

Numéro unique de document : GT222015033

Date document : 20/01/2016

Direction : Evaluation

Pôle : Clinique AMM

Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

## GT 22 - IAM – N° 2015-04

Séance du lundi 21 septembre 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr Martine ALT-TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Eric BRANGER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Danièle DEBRUYNE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Aurore GOURAUD	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Pascale LAINE-CESSAC	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth MASSOU dit BOURDET	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Thierry VIAL	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de la séance

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Interactions de l'hydroxychloroquine	Pour discussion
2.2	Réévaluation de la contre-indication du linézolide (et, par extension, des IMAO-A réversibles), avec le dextrométhorphan et le tramadol	Pour discussion
2.3	Clarithromycine, VIH et induction enzymatique	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	DEPAKINE® (acide valproïque)	Pour discussion
3.2	STRESAM® (étifoxine)	Pour discussion
3.3	TEGRETOL® (carbamazépine)	Pour discussion
3.4	LEVOCARNIL® (L-Carnitine)	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## 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 qui ne l'empêche pas de participer aux débats sur le dossier concerné, ainsi qu'au vote.

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.

L'approbation du compte rendu du groupe de travail précédent (GT 22-2015-02) n'est pas effectuée lors de cette séance, puisqu'elle a été réalisée auparavant par accord écrit.

L'approbation du présent compte rendu a été effectuée pendant la séance du GT22-2016-01 du 18 janvier 2016.

Le groupe de travail a notamment réexaminé l'interaction lévocarnitine/AVK. Le vote a été exprimé par les 9 personnes présentes.

## Dossier 1

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

### Références documentaires

DJ Bro wn ing. Ph armacology o f ch lороquine a nd hyd roxychloroquine. Ch lороquine a nd hydroxychloroquine retinopathy. DOI 10.1007/978-1-4939-0597-3\_2. Springer Sc NY 2014

Sarzi-Puttini P et al. An o pen, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2005) 25, 15–22

Somer M et al . Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:549–54.

Malcangi et al. Hydroxychloroquine-induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2000;20:31-3  
<http://www.ehealthme.com/ds/hydroxychloroquine+sulfate/seizure+disorder>

Harvey CJ et al. Influence of rifampicin on hydroxychloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13: 536.

Ette EI et al. Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1987;27:813-6.

### Présentation de la problématique

L'hydroxychloroquine est un e amin o-4 qu inoléine, au x propriétés anti -inflammatoires, indiquée notamment dans certaines pathologies auto-immunes.

Actuellement la rubrique Interactions médicamenteuses est « sans objet ».

Une question qui remonte de l'extérieur de façon récurrente à la cellule Interactions est celle de la superposabilité de profil interactif de l'hydroxychloroquine, comparativement à celui de la chloroquine.

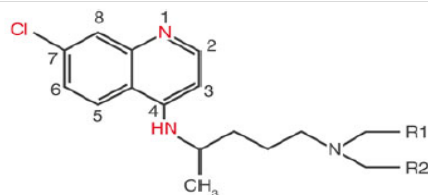
### Analyse des données

#### Métabolisme comparatif

Le métabolisme se fait par double déalkylation via le CYP3A4 et le CYP2C8 à hauteur de 80%, pour aboutir à la bis deséthyl chloroquine. Ce métabolite terminal est commun avec la chloroquine, mais les métabolites intermédiaires issus de la première désacétylation se distinguent l'un de l'autre par le radical impliqué et la présence ou non d'un groupement hydroxylé, qui suffisent à expliquer les interactions différentes.

Tous les métabolites, intermédiaire et terminal, sont retrouvés dans le sang et l'urine et sont, pour la chloroquine, équipotents au produit parent. En revanche, pour l'hydroxychloroquine, les métabolites auraient une activité supérieure au produit parent.

Les deux molécules diffèrent d'ailleurs en termes de toxicité, celle de la chloroquine s'exprimant sur un mode aigu, tandis que celle de l'hydroxychloroquine est une toxicité cumulative, au long cours.



Drug/Metabolite	R1	R2
Chloroquine	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Hydroxychloroquine	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CHOH
Desethylchloroquine	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
Desethylhydroxychloroquine	-H	-CH <sub>2</sub> CHOH
Bisdesethylchloroquine	-H	-H

### Etat des lieux comparatif en termes d'interactions médicamenteuses

Au-delà des interactions propres à la chloroquine, (ciclosporine, cimétidine, hormones thyroïdiennes, torsadogènes, épiléptogènes), les données suivantes ont été retrouvées sur l'hydroxychloroquine :

#### + Ciclosporine : une étude avec l'hydroxychloroquine

“In a randomised study in rheumatoid arthritis in patients receiving ciclosporin 3 mg/kg daily alone (n=36) or the same dose of ciclosporin with hydroxychloroquine 400 mg daily (n=35), there was no difference in incidence of renal impairment or in temporary or permanent reductions in ciclosporin dose between the groups. Neither was there any advantage to using the combination”.

Il ne s'agit pas d'une étude pharmacocinétique ni d'interaction, mais d'efficacité et de tolérance sur un nombre restreint de patients. Néanmoins, elle ne fait apparaître aucun signal. L'interaction n'est pas retenue.

#### + Cimétidine : rien avec l'hydroxychloroquine

“Cimetidine 400 mg daily for 4 days approximately halved the clearance of a single 600-mg dose of chloroquine base in 10 healthy subjects. The elimination half-life was also prolonged from 3.11 to 4.62 days. It was suggested that these effects occurred because cimetidine inhibits the metabolism of chloroquine by the liver. The clinical importance of this interaction is uncertain.

Compte tenu :

- de l'absence d'éléments en faveur d'un retentissement clinique de cette IAM PK,
  - de la prescription désormais marginale de la cimétidine,
- cette interaction n'est pas extrapolée à l'hydroxychloroquine.

#### + Hormones thyroïdiennes : rien avec l'hydroxychloroquine

Extrait du GTIAM 80 au cours duquel l'interaction avec la chloroquine a été retenue.

« Une observation publiée dans le BMJ rapporte le cas d'une femme de 52 ans exempte de toute pathologie, à l'exception de son hypothyroïdie, et stabilisée par son traitement (125 µg/j). Elle reçoit un traitement par chloroquine/proguanil (100 mg/200 mg) pendant 2 mois.

Quatre semaines après avoir démarré le traitement antimalarique, la TSH est à 44,8 mU/l (normale : 0,35-6,0). Le traitement antipaludéen est arrêté et les valeurs de TSH redeviennent normales dans la semaine qui suit.

Seize mois plus tard, un nouveau voyage est prévu, et la même prophylaxie est prescrite. Compte tenu de ce qui s'était produit l'année précédente, la TSH est vérifiée avant le départ (3,2), lorsque la patiente revient, deux semaines plus tard (26), et huit semaines après le début du traitement (55). A son retour, la concentration en T3 libre est de 2,7 pmol/l (normal : 2,6-5,9), la T4 libre est à 11 (normal 6-18) et la thyroglobuline est à 1,1 pg/l (inférieur à 25). La dose de thyroxine demeure inchangée. Quatre semaines après la fin de la prophylaxie, ses concentrations en TSH et en T3 libre étaient revenues à la normale (0,7 et 14,6 respectivement).

Cette observation est en faveur d'une interaction qui ferait intervenir un mécanisme d'induction enzymatique. Cela serait peut-être le fait de la chloroquine qui induirait le catabolisme des hormones thyroïdiennes. Dans ce cas précis, indépendamment de toute considération mécanistique, l'interaction convainc à la fois parce que le phénomène se reproduit à la réintroduction, et parce que les concentrations de TSH étaient normales avant la mise en route de la prophylaxie. La chronologie et le rechallenge positif étant présents, et bien que cette observation soit unique, un avis favorable est retenu ».

Cette interaction n'ayant été retenue qu'à partir d'un seul cas avec la chloroquine, et en l'absence d'éléments étayant le mécanisme, elle n'est pas retenue avec l'hydroxychloroquine.

#### + Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants : rien avec l'hydroxychloroquine

The modest pharmacokinetic interactions between chloroquine and magnesium trisilicate or kaolin are established, but their clinical importance does not seem to have been assessed. One way to minimise any interaction is to separate the doses of the antimalarials and magnesium trisilicate or kaolin as much as possible (at least 2 to 3 hours has been effective with similar adsorption interactions) to reduce admixture in the gut. There do not appear to be any clinical studies to see if other antacids behave similarly, but it might be prudent to separate the administration of any type of antacid.

Les médicaments, pour lesquels une étude dédiée avec les topiques gastro-intestinaux a montré une altération de la biodisponibilité, font l'objet d'une « classe » à part entière dans le TIAM. En outre, le RCP des topiques préconise leur prise à distance et tout autre médicament. En l'absence d'études spécifiques avec l'hydroxychloroquine, et a fortiori eu égard à l'impact apparemment modeste de l'IAM avec la chloroquine, la chloroquine n'est pas rajoutée à la liste.

#### + Métoprolol : une étude avec l'hydroxychloroquine

In a study in 7 healthy subjects, hydroxychloroquine 400 mg daily for 8 days increased the AUC and peak plasma levels of a single 100-mg dose of metoprolol by 65% and 72%, respectively.

Le métoprolol est un bêta-bloquant qui possède la double caractéristique d'être un substrat du CYP2D6 et d'avoir l'indication « insuffisance cardiaque ». La nécessité de ne pas exposer le patient à des hausses de concentrations intempestives, dans cette indication où la titration est impérative, est à l'origine des précautions d'emploi avec les médicaments susceptibles d'inhiber le métabolisme du métoprolol.

Il est proposé de retenir une interaction au niveau précaution d'emploi avec l'hydroxychloroquine.

Dans cette logique, l'association du métoprolol avec la cimétidine a été rediscutée. Une contre-indication avait été retenue au GTIAM 45, eu égard à une augmentation de 30% des concentrations du bêta-bloquant. Ce niveau de contrainte est jugé excessif, avec le recul que l'on a avec les bêta-bloquants dans cette indication, d'une part, et au regard de l'inhibition du CYP2D6 par la cimétidine, d'autre part. Accessoirement, quoique ne pesant pas dans la décision, le métoprolol est très peu utilisé dans l'insuffisance cardiaque et la cimétidine n'est quasiment plus donnée. La CI est donc rétrogradée à une précaution d'emploi, avec le même libellé et une conduite à tenir simple.

#### + Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : rien avec l'hydroxychloroquine

Au GTIAM 105 (22 20143), l'évaluation des données relatives au risque d'allongement du QT et/ou de torsades de pointes par la chloroquine a abouti à un avis favorable pour l'ajout d'icelle à la liste des médicaments susceptibles de donner des TdP.

Sur le site « Crediblemeds », la chloroquine figure, comme il se doit, dans le groupe des authentiques torsadogènes. Quant à l'hydroxychloroquine, elle est classée dans le groupe 3, celui des substances à risque « conditionnel », après le groupe 1 « TdP documentées » et le groupe 2 « TdP possibles ». Il serait intéressant de connaître les raisons qui ont conduit à inclure l'hydroxychloroquine dans ce groupe. Car, hormis une parenté structurale avec la chloroquine, il n'a pas été retrouvé de données cliniques ou électrophysiologiques publiées qui évoque un risque torsadogène.

Un examen approfondi d'une quinzaine d'observations a été fait dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, en ciblant la recherche sur tachycardie, ventriculaire ou non, arrêt cardiaque ou cardiorespiratoire, fibrillation ventriculaire, torsade de pointes, syndrome d'Adam-Stokes, choc cardiogénique. Quelques observations sont troublantes, même si elles s'accompagnent le plus souvent de facteurs favorisants (surdosage, médicaments torsadogènes, hypokaliémie, maladies de système à l'origine d'un QT augmenté).

Il est décidé de reconduire l'examen de ces observations à la prochaine séance du groupe de travail.

#### + Rifampicine : un cas publié

Un cas de perte d'efficacité de l'hydroxychloroquine consécutif à l'administration de rifampicine est retrouvé dans la littérature. Il s'agit d'un patient de 37 ans atteint d'un LED traité par hydroxychloroquine qui, 1 à 2 semaines après l'introduction de la rifampicine, a refait une poussée, laquelle a été résolue en augmentant la dose d'hydroxychloroquine de 200 mg/jour à 400 mg/jour.

Cette interaction n'est pas surprenante au plan métabolique, et le GTIAM est favorable à une précaution d'emploi.

#### + Médicaments abaissant le seuil épileptogène : un cas isolé avec l'hydroxychloroquine

La chloroquine fait partie des médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène. La recherche bibliographique ne retrouve rien, hormis un cas publié en 2000 d'une patiente de 17 ans avec un lupus érythémateux disséminé et de s antécédents d'épilepsie partielle, ayant fait un grand mal deux semaines après l'adjonction de l'hydroxychloroquine à 200 mg/j. Pas de crises tonico-cloniques auparavant. Déclenchement positif. L'observation est en faveur d'un effet déclenchant de l'hydroxychloroquine, malgré un terrain plus propice que dans la population générale.

Un site américain d'auto-évaluation des effets indésirables mentionne ceci : On Sep, 21, 2015: 7,668 people reported to have side effects when taking Hydroxychloroquine sulfate. Among them, 1 people (0.01%) has Seizure Disorder.

Il n'apparaît pas qu'il faille inclure l'hydroxychloroquine dans cette liste de médicaments.

#### Décision

Le GTIAM prend acte de la non superposabilité des profils interactifs de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à un distinguo entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	10	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	FAVORABLE	

Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus
	<p>Les deux molécules seront présentées de façon distincte dans le Thesaurus, avec leurs interactions respectives. Libellés des deux interactions retenues avec l'hydroxychloroquine :</p> <p><b>HYDROXYCHLOROQUINE + METOPROLOL</b> <i>Avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol par diminution de son métabolisme hépatique par l'hydroxychloroquine.</i></p> <p><b>PRECAUTION D'EMPLOI</b> <i>Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'hydroxychloroquine.</i></p> <p><b>HYDROXYCHLOROQUINE + RIFAMPICINE</b> <i>Risque de diminution de l'effet thérapeutique. de l'hydroxychloroquine, par augmentation de son métabolisme par la rifampicine.</i></p> <p><b>PRECAUTION D'EMPLOI</b> <i>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'hydroxychloroquine pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.</i></p> <p>La contre-indication du métoprolol avec la cimétidine est rétrogradée à une précaution d'emploi, avec le même libellé, et une conduite à tenir concise.</p>	

## Dossier 2

Nom du dossier < nom >	Réévaluation de la CI du linézolide (et, par extension, des IMAO-A réversibles) avec le dextrométhorphan et le tramadol	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
	<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance de terrain sur les pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Abadie D. et al. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol* 2015;5:382-8.

de Larquier A, Vial T, Bréjoux G, Descotes J. Syndrome sérotoninergique lors de l'association tramadol et iproniazide. *Thérapie* (1999) 54, 767–8.

Calvisi V, Anseu M. Confusion mentale liée à l'administration de tramadol chez une patiente sous IMAO. *Rev Med Liege* (1999) 54, 912–3.

Hernandez AF, Montero MN, Pla A, Villanueva E. Fatal moclobemide overdose or death caused by serotonin syndrome? *J Forensic Sci* (1995) 40, 128–30.

Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol* (2001) 41, 563–72.

Taylor JJ et al. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis*, 2006;

Butterfield JM et al. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data *J Antimicrob Chemother* 2012;67:494-502.

### Présentation de la problématique

Le tramadol est un morphinique antalgique de palier II, un des trois morphiniques encore disponibles de ce palier avec la codéine et la dihydrocodéine, depuis le retrait du dextropropoxyphène. Il a en outre des propriétés sérotoninergiques marquées.

Le dextrométhorphan est un antitussif « morphine-like » qui, après évaluation, n'a pas été inclus dans la liste des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (GTIAM 101).

Tous les médicaments ayant un potentiel sérotoninergique sont à l'origine de syndromes du même nom, mais ceux-ci se sont montrés sévères en cas d'association avec des IMAO irréversibles.

Récemment, le CTPV du 1 0.01.2012 s'interrogeait sur la pertinence de conserver une CI entre le linézolide et le tramadol, alors que les alternatives parmi les antalgiques sont de moins en moins nombreuses.

### Les données existantes

L'association du dextrométhorphan avec le linézolide n'apparaît pas problématique.

« In a study in 14 healthy subjects, two 20-mg doses of dextromethorphan given 4 hours apart, before and during the use of linezolid 600 mg every 12 hours, had no effect on linezolid pharmacokinetics. The AUC and maximum level of the dextromethorphan metabolite, dextrorphan, was decreased by 30 %, but this was not considered sufficient to warrant any dosing alterations. There was no evidence of serotonin syndrome, as measured by changes in body temperature, alertness and mental performance.»

Le dextrométhorphan n'est d'ailleurs pas cité dans la publication de Abadie et al, du CRPV de Toulouse, qui recense les syndromes sérotoninergiques de la Base Nationale de Pharmacovigilance. Lesquels sont plus souvent rapportés avec le tramadol et d'autres antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine, paroxétine, venlafaxine, pour citer les plus prescrits), en général à doses élevées voire en surdosage, mais pas forcément en association, tant s'en faut.

Cette publication, qui fait le point sur les syndromes sérotoninergiques recensés dans la BNPV, a conforté les interactions relatives au syndrome sérotoninergique présentes dans le Thesaurus, à savoir le caractère nettement moins dramatique de ce syndrome depuis que les IMAO irréversibles (en France, l'iproniazide) ne sont quasiment plus utilisés.

Les infectiologues et réanimateurs interrogés ont souligné l'utilisation presque exclusivement hospitalière du linézolide. Les tuberculoses multirésistantes sont exceptionnelles (< 100 en France), et traitées majoritairement en institution. Idem pour les autres indications (infections osseuses à staphylocoques MDR). A noter toutefois la possibilité d'un usage sur de longues périodes du linézolide (infections à pyocyanique dans la mucoviscidose). Un assouplissement du niveau de contrainte ne semble pas problématique, compte tenu de l'absence de signal sévère à ce jour avec les antalgiques sérotoninergiques, et la possibilité d'exercer une surveillance du patient.

Le niveau de contrainte de l'actuelle interaction n'est donc pas en harmonie avec ces données et la pratique en unités de soins intensifs.

Sur la base de ces éléments, il est proposé de dégrader la contre-indication, présente dans le Thesaurus, entre les IMAO-A réversibles et le tramadol ou le dextrométhorphan, en association déconseillée, comme cela a été fait avec les antidépresseurs ISRS et mixtes.

En revanche, pour le bupropion, à l'activité amphétamine-like faible mais réelle, le maintien d'une CI avec le linézolide est justifié, d'autant plus qu'il existe un cas publié d'instabilité hypertensive peropératoire chez un patient recevant l'association.

### Décision

La contre-indication entre les IMAO-A réversibles et le tramadol ou le dextrométhorphan devient une association déconseillée.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable à l'assouplissement de la contre-indication en association déconseillée entre les IMAO-A réversibles et le tramadol ou le dextrométhorphan ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	10	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	FAVORABLE	
<b>Proposition d'action</b>	<b>Par</b> GTIAM	<b>Échéance</b> MAJ Thesaurus
	La contre-indication est rétrogradée en association déconseillée.	

### Dossier 3

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	<b>Clarithromycine, HIV et induction enzymatique</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur les pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

#### Références documentaires

Yamamoto F et al. *Jpn J Antibiot* (2004) 57, 124–33.  
 Taki H et al. *Kekkaku* (2007) 82, 641–6.  
 Wallace RJ et al. *J Infect Dis* (1995) 171, 747–50.  
 Jorgensen JH et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1524-6  
 Martin SJ et al. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 581-7  
 Meyer JM et al *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1607-8  
 Cerdebrant G et al *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 1025-  
 Cohen Y et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2104-7

**Présentation de la problématique** Les inhibiteurs de protéases diminuent drastiquement la formation du métabolite actif de la clarithromycine (> 90%).

La présence du produit parent (qui augmente de 50 à 75% selon l'IP boosté) suffit-elle à assurer l'efficacité ?

Peut-on parler de fraction active ? Si oui, le 14-OH est-il équivalent, plus actif ou moins actif que la clarithromycine ?

En d'autres termes, existe-t-il des cas où la présence du métabolite 14-OH est nécessaire à l'activité anti-infectieuse ?

#### Données bactériologiques et cliniques

Chez le patient HIV, les indications de la clarithromycine concernent essentiellement *Helicobacter pylori* et *Mycobacterium avium*. Le succès du traitement de l'ulcère ne représente pas, bien sûr, le même enjeu.

1) Les concentrations du 14-OH dans le sérum représentent environ 20% des concentrations du produit parent. "Mean serum levels of clarithromycin given as a single agent were 5.4 +/- 2.1 µg/mL. These decreased to 0.7 +/- 0.6 µg/mL in patients receiving rifampin and 2.0 +/- 1.5 µg/mL in those receiving rifabutin. Mean serum levels of 14-OH clarithromycin were similar in the 3 groups (1.8-1.9 µg/mL).

2) L'activité propre du 14-OH est à peu près identique à celle du produit parent, avec quelques variations en fonction des espèces. Sur *Haemophilus influenzae*, la 14-OH est un peu plus active, à l'inverse de *S. pneumoniae*. Lorsqu'on associe clarithromycine et 14-OH clarithromycine, il y a le plus souvent synergie, au moins addition.

3) Pour *Helicobacter pylori*, les CMI 90 de la clarithromycine et de son métabolite 14-OH sont respectivement de 0,06 mg/L et 0,03 mg/L et leur association est additive.

4) Pour *Mycobacterium avium*, la clarithromycine a une activité *in vitro* (CMI90: 4 mg/L). Il n'existe pas de données comparant le produit parent et son métabolite en termes de CMI, mais uniquement un modèle *in vitro* sur macrophages humains, qui montre que la clarithromycine et la 14-OH clarithromycine ont une action bactériostatique à peu près identique. L'association des deux ne montre pas une efficacité supérieure à la clarithromycine seule. En cas d'inhibition enzymatique par l'inhibiteur de protéases, rien ne prouve que la diminution du métabolite 14-OH ait un impact significatif sur l'efficacité du traitement, surtout si la concentration en produit parent n'est pas altérée.

5/ L'association de clarithromycine à la rifampicine (et aux autres inducteurs puissants) pourrait poser problème chez les patients HIV, en diminuant fortement la concentration du produit parent :

"To clarify the effect of rifampicin on the clarithromycin metabolism, we measured the plasma concentration of clarithromycin and 14-hydroxyclearithromycin (M-5), in 9 patients suffering from MAC infection before and after the addition of rifampicin. After the addition of rifampicin, the mean plasma concentration of clarithromycin significantly decreased, while that of M-5 did not. In addition, the amount of clarithromycin + M-5 concentrations also significantly decreased. As M-5 is less effective against MAC infection than clarithromycin, more attention should thus be paid to the plasma clarithromycin concentration in patients administered clarithromycin and rifampicin concomitantly.

Patients with lung disease due to MAC were given clarithromycin 500 mg twice daily. When rifampicin 600 mg daily was added, the mean serum levels of clarithromycin fell by almost 90%. Similar results are reported in two further studies.



#### Synthèse des données

- Il y a une "fraction active C + 14-OH", le métabolite n'étant pas formellement nécessaire pour assurer l'efficacité.
  - Avec les inhibiteurs de protéases, l'augmentation des concentrations de clarithromycine, associée la très grande diminution du 14-OH, s'apparente à un bénéfice, si l'on se base sur leurs CMI respectives.
  - Les inducteurs provoquent une baisse importante des concentrations de produit parent.
  - L'absence d'impact des inducteurs sur les concentrations de 14-OH est surprenante, même si les concentrations du métabolite sont de 20 à 30% inférieures à celles du produit parent.
- Il y a donc un risque de baisse d'effet du macrolide chez les patients porteurs de *Mycobacterium avium*.

#### Décision

Il faut alerter sur l'association rifampicine et clarithromycine, avec risque de baisse d'effet du macrolide, notamment chez le patient HIV.

A noter que le Thesaurus mentionne déjà l'interaction (bidirectionnelle) entre la clarithromycine et la rifabutine.

<b>Question posée</b>	Faut-il retenir une interaction entre la clarithromycine et la rifampicine, eu égard aux conséquences de l'induction enzymatique sur son métabolisme ?
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Votes</b>	10
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

**Avis relatif à la question posée** FAVORABLE.

<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> GTIAM <b>Échéance</b> MAJ Thesaurus
	L'interaction entre la clarithromycine et la rifampicine est retenue au niveau précaution d'emploi, en soulignant le risque chez le patient HIV.

#### CLARITHOMYCINE

#### + RIFAMPICINE

*Diminution des concentrations plasmatiques et risque de baisse de l'efficacité de la clarithromycine, notamment chez le patient HIV, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.*

#### PRECAUTION D'EMPLOI

*Surveillance clinique et biologique régulière.*

### Dossier 4

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	<b>Dépakine® (valproate de sodium)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

#### Références documentaires

Besser R, Krämer G. Verdacht auf anfallfördernde Wirkung von Mefloquin (Lariam®). *Nervenarzt* 1991;62:760-1.

Wagner ML et al. Felbamate serum concentrations: effect of valproate, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital. *Epilepsia* 1990;31:642.

Banfield CR et al. The effect of age on the apparent clearance of felbamate: a retrospective analysis using nonlinear mixed-effects modeling. *Ther Drug Monit* 1996;18:19-29.

Kelley MT et al. Population pharmacokinetics of felbamate in children. *Ther Drug Monit* 1997;19:29-36.

Sheehan NL et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2006;40:147-50.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takahashi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23409971Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takahashi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23409971Y)

amamoto Y et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:983-9

## Présentation de la problématique

La firme souhaite modifier l'actuelle rubrique Interactions de l'AMM. Les ajouts demandés sont en **gras italiques**.

### + Méfloquine

**Chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.**

Analyse

La question de préciser « chez les patients épileptiques » pourrait effectivement se discuter si l'IAM était pertinente.

Toutefois, cette interaction a été retenue il y a plus de 25 ans, à partir d'un cas isolé rapporté en 1991 dans une revue allemande : Convulsions chez une femme de 20 ans traitée depuis 7 ans, avec apparition d'un grand mal à la deuxième injection de méfloquine. On se demande sur quels éléments repose l'analyse des considérations PK du libellé, à savoir que le métabolisme de l'acide valproïque serait accéléré... ?

La méfloquine est un agent proconvulsivant connu, présente à ce titre dans la classe thérapeutique « médicaments abaissant le seuil épileptogène ». Les patients épileptiques sont par définition plus à risque que la population générale.

Décision : cette interaction disparaît du Thesaurus.

### + Cholestyramine

**Diminution des concentrations plasmatiques du valproate.**

Analyse

Dans le RCP de la cholestyramine, il est spécifié que la résine doit se prendre à distance de tous les médicaments. Il n'est donc pas nécessaire d'inclure une IAM spécifique au valproate, alors qu'elle est valable pour n'importe quel médicament.

Décision : avis défavorable

### + Felbamate

Augmentation des concentrations sériques de l'acide valproïque **par diminution de 22 % à 50 % de sa clairance**, avec risque de surdosage. Surveillance clinique, contrôle biologique et adaptation éventuelle de la posologie du valproate pendant le traitement par le felbamate et après son arrêt. **De plus, l'acide valproïque peut diminuer jusqu'à 16% la clairance moyenne du felbamate.**

Analyse

D'une part, s'agissant du valproate, ce n'est pas l'usage de préciser l'amplitude des variations pharmacocinétiques dans les libellés du Thesaurus – sauf adaptation posologique précise en regard. D'autre part, s'agissant du felbamate, trois publications font effectivement état de variations très modestes de ses concentrations en association au valproate, variations qui ne justifient pas l'inclusion du libellé demandé.

Décision : avis défavorable

### + Inhibiteurs de protéases

**Diminution des concentrations plasmatiques du valproate par les inhibiteurs de protéases tels que lopinavir, ritonavir.**

Analyse : un seul cas a été rapporté à ce jour, en 2006, dans une revue de niveau moyen.

Décision : avis défavorable

### + Olanzapine

**Possible diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine.**

Analyse

Le problème de cette interaction ne réside pas tant dans la baisse des taux d'olanzapine (ce n'est pas là-dessus qu'elle se fait l'ajustement posologique) que sur l'apparente majoration de l'hépatotoxicité.

D'après les résultats d'une étude menée chez 52 jeunes patients recevant soit l'olanzapine seule, soit le valproate seul, soit les deux, il y a eu une élévation isolée des enzymes hépatiques chez tous les patients recevant l'association, et qui a persisté chez 42% d'entre eux, contre 52% et 26% chez ceux qui recevaient valproate et olanzapine seuls. Chez 4 patients, les concentrations d'olanzapine ont diminué entre 32 et 79%.

Une recherche dans la BNP V a été effectuée, avec l'extraction de 14 cas pouvant évoquer une hépatotoxicité. L'analyse de ces observations n'a pas mis en évidence d'imputabilité de l'association.

- 5 cas avec facteurs confondants : hépatite C sous-jacente, rhabdomyolyse dans un contexte de syndrome malin des neuroleptiques, antécédent d'alcoolisme et de toxicomanie, syndrome métabolique induit par olanzapine avec prise de poids de 30 kg, stéatose hépatique)

- 3 cas mettant en cause le valproate (ATCD d'hépatite modérée en 2003 sous Dépakine®, 2 avec chronologie en faveur du valproate dont 1 où les PAL continuent d'augmenter malgré l'arrêt de l'olanzapine et la poursuite du valproate)

- 3 cas avec perturbations biologiques simples (3 avec GGT, 1 avec ASAT)

- 1 cas insuffisamment documenté

- 1 cas chronologiquement incompatible

- 1 cas d'atteinte hépatique possiblement médicamenteuse (bilan étiquette assez fourni). Chronologiquement olanzapine et valproate ont été administrés sur la même période. Mais il n'y a pas d'argument pour soulever

l'hypothèse d'une IAM.

Au total, aucune de ces observations n'emportent la conviction d'une éventuelle IAM entre olanzapine et valproate favorisant leur hépatotoxicité respective.

Dans ces conditions, il n'apparaît pas nécessaire de mentionner une interaction entre le valproate et l'olanzapine.

Décision : avis défavorable

#### **+ Topiramate, acétazolamide, zonisamide**

Majoration du risque d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées à l'acide valproïque, lorsque celui-ci est associé au topiramate (**à l'acétazolamide, au zonisamide**).

Analyse

Elle s'est basée sur une étude japonaise récente (2013), non fournie au dossier, et analysée par la cellule Interactions. Cette étude est remarquable tant par l'effectif que par la méthodologie statistique produite.

2944 enfants épileptiques âgés de 4 à 15 ans, ont été répartis en trois groupes.

- groupe I : pas (encore) de traitement (n = 445),
- groupe II : anticonvulsivant autre que l'acide valproïque (n = 673),
- groupe III : acide valproïque - VPA (n = 1826).

On retrouve des notions connues, à savoir que le jeune âge [tranche 0-3 ans], le sexe féminin, la forme de l'épilepsie constituent des facteurs de risque connus.

Dans le groupe II, l'étude montre que l'utilisation de topiramate ou de zonisamide augmente significativement le risque d'hyperammoniémie (OR = 3,9 et 3,5, respectivement), c'est-à-dire *indépendamment de la prise de valproate*. Le mécanisme pourrait être lié à une perturbation en bicarbonate avec acidose métabolique et hyperammoniémie. Un mécanisme comparable, finalement, à celui que nous avons évoqué pour l'interaction récemment retenue entre l'aspirine et l'acétazolamide. Mais seulement 5 patients du groupe II ont reçu acétazolamide, ce qui ne permet pas de conclure au plan statistique.

Dans le groupe III (valproate), la fréquence de l'hyperammoniémie est très supérieure à celle retrouvée dans le groupe II (31,7 vs 7,7%), avec un effet-dose du VPA lui aussi connu, et une valeur basale de 1,6% dans le groupe I. L'association à l'acétazolamide augmente de façon très importante (OR = 6.6 pour des ammoniémies > 100 µmol/L, OR = 2,5 pour des ammoniémies > 150 µmol/L), le risque relatif et justifie de retenir une interaction. Il n'y a pas d'information avec l'acétazolamide dans le groupe II.

L'association au topiramate augmente aussi le risque relatif de survenue d'une hyperammoniémie, ce qui n'est pas surprenant, puisque c'est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. L'interaction est d'ailleurs présente dans le Thesaurus. Mais, chose importante, cette potentialisation est moindre que celle observée dans le groupe II, et elle baisse avec l'augmentation de l'ammoniémie. Tout se passe comme si l'effet propre du VPA, effet de plus en plus marqué avec la dose, diluait celui du topiramate ou du zonisamide – qui est bien réel.

Il faut donc reformuler le libellé de l'actuelle interaction topiramate/VPA, qui met l'accent sur la quasi seule responsabilité de l'acide valproïque, alors que celle du topiramate se manifeste indépendamment du VPA, et de façon plus marquée.

Enfin, cette potentialisation de l'hyperammoniémie se retrouve aussi lorsque le VPA est associé à certains anticonvulsivants inducteurs. L'effet est marqué avec la phénytoïne, presque indépendamment de l'ammoniémie (OR de 4,7 à 5,4); moindre avec le phénobarbital (OR de 2,3), non retrouvé avec la carbamazépine. Le mécanisme pourrait être une accélération de la formation de certains métabolites du VPA qui réduisent la carnitine circulante, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial à l'origine d'une hyperammoniémie.

#### Synthèse des données

Il apparaît que le rôle des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) est déterminant dans la potentialisation de l'hyperammoniémie, elle-même très marquée avec le valproate seul. Cet effet des IAC s'exerce indépendamment de celui du valproate. On est bien dans la potentialisation des effets.

Décision:

- 1 - l'interaction avec l'acide valproïque et l'acétazolamide ou le zonisamide est retenue, en évoquant une majoration de l'hyperammoniémie en association au valproate,
- 2 – le libellé de l'actuelle interaction entre le topiramate et le valproate est modifié, en n'insistant plus sur l'imputabilité de ce dernier,
- 3 - les actuels libellés entre le phénobarbital et la phénytoïne sont réactualisés, en évoquant le risque de majoration de l'hyperammoniémie.

Dans tous les cas, on reste au niveau précaution d'emploi.

Enfin, une actualisation des RCP des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, à commencer par l'acétazolamide et le zonisamide, apparaît nécessaire. Dans le RCP de Zonegran®, il n'est pas fait mention de cet effet, et l'appartenance pharmacologique s'exprimerait « in vitro ». Dans le RCP de Di amox®, l'effet est ainsi libellé : « Perturbation du métabolisme de l'ammoniaque chez le cirrhotique ».

<b>Question posée</b>	Faut-il accepter les modifications touchant les interactions entre l'acide valproïque et la méfloquine, la cholestyramine, le felbamate, les inhibiteurs de protéases, l'olanzapine, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ? Faut-il revoir les actuels libellés du Thesaurus entre valproate et topiramate, phénytoïne, phénobarbital, sur la base des études récentes ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>DEFAVORABLE pour les demandes relatives aux 5 premières interactions.</p> <p>AVIS FAVORABLE à l'ajout d'une IAM entre l'acide valproïque et les deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique acétazolamide et zonisamide.</p> <p>AVIS FAVORABLE aux modifications de libellés des trois interactions entre le valproate avec la phénytoïne, le phénobarbital, le topiramate</p>	
<b>Proposition d'action :</b>	<p><b>Par</b> GTIAM <b>Échéance</b> MAJ Thesaurus</p> <p>Les libellés des deux interactions retenues dans le Thesaurus sont :</p> <p><b>ACIDE VALPROÏQUE</b></p> <p><b>+ ACETAZOLAMIDE, ZONISAMIDE</b></p> <p><i>Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.</i></p> <p><b>PRECAUTION D'EMPLOI</b></p> <p><i>Surveillance clinique et biologique régulière.</i></p> <p>Les interactions du valproate avec le topiramate, la phénytoïne et le phénobarbital sont modifiées sur ce modèle.</p>	

Dossier 5		
<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	<b>Strésam® (étifoxine)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
	<b>Critères de passage</b>	
	Besoin d'une connaissance de terrain sur les pratiques	<input type="checkbox"/>
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

**Références documentaires**

**Présentation de la problématique**

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'étifoxine (Stresam®) à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 26/06/2012, Rapporteur : CRPV Lyon), a pointé des signaux d'interactions médicamenteuses évocateurs d'une perte d'efficacité, notamment des anti-vitamines K (AVK) ou des contraceptifs oraux (CO), sur des cas cliniques rapportés entre 2000 et 2012.

L'induction des CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4, voies principales de métabolisation des AVK et des contraceptifs oraux, a été soulevée.

Il a ainsi été demandé à la firme titulaire de l'AMM de l'étifoxine de réaliser des tests in vitro recherchant un éventuel effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6 et 3A4.

**Analyse des données**

Etudes in vitro

- Systèmes utilisés : cultures primaires d'hépatocytes
- Enzymes testées: CYP1A2, 2B6 and 3A4 pour l'induction.
- Utilisation de gammes de concentrations suffisamment larges pour couvrir la concentration maximale systémique

la plus défavorable estimée d'étifoxine et de son métabolite D3417 (calculée selon les recommandations de l'« EU Guideline on DDI Investigations (July 2012) »). Cette [C] est de 0,25 µM pour l'étifoxine. Toutefois, pour l'étude de l'effet inducteur de l'étifoxine sur le CYP 3A4 intestinal, la gamme de concentration utilisée est insuffisante et ne couvre pas celles attendues (estimée à 237 µM),

- Paramètres acceptables pour l'induction, mesure de l'ARNm et non de l'activité enzymatique,
- Utilisation de substrats et d'inducteurs de référence pour garantir la fiabilité/ fonctionnalité des modèles utilisés.
- Test de viabilité cellulaire pour s'assurer de l'absence de cytotoxicité induite par l'étifoxine qui, si elle se révélait positive, ne permettrait pas une interprétation des résultats.

Les résultats de cette étude montrent que :

- L'étifoxine induit le CYP2B6 and 3A4 à 1 et 3 µM respectivement, Pour ce dernier, cette valeur est très supérieure aux concentrations systémiques attendues, mais largement en dessous de celles estimées au niveau intestinal (soit 237µM pour une dose de 200 mg, dose maximale par prise).

- Le métabolite D3417 induit le CYP1A2 à 30µM, le CYP2B6, à 3µM, et le CYP3A4 à 10µM, mais pas le CYP1A2. En résumé :

- L'étifoxine induit le CYP2B6, mais aux concentrations circulantes, il n'est pas attendu de conséquences cliniques de cet effet. A contrario, l'induction du CYP 3A4 au niveau intestinal ne peut être formellement exclue. Si elle existait, elle pourrait expliquer les pertes d'efficacité observées chez les patientes sous pilule dans les cas retrouvés dans la BNPV (cf. ci-après).

- Concernant les anticoagulants oraux, leur voie principale de métabolisation est essentiellement le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4 pour la fluindione. Si induction du CYP3A4 il y a, ce phénomène touche d'autres enzymes du métabolisme, telles que le CYP2C9, qui a un rôle majeur dans le métabolisme des AVK.

#### Données cliniques (BNPV)

Après interrogation de la BNPV, 19 cas font suspecter une interaction médicamenteuse après l'introduction d'étifoxine chez des patient(e)s traités par AVK (2 cas), méthadone (3 cas) et contraceptifs oraux (14 cas). Ces observations vont dans le sens d'une diminution de l'efficacité de ces substances.

Un cas d'interaction STRESAM®/LEELOO® (ménorragies, mastodynies intenses) a été présenté en cas marquant au comité technique de pharmacovigilance en février 2015.

Pour rappel, l'ANSM a adressé en juillet 2014 une lettre aux professionnels de santé, indiquant une modification de l'AMM de STRESAM® : plusieurs effets indésirables ont été rajoutés à la rubrique effets indésirables, parmi lesquels des hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale (mais pas de mention s'en faisant l'écho à la rubrique Interactions).

Le CRPV de Dijon s'était interrogé sur un possible effet inducteur de l'étifoxine (hors interaction médicamenteuse), à partir d'un cas d'augmentation isolée de la gamma-GT, dans la mesure où les médicaments inducteurs enzymatiques peuvent donner ce type d'effet.

#### Synthèse et conclusion

On ne retrouve pas de cas publié dans la littérature entre l'étifoxine et les contraceptifs oraux ou les antivitamines K.

Les cas extraits de la BNPV, une vignette, concernent essentiellement les estroprogestatifs contraceptifs (13 observations), 2 avec les AVK et 3 avec la méthadone. Il n'y a pas d'observations de grossesse suggérant une interaction par inefficacité du CO.

La pierre d'achoppement de ce dossier est liée à l'effet indésirable propre de l'étifoxine, indiqué dans le RCP, à savoir les hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception orale. Outre une observation de grossesse imprévue, beaucoup de saignements surviennent après initiation d'un traitement par étifoxine. Ils se produisent dans un délai souvent court, inférieur à une semaine, parfois même très court, quelques heures, ce qui ne plaide pas en faveur d'un effet inducteur de l'étifoxine. Dont on rappelle que le doute à ce propos subsiste parce que les concentrations testées ne recouvrent pas les valeurs intestinales estimées par le calcul.

Enfin, et surtout, la part de l'induction du CYP3A4 *intestinal* dans le métabolisme des AVK/CO ou de la méthadone reste à déterminer.

<b>Question posée</b>	L'étifoxine a-t-elle un potentiel inducteur qui pourrait expliquer les observations cliniques avec les AVK, les contraceptifs oraux et la méthadone ?	
<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	10	
Nombre d'abstention	0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	NON, les observations cliniques ne sont pas en faveur d'un potentiel inducteur de l'étifoxine.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> GTIAM	<b>Échéance</b> MAJ Thesaurus
	L'étifoxine n'est pas incluse dans la liste des inducteurs enzymatiques.	

## Dossier 6

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

### Références documentaires

Bray GP et al. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Human Experiment Toxicol* 1992; 11:265-70.

Jickling G et al. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. *Epileptic Disord* 2009;11: 329-32.

Kalsi S et al. Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Emerg Med* 2011;3:69-76.

Kostrubsky VE et al. Role of CYP3A in ethanol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;143:315-23.

Parikh S, Dillon LC, Scharf SL. Hepatotoxicity possibly due to paracetamol with carbamazepine. Letter to the editor. *Int Med J* 2004;34:441-9.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet* 2003;ii:473-81.

Smith IAE et al. Paracetamol toxicity: is enzyme induction important? *Human Toxicol* 1986;5: 383-5.

Spina E et al. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine; an update. *CI in Pharmacocinet* 1996;31:198-214.

Tomlinson B, Young RP, Nf MCY et al. Selective liver enzyme induction by carbamazepine and phenytoin in Chinese epileptics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50: 411-5.

Young CR, Mazure CM. Fulminant hepatic failure from acetaminophen in a non-alcoholic patient treated with carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 622.

Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroenterol Clin et Biol* 2009 ; 33 : 1136-46.

### Présentation de la problématique

La firme titulaire de la spécialité Tégrétol® (carbamazépine) propose d'ajouter une interaction avec le paracétamol, en évoquant un risque d'atteinte hépatique en cas d'utilisation chronique de paracétamol. Elle fournit deux publications pour justifier cet ajout, dont une chez le rat.

La cellule interactions a effectué une analyse de la bibliographie existante dans le précédent relevé d'avis.

Afin de la renforcer, une requête dans la BNPV a été réalisée, tout en rappelant les principales voies métaboliques du paracétamol.

Les cas recensés ont été analysés et présentés lors de cette séance.

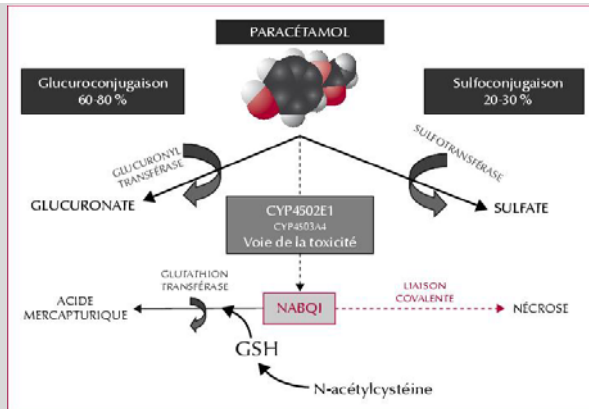
### Analyse

#### Métabolisme du paracétamol

Les métabolites majeurs sont les dérivés non toxiques glyco- et sulfo-conjugués (respectivement 55 et 30 % de la dose thérapeutique administrée) qui sont excrétés rapidement dans l'urine par ultrafiltration et sécrétion active. Ces dérivés conjugués ensemble correspondent à 95 % de l'ensemble des métabolites excrétés. Une très faible proportion (5%) du paracétamol est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

La fraction du paracétamol non conjuguée (environ 5 % de la dose) est métabolisée principalement le CYP2E1. Ce dérivé hydroxylé est transformé par dés-hydratation en NAPQI. Il Le NAPQI est toxique mais est, dans les conditions normales, rapidement éliminé par liaison au glutathion réduit (G-SH) puis excrété dans les urines en dérivés soufrés de la cystéine et de l'acide mercapturique.

Les voies de glyco- et de sulfo-conjugaison sont saturées lorsque la prise de paracétamol dépasse les doses thérapeutiques et la voie du CYP450 devient alors prédominante.



## Observations de la BNPV

La requête a été réalisée sur les termes « atteinte hépatique », « augmentation des transaminases », « augmentation des gammes de transaminases » rapportés lors de la prise concomitante de CBZ et de paracétamol ; codés en « suspect », « interaction » ou « concomitants ».

90 observations ont été analysées, dont deux doublons. Les différentes notifications ont été ainsi individualisées :

### Cas non retenus :

- absence de prise (4),
- pas de recouvrement des traitements (4),
- pas d'atteinte hépatique (7),
- autres traitements imputés (11),
- autre étiologie (2 : encéphalopathie convulsivante, cholestase anictérique),
- atteinte hépatique s'intégrant dans un autre tableau (13 : Dress/toxicodermie, Steven-Johnson, syndrome d'hypersensibilité à la CBZ, etc.)

Cas d'augmentation de transaminases hépatiques et d'atteintes hépatiques modérées, avec imputabilité du paracétamol ou de la carbamazépine :

- Surdosage volontaire (3),
- hépatite sur gastro-entérite (1),
- augmentation des transaminases, arrêt sévère de la CBZ, paracétamol toujours imputé concomitant, souvent à la demande (12),
- hépatite cytolytique avec doses élevées de paracétamol (6 g/j),
- Augmentation des enzymes hépatiques ou hépatites avec polymédication ayant motivé l'arrêt de paracétamol ou/et de la CBZ *voire des autres médicaments* (26) : augmentation des enzymes hépatiques (9), cholestase (4), hépatite (7), hépatite (sub)fulminante (6) hépatites (7),
- Augmentation des enzymes hépatiques ou hépatites, avec ou non polymédication, ayant motivé l'arrêt de paracétamol ou/et de la CBZ *seuls* : 5 cas

### Discussion et conclusion

La firme ne produit aucune notification émanant de sa propre base de pharmacovigilance, ni même une synthèse.

Aucun moment n'est évoqué le rôle inducteur de la CBZ sur le paracétamol via l'UGT, qui a pour conséquence une baisse des concentrations de paracétamol d'environ 40%.

Le CYP3A4 (induit par la CBZ) est cité alors que c'est le CYP2E1 (non induit par la CBZ) qui intervient dans la formation de NABQI.

L'hépatotoxicité du paracétamol, dose-dépendante, liée à la formation de composés hautement réactifs issus de son métabolisme par le CYP2E1, est connue.

L'hépatotoxicité de la CBZ via un Ac antiCYP3A1, possiblement immuno-allergique, est également citée.

Certaines observations font état d'interactions entre le dextropropoxyphène et la CBZ, interaction qui est largement documentée.

Les atteintes hépatiques analysées sont, pour la très grande majorité des cas, des augmentations minimales ou modérées des transaminases, que l'on peut retrouver avec la CBZ. L'analyse des observations ne permet pas, dans des contextes de polymédication avec d'autres médicaments qui eux, sont imputés, de retenir une interaction spécifique entre la CBZ et le paracétamol.

Dans la littérature, les facteurs favorisant l'hépatotoxicité du paracétamol sont identifiés. Il s'agit de situations conduisant à une déplétion du glutathion, comme le jeûne prolongé et la dénutrition. Cette information n'est pas précisée dans les cas analysés, mais si elle avait été présente, elle l'aurait sans doute été. Autres facteurs favorisants : l'activation de la formation de métabolites réactifs par induction du CYP2E1. Or cette enzyme n'est ni impliquée dans le métabolisme de la CBZ, ni induite par elle.

Ont également été relevés un certain nombre de cas de cholestase sans augmentation des transaminases, ainsi que certains cas d'atteinte hépatique cholestatique ne permettant pas de conclure à une éventuelle interaction entre le paracétamol et la CBZ.

Il faut relever le faible nombre d'atteintes cytolytiques parmi les cas émanant de cette requête.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'arguments physiopathologiques ni d'éléments cliniques qui conduisent à retenir une interaction entre le paracétamol et la CBZ et qui irait dans le sens d'une majoration de l'hépatotoxicité du paracétamol.

<b>Question posée</b>	Le métabolisme du paracétamol, et l'analyse des 90 cas de la BNPV, sont-ils en faveur d'une interaction entre la carbamazépine et le paracétamol, dans le sens d'une majoration de l'hépatotoxicité de ce dernier ?
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Votes</b>	10	
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> GTIAM	<b>Échéance</b>
	Rien n'indique que la carbamazépine favorise ou majore l'hépatotoxicité du paracétamol. Aucune interaction n'est retenue entre le paracétamol et la carbamazépine.	

## Dossier 7

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	<b>Lévocarnine® (L-carnitine)</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Hakeshzadeh et al. Effects of L-Carnitine supplement on plasma coagulation and anticoagulation factors in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:1109-14

Pola et al. The action of propionyl-L-carnitine on the vasal endothelium: increased t-PA synthesis and a decrease in the activity of PAI-1. A preliminary study. *Drugs Under Experimental and Clinical research* (1992;18:343-8

Martinez E et al. Potentiation of acenocoumarol action by L-carnitine. *J Intern Med* 1993;233:94. *Bachmann HU*, Hoffmann A. Interaction of food supplement L-carnitine with oral anticoagulant acenocoumarol. *Swiis Med wkly* 2004;134:385

### Présentation de la problématique

La L-carnitine est indiquée dans les déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, les déficits secondaires aux aciduries organiques et dans les déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

La firme titulaire des spécialités LEVOCARNIL®, solutions buvable et injectable, souhaite modifier la rubrique Interactions avec l'ajout du paragraphe suivant :

« De très rare cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez les patients traités avec de la L-carnitine et des dérivés coumariniques (acenocoumarol et warfarine). Chez les patients traités par l'association, l'INR ou d'autres tests de coagulation appropriés doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire jusqu'à stabilité, puis d'une surveillance mensuelle ».



Pour appuyer sa demande, un rapport est soumis, qui comprend :

- deux études rapportant l'effet de l'association sur les paramètres de la coagulation,
- les 9 cas enregistrés dans les bases de pharmacovigilance de l'OMS (Uppsala) et de la firme, détaillés ci-après
- une analyse du « proportional reporting ratio » ou PRR

The first article led to the hypothesis that L-carnitine supplement in hemodialysis patients has caused a decrease in the plasma fibrinogen concentrations (around 1g/L). CRP was also decreased by 40%. Neither factors V, VII and IX nor t-PA/PAI-1 ratio were modified.

The second article presented a study where the daily administration of 3 g propionyl-L-carnitine to patients without renal failure, for 20 days, increased tPA/PAI-1 ratio, due to a possible action of L-carnitine on endothelial cells, which stimulate the synthesis of t-PA and favor the reduction in PAI-1.

#### Company safety database

4 cases of increased INR where L-carnitine was considered as a "suspect drug" and concomitantly given with a coumarinic drug. Among them, 2 have been published.

1 - A 62 years-old woman had been on acenocoumarol therapy for 17 years because of aortic and mitral prosthetic valves. The dose of acenocoumarol had been stable at 3 mg daily for 7 months. She was also receiving furosemide and digoxin. INR was 2.1 two months prior to admission. She was prescribed levocarnitine 1g daily because of a mild increase in congestive heart failure. Five days later, she was admitted to hospital with melaena. Laboratory findings were: INR 7, Hb 9.3 g/L, normal fibrinogen, WBC, platelets, electrolytes, urea, creatinine, liver function tests, serum calcium and phosphate. Levocarnitine and acenocoumarol were discontinued, other drugs unchanged. She was given fresh frozen plasma and vitamin K intravenously followed by heparin until INR returned to normal on the fourth day at 2.3). Upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy showed diffuse bleeding from superficial erosive lesions, bleeding stopped after 4 days and did not reoccur. Acenocoumarol was replaced at the previous dose and the patient was discharged after 10 days.

2 - A 33 years-old man with a mechanical aortic valve prosthesis had received oral anticoagulation for a year without concomitant medication. INR was stable between 1.99 and 2.94 on a mean dose of 3.4 mg/day of acenocoumarol. An unexpected rise of INR to 4.65 was observed which persisted despite dose correction. The patient reported taking a food supplement containing 1000 mg/day of levocarnitine for 10 weeks. The effects on INR values paralleled the period of exposure to levocarnitine, after this was omitted, INR returned to stable values (2.4 to 2.8) for over 4 months.

3 - In this spontaneous case, a consumer reported that his wife received 2 doses of Carnitor intravenous post dialysis on 02 Jan and 05 Jan 2010. On 06 Jan, her INR was 6.0, but the usual INR value was "2 something...". Her husband contacted the Company in order to know if the Carnitor treatment could be causing this effect as this was the only thing she has changed. She was prescribed warfarin due to her heart valves, pacemaker and defibrillator. She was instructed to omit the next warfarin dose and to stop treatment with Carnitor. Four weeks before to the reporting, it was indicated that her last INR, was "2 something" and "ok".

4 - This serious report was reported by the Italian Regulatory Agency on 12 May 2011.

A specialist reported that an 86-years-old male patient received intramuscular levocarnitine from 23 Apr 2011 to 01 May 2011. The patient has received concomitantly warfarin (overanticoagulated patient) for 1 year for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. On 02 May 2011 the patient experienced intramuscular hematoma of both glutei revealed through the echography with subsequent subcutaneous spreading and acute hemorrhage. The seriousness of the events was life-threatening. It was reported that the prothrombin time was 3.24 previous to the administration of Carnitene and it was greater than 7 at the time of admission to the first aid station. The patient was given 4 drops of vitamin K and blood transfusion. The suspect drug was discontinued in response to the events. It was reported that the events improved after the withdrawal of Carnitene, but the outcome was reported as not available.

#### Uppsala WHO safety database

5 cases of increased INR where L-carnitine was considered as a "suspect drug" and concomitantly given with a coumarinic drug.

1 - A 85 years-old female patient given digoxin during one month for atrial fibrillation presented with asthenia, atrial fibrillation, cardiac failure congestive, cardioactive drug level above therapeutic range, cardiogenic shock, cardiomegaly, cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease, dehydration, diarrhea, dyspnoea exertional and paroxysmal nocturnal, ECG ST-T change, gastro-esophageal reflux, hypercoagulation, hypertension, hypokalaemia, increase of the INR, multiple injuries, nausea, oedema orthopaedic, palpitation, pleural effusion, chronic renal failure, surgery, type 2 diabetes mellitus, urinary tract infection and vomiting. Concomitant medications included: potassium chloride, biotin, acetylsalicylic acid, Coenzyme Q10, levocarnitine, verapamil, megestrol, torasemide, furosemide, valproate, carvedilol, warfarin, hydralazine, diltiazem, pantoprazole. She died on unknown date and the reporter considered digoxin as suspect drug. Action taken in response to the events was unknown at the time of the report.

2 - A 47 years-old female patient presented the following adverse events: anorexia, ascites, asthenia, cachexia, congestive cardiac failure, chills, dyspnoea, foetor hepaticus, general physical health deterioration, hepatic failure, hepatitis, hyperkalaemia, hyponatraemia, increase of the INR and oedema. The serious criteria was reported as prolonged hospitalization for all events. At the time of the events the patient was treated with the following medications: potassium chloride, atorvastatin, levocarnitine, magnesium, Coenzyme Q10, spironolactone, paracetamol, diltiazem, alprazolam, torasemide, digoxin, warfarin, bosentan and metolazone. She received bosentan from 21 Nov 2003 to 24 Nov 2003 and it was considered the suspect drug. The onset date of the events, outcome and action taken in response to the events was unknown at the time of the report.

3 - This is a not serious spontaneous case from United States by health professional regarding a 67 years-old female patient treated with warfarin for atrial fibrillation and cardiac assistance device user. On 24 Oct 2002 she experienced increase of the INR. At the time of the event, concomitant medications included: esomeprazole, magnesium, Coenzyme Q10, levocarnitine and telmisartan. In response to the event, the dosage of Coumadin was reduced, but the outcome from the event was unknown at the time of the report. The reporter considered warfarin the suspect drug of the event.

4 - This is a not serious spontaneous case from United States by consumer regarding a 50 years-old female patient treated with warfarin since 01 Feb 2008. On 22 Aug 2008 she experienced increase of the INR. In response to the event, warfarin was withdrawn. Concomitant medications at the time of the events included: lisinopril, cholecalciferol, L-carnitine, lansoprazole, carvedilol, chloramphenicol and fenofibrate. The outcome from the event was unknown at the time of the report. The reporter considered warfarin the suspect drug of the event.

5 - This is a not serious spontaneous case from Italy by physician regarding a male patient treated with warfarin 22.5 mg per os since 25 Mar 2005 for arteriopathy and levofloxacin 500 mg per os since 30 Jun 2010. On 07 Jul 2010, she experienced increase of the INR and on the same day levofloxacin and warfarin were stopped. At the time of the event the concomitant medications included perindopril and levocarnitine. The outcome from the event was unknown at the time of the report. The reporter considered warfarin and levofloxacin suspect drugs.

#### Calculation of a Proportional Reporting Ratio (PRR) from the two databases.

With the Company Safety Database the PRR value was 97.4, whereas in the WO Safety Database it was 79.9

### **Analyse et synthèse**

Les 4 cas rapportés par la firme sont effectivement assez évocateurs, avec des modifications de l'INR qui suivent de quelques jours l'introduction de la L-carnitine. Un décalage est positif dans 3 cas, non précisé dans le 4<sup>e</sup>. A noter que l'aggravation que l'insuffisance cardiaque congestive, dans le premier cas, suffit à faire varier l'INR.

En revanche, les cas de l'OMS ne fournissent aucun argument en faveur d'une interaction.

Les cas 1, 2 et 3, quoi que documentés, ne fournissent pas matière à évoquer une interaction (polypathologies, multiplicité des traitements). A noter qu'avec le bosentan, médicament inducteur du CYP2C9, c'est une baisse de l'INR qui est attendue, et non l'inverse.

Dans le 4<sup>e</sup> cas, il peut y avoir eu une IAM fibreuse/AVK, mais l'observation est très mal documentée, notamment pour ce qui est des valeurs basales d'INR et surtout, de chronologies des traitements.

Le 5<sup>e</sup> témoigne de l'interaction très documentée avec les fluoroquinolones, avec le délai classique de moins d'une semaine.

Enfin, les valeurs de PRR ne sont ici nullement informatives.

En conclusion :

Les deux études publiées montrent des effets marginaux et instants sur des paramètres de l'hémostase, mais avec des effectifs faibles. La pertinence de ces variations sur l'INR est discutable.

Les observations fournies par la firme sont troublantes, notamment trois d'entre elles, avec chronologie évocatrice.

L'examen des cas de la BNPV a été de ce fait réalisé.

Ils sont au nombre de 8 pour l'association AVK + levocarnitine. Seuls 2 rapportent un événement hémorragique.

Le 1<sup>er</sup> survient dans un contexte de défaillance multiviscérale, chez une patiente de 77 ans avec comorbidité lourde : diabète mixte, HTA, OAP, IdM, pontage 8 jours avant, pleurésie, ACFA. Les co-traitements sont suffisants pour avoir entraîné à eux seuls un INR à presque 6, avec hémorragie pulmonaire alvéolaire, indépendamment des infections multiples pendant l'hospitalisation: acénocoumarol (depuis 3 jours, en relais de l'héparine), aspirine doses cardiol, atorvastatine, amiodarone, ciprofloxacine, pipéracilline/tazobactam. Décès par décompensation de la fonction rénale avec anurie, hypoxie, anémie.

Le 2<sup>e</sup> rapporte un hématome musculaire chez un patient de 55 ans, avec glomérulonéphrite, ischémie myocardique, valvulopathie, anévrisme, BPCO, dialyse rénale. Traitements concomitants favorisants : aspirine dose cardiol, pravastatine, fluidione relayée par héparine.

Ce dossier a suscité la controverse au vu de l'hétérogénéité des observations, et la discussion des 4 cas de la firme a été rediscutée. Une faible majorité s'est dégagée en faveur de la retenue de l'interaction, au motif que la lévocarnitine, présente dans les compléments alimentaires et en vente libre, pourrait échapper au contrôle du prescripteur. Retenir une IAM permettrait ainsi d'alerter sur ce risque.

De façon plus générale, le GTIAM considère que toute modification d'une ordonnance où figurent des AVK devrait systématiquement faire l'objet d'un contrôle de l'INR dans les 8 jours qui suivent.

Question posée	La lévocarnitine déséquilibre-t-elle l'INR à la hausse ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	5	
Nombre d'avis défavorables	4	
Nombre d'abstention	0	
Proposition d'action :	Par GTIAM	MAJ Thesaurus
	<p>La réponse est oui, le risque apparaît faible mais réel. L'interaction est retenue et le libellé est :</p> <p><b>LEVOCARNITINE</b>  <b>+ ANTIVITAMINES K</b>  <i>Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique</i></p> <p><b>PRECAUTION D'EMPLOI</b>  <i>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la lévocarnitine et 8 jours après son arrêt.</i></p>	

## Dossier 8

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

### Sujets abordés

#### 1/ Métoprolol et inhibiteurs puissants du CYP2D6

Dans la même logique que celle qui a conduit à rétrograder la CI entre le métoprolol et la cimétidine, les contre-indications de ce bêta-bloquant avec la fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs puissants du CYP 2D6 dont il est le probe substrat, passent au niveau précaution d'emploi, cf. supra, dossier hydroxychloroquine, § métoprolol.

#### 2/ AINS et médicaments néphrotoxiques

Il est pris acte que les médicaments éliminés exclusivement par voie rénale, et avec une marge thérapeutique étroite, n'héritent pas de facto d'une interaction potentielle avec les médicaments qui ont un effet sur l'hémodynamique rénale, type IEC ou AINS, ni avec les médicaments néphrotoxiques, sauf à documenter l'interaction et son contexte, cf. infra, ténofovir et AINS.

#### 3/ Midodrine et bradycardisants

La midodrine intègre la classe des bradycardisants.

#### 4/ Josamycine et solifénacine

Un cas d'intolérance à la solifénacine chez un homme de 77 ans, suite à l'adjonction de josamycine, a été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance.

La prise du macrolide, 1 g/j pendant 10 jours, est suivie, 2 jours après, par des effets indésirables anticholinergiques (confusion, sécheresse buccale).

La chronologie décalée n'incite pas à retenir une interaction, malgré un rationnel PK plausible.

#### 5/ AVK et NACO (devenus AOD) et SSRI/SNRI

Il existe une PE entre les anticoagulants oraux et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, mais pas avec les inhibiteurs mixtes, type venlafaxine ou amitriptyline. L'interaction est étendue aux médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques.

#### 6/ Dicloxacilline et induction

Un signal isolé évoquant une inefficacité de la warfarine avec la dicloxacilline a conduit à s'intéresser à une étude in vitro, sur différents types de cultures cellulaires, mesurant notamment la cinétique d'activation de PXR. Les résultats semblaient montrer que certains antibiotiques auraient la capacité d'activer la transcription du CYP3A4. La rifampicine, témoin positif, est suivie d'assez près par la rifacilline et la dicloxacilline, non présentes sur le marché français. Un petit effet existe avec la clindamycine et la tétracycline, mais les données cliniques retrouvent au contraire les classiques augmentations de l'INR. Pas de suite à donner à ce jour.

#### 7/ Idélalisib et vérapamil

Compte tenu du cas marquant évoqué au CTPV de mars 2015 (hypotension orthostatique grave), une interaction est retenue entre l'idélalisib et les antagonistes des canaux calciques.

#### 8/ Ténofovir disoproxil et AINS

Cette interaction est propre au ténofovir, car elle est à la fois pharmacocinétique, au niveau des transporteurs d'uptake (MRP, OAT) et pharmacodynamique, en raison de l'action hémodynamique rénale des AINS et de la néphrotoxicité propre au ténofovir.

Pour autant, ces cas d'insuffisance rénale aiguë sont survenus dans des contextes favorisants (AINS à doses élevées, ou plusieurs AINS, chez des patients avec des facteurs de risque rénaux).

Dans ces conditions, le libellé de l'interaction est nuancé, en rappelant brièvement le contexte.