mise en garde constitue une périphrase du libellé de l'interaction existante avec les médicaments atropiniques. Quant au risque de survenue d'un état confusionnel, si on donne un atropinique chez un patient sous anticholinestérasique, cela ne va pas favoriser l'efficacité du traitement.

Le GTIAM propose de reconsidérer l'interaction.

Au stade déclaré de la maladie, la confusion n'est peut-être que la manifestation d'un moindre effet de l'anticholinestérasique, suite à l'antagonisme pharmacodynamique.

Mais cela repose la question de mentionner dans le Thesaurus certaines interactions tautologiques... pour des pharmaciens, mais pas pour les prescripteurs.

Le GTIAM est favorable à l'introduction de ces IAM « pharmacodynamiquement évidentes », et qui relèvent du bon usage, mais qu'il peut être utile de mentionner via les logiciels d'aide à la prescription.

Exemple :

médicaments atropiniques + anticholinestérasiques, bêta-bloquants non sélectifs et bêta-2 mimétiques.

Question posée	Faut-il retenir certaines IAM jusqu'alors non retenues	
	<ul style="list-style-type: none"> - faute de cas décrits - faute d'évaluation du dossier EU en temps réel - en raison d'un mécanisme pharmacodynamique antagoniste 	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9
Nombre d'avis favorables		9
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Favorable.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Les libellés proposés pour les IAM évoquées ci-dessus sont les suivants :	
	<p>CLOZAPINE + ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS (PHENYTOÏNE, FOSPHENYTOÏNE, CARBAMAZEPINE, PHENOBARBITAL, PRIMIDONE)</p> <p>- Avec phénytoïne et fosphénytoïne, phénobarbital et primidone : Risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique).</p> <p><u>Précaution d'emploi</u> Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur.</p> <p>- Avec la carbamazépine : Même libellé, auquel s'ajoute « De plus, risque de majoration des effets hématologiques graves. »</p> <p><u>Association DECONSEILLÉE</u> - Avec le millepertuis :</p> <p><u>CONTRE-INDICATION</u></p> <p>ELIGLUSTAT + INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4 Chez les patients ayant un génotype de métaboliseurs lents du CYP2D6, risque de majoration des effets indésirables de l'éliglustat.</p> <p><u>CONTRE-INDICATION</u></p> <p>MEDICAMENTS ATROPINIQUES + ANTICHOLINESTERASIQUES Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par blocage des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique.</p> <p>A prendre en compte</p> <p>BETA-BLOQUANTS NON SELECTIFS + BETA-2 MIMETIQUES Risque de moindre efficacité de chacun des deux médicaments par antagonisme pharmacodynamique.</p> <p>A prendre en compte</p>	