

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)

Pôle : EVALUATION CENTRALISEE

Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi / Anne-Cécile Aula / Martine Garcini

Formation restreinte Interactions médicamenteuses

13 janvier 2020

Personnes présentes

Membres présents

AUFFRET Marine

BIHAN Kevin

LEMAITRE Florian

LEPELLEY Marion

MAHE Julien

MOREL Aurore

POLARD-RIOU Elisabeth

Membres excusés

GABORIAU Louise

LAGARCE Laurence

ROBERT Nathalie

Participants de l'ANSM

ABOU-TAAM Malak

AULA Anne-Cécile

HUEBER Stéphanie

SAGOT Lucie

SAINT-SALVI Béatrice

Autres intervenants

Secrétariat du Comité

GARCINI Martine

Ordre du jour réalisé

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 18/11/2019	Pour adoption
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt	
III - Dossiers thématiques – Saisines externes <ul style="list-style-type: none">• (1) Antiandrogènes et TdP• (2) méthotrexate / cotrimoxazole• (3) aprépitant / thiotepa• (4) sertraline et polymorphisme CYP2C19• (5) citalopram / oméprazole• (6) ételcalcétide / lopéramide•	Pour discussion
IV - Dossiers produits – Substances (National) <ul style="list-style-type: none">• (7) acide acétylsalicylique / probénécide• (8) méthadone / voriconazole• (9) prométhazine (Phénergan®) et TdP	Pour discussion
V - Dossiers produits – Substances (Europe) <ul style="list-style-type: none">• (10) PSUSA Lévothyrox®	Pour discussion
VI - Cas marquants <ul style="list-style-type: none">• (11) ivermectine / AVK• (12) ciclosporine / lamotrigine• (13) ibrutinib / lamotrigine	Pour discussion

SAS = sursis à statuer, sera rediscuté lors d'une prochaine séance.

1. Antiandrogènes et torsades de pointes

Références documentaires

Salem JE et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men. *Circulation* 2018;138:110-13

Salem JE et al. Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study. *Archives of Cardiovascular Disease* 2019;112:699-712

Présentation du dossier

L'hypogonadisme masculin, pathologique ou iatrogénique, a été associé à un allongement du QT ou à la survenue de torsades de pointes. Les personnes de sexe féminin présentent d'ailleurs un QT significativement plus long et davantage de torsades de pointes (TdP).

Une équipe française a effectué une étude sur des bases de PV EU (Vigibase) et US, et a mis en évidence un sur-risque dans des circonstances d'hypogonadisme pathologique ou iatrogénique. Elle a retrouvé 7 patients avec un hypogonadisme d'origine endocrine, sans mutation sur les gènes LQTS, qui présentaient un QT long et un tracé ECG en rapport. L'augmentation du QT pouvait atteindre 60 ms. Après retour à la normale des concentrations en testostérone chez les 6 patients encore en vie, le QT a été raccourci et la morphologie de l'onde T normalisée.

Dans une autre publication, la même équipe montre, chez 27 patients avec LQTS (6), TdP (9) ou mort subite (12), que 24 d'entre eux recevaient des anti-androgènes pour un cancer de la prostate. Après arrêt des médicaments en cause, le QT s'est normalisé, sans récurrence de TdP.

Les RCP européens des spécialités Zytiga® et Firmagon® disent ceci :

- « Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque ZYTIGA (abiratérone) est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. »
- L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Dans l'étude pivot comparant FIRMAGON (dégarelix) à la leuproréline, des électrocardiogrammes périodiques (mensuels) ont été réalisés : les deux traitements ont montré des intervalles QT/QTc dépassant 450 msec chez 20 % des patients et dépassant 500 msec chez respectivement 1% et 2% des patients ayant reçu du dégarelix ou de la leuproréline (voir rubrique 5.1).
- FIRMAGON n'a pas été étudié chez les patients ayant eu des épisodes de QT corrigé supérieur à 450 msec; ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, ou traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT. Le rapport bénéfice/risque de FIRMAGON doit donc être évalué d'une façon approfondie chez ces patients (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une étude approfondie de l'intervalle QT a montré qu'il n'y avait pas d'effet intrinsèque de dégarelix sur l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 4.8). »

Question

Faut-il considérer l'ensemble des anti-androgènes comme des substances pouvant favoriser la survenue de torsades de pointes, au même titre que les bradycardisants et les hypokaliémisants ?

R : Création dans le Thesaurus d'une classe thérapeutique « médicaments à l'origine d'un hypogonadisme masculin » : abiratérone, apalutamide, bicalutamide, cyprotérone, dégarelix, dutastéride, enzalutamide, finastéride, flutamide, goséréline, leuproréline, nilutamide, triptoréline. L'interaction correspondante est :

*SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES
+ MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'UN HYPOGONADISME MASCULIN
Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.*

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

2. Méthotrexate (MTX) / cotrimoxazole

Présentation du dossier

L'association cotrimoxazole/méthotrexate est contre-indiquée, l'interaction étant à la fois pharmacocinétique au niveau de l'élimination rénale (OAT) et pharmacodynamique (inhibition de la DHFR).

Toutefois, la co-prescription de ces deux médicaments selon un schéma de fractionnement hebdomadaire (sous couvert d'acide folique) semble une pratique relativement « courante » dans le milieu interniste (même si difficilement chiffrable). Le protocole associe les deux médicaments avec un décalage de 48 heures entre la prise de MTX (15 mg) et la 1^{ère} prise de cotrimoxazole (au total, 3 prises de cotrimoxazole /semaine).

En théorie, en se basant sur la valeur de la demi-vie, 80% du méthotrexate est éliminé en 48h, ce qui expose à un risque d'interaction moindre qu'en cas d'administration concomitante. Mais la dernière prise de l'antibiotique se faisant le dimanche, et les semaines n'ayant que 7 jours, l'intervalle avec la prise du MTX le lundi n'est que de 24h.

La demi-vie du MTX est toutefois très variable en fonction des patients, de 6 à 7h en moyenne, mais elle peut atteindre 17h. De plus, le MTX est stocké sous forme de polyglutamate, avec un relargage à distance possible, et donc remontée des concentrations.

Le cotrimoxazole est très utilisé, car il occasionne peu de résistances, et il n'y a pas vraiment d'alternatives.

La toxicité hématologique du MTX est dose-dépendante, et donc indication-dépendante.

Question

Dans l'utilisation non oncologique du MTX, faut-il reconsidérer le niveau de contrainte de l'association ?

R : Une recherche est en cours auprès de plusieurs services de médecine interne pour identifier dans quelles circonstances cette association est pratiquée, ainsi que ses éventuelles conséquences, notamment hématologiques. Le nombre de prescriptions concernées fera également l'objet d'une investigation.

Sursis à statuer.

3. Aprépitant / thiotepa

Références documentaires

De Jonge et al. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:370-78

Présentation du dossier

Le GTIAM est sollicité pour discuter d'une éventuelle interaction entre ces deux médicaments, certains centres hospitaliers évitant de les donner en même temps.

Le métabolisme du thiotepa fait intervenir le CYP3A4 et le CYP2B6. Le cyclophosphamide est, comme le thiotepa, métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2B6. Ceci peut expliquer que l'AMM de la spécialité TEPADINA® précise qu'il ne faut pas administrer le thiotepa simultanément au cyclophosphamide mais qu'il peut lui succéder (même si ceci indique davantage une incompatibilité physicochimique qu'une interaction pharmacocinétique).

Le pouvoir inhibiteur sur le CYP3A4 de l'aprépitant est faible, comme en témoigne l'augmentation de 20% de l'AUC du probe substrat le midazolam. Une recherche bibliographique montre d'ailleurs un effet très modéré de l'aprépitant sur l'inhibition du thiotepa (et du cyclophosphamide), avec respectivement 20 et 5 % de diminution des métabolites actifs TEPA et 4-OH.

Question

Faut-il retenir une interaction ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

4. Sertraline et polymorphisme du CYP2C19

Références documentaires

Holmberg PJ et al. Sertraline-induced rhabdomyolysis, trismus, and cardiac arrest in a child. *Pediatrics* 2018;142(4).

Wang JH et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:42-47.

Yuce-Artun N et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:388-94.

Bråten LS et al. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:570-576

Strawn JR et al. CYP2C19-guided escitalopram and sertraline dosing in pediatric patients: a pharmacokinetic modeling study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29:340-47

Lewien A et al. Escitalopram-related rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:251-3

Gjestad C et al. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015;37:90–97.

Gareri P et al. Sertraline-induced rhabdomyolysis in an elderly patient with dementia and comorbidities. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1354-9

Von Moltke et al. Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999;46:839-49

Kobayashi et al. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in citalopram N-demethylation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;208:927:33

Herrlin K et al. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol* 2019;56:415-21

Présentation du dossier

La cellule IAM est saisie afin d'évaluer l'éventuel retentissement d'un polymorphisme génétique du CYP2C19 sur le métabolisme de la sertraline. Le signal est parti d'un case report publié de rhabdomyolyse, trismus et arrêt cardiaque chez un enfant de 13 ans traité par sertraline. Ce patient était un métaboliseur intermédiaire du CYP2C19, enzyme du métabolisme de la sertraline, ce qui soulève l'interrogation de recommandations de dose chez les métaboliseurs lents/intermédiaires. Cet enfant était atteint d'une dermatomyosite et l'examen du cas clinique laisse à penser que le rôle de la sertraline a été négligeable dans la survenue de l'événement rapporté.

La recherche bibliographique retrouve plusieurs publications montrant que la sertraline est associée à une rhabdomyolyse. Cet effet indésirable est mentionné dans l'AMM, tandis que la rubrique 4.8 des autres ISRS évoque des « myalgies » et « arthralgies ».

Une rhabdomyolyse sous escitalopram est mentionnée dans une référence (Lewien). Le cas est troublant, et ne saurait s'apparenter à un syndrome sérotoninergique (la rhabdomyolyse n'en est d'ailleurs pas une caractéristique). Le citalopram et l'escitalopram sont métabolisés par le CYP2C19, le CYP3A4 et le CYP2D6. Le cas de Gareri avec les CPK à 7952 U/L doit être interprété avec prudence, car la présence d'un neuroleptique pourrait avoir été à l'origine d'un syndrome malin.

Une recherche BNPV a été demandée avec ces 3 ISRS sur la SMQ étroite « rhabdomyolyse » : elle fait état de 18 cas avec la sertraline et de 66 cas avec le citalopram ou l'escitalopram. Dans plus de la moitié des cas, un neuroleptique était présent, avec parfois introduction le mois précédent.

La question de savoir si l'effet indésirable rhabdomyolyse est commun à la classe des ISRS, et plus largement aux antidépresseurs sérotoninergiques, a été transmise au pôle « Signal ».

Au plan PK, plusieurs publications montrent des résultats qui vont dans le même sens, à savoir une augmentation autour de 50 % des concentrations de sertraline chez les sujets déficients en CYP2C19. Une seule publication est négative, mais seulement deux allèles ont été testés. A noter que le polymorphisme sur le 2B6 était positif dans cet article.

L'article de Gjestad a étudié l'évolution des concentrations sériques d'escitalopram, citalopram et sertraline en association avec oméprazole et esoméprazole qui sont des inhibiteurs (et substrats) du CYP2C19, et donc « miment » un sujet déficient de cet enzyme.

Les résultats sont les suivants :

- La concentration sérique d'escitalopram est doublée lors d'une association avec oméprazole/esoméprazole. L'escitalopram est majoritairement métabolisé par le CYP2C19, ce qui n'est pas le cas du citalopram, métabolisé majoritairement par le CYP3A4 et beaucoup moins par le CYP2C19.

Il existe à cet égard une recommandation dans le RCP pour l'escitalopram en rubrique 4.2 :

« Métaboliseurs lents du CYP2C19

Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2) ».

- La concentration sérique de sertraline est augmentée de 35 à 50% lors d'une association avec un inhibiteur du CYP2C19.

La fourchette de doses diffère entre la sertraline et l'escitalopram :

- escitalopram :
 - o 1 – 2 : posologie de 10 à 20mg / jour
- sertraline :
 - o 1 – 4 dans l'indication dépression/TOC (50-200 mg/j)
 - o 1-8 dans l'indication anxiété (25 à 200mg/j)

Une publication conduite au sein de la population scandinave (Braten 2019) mentionne que les concentrations de sertraline augmentent d'un facteur 2,68 [95% CI 2.16-3.31] chez les métaboliseurs lents et 1.38 [95% CI 1.26-1.50] chez les métaboliseurs intermédiaires. Afin de limiter le risque de surdosage, les auteurs proposent un ajustement de dose de 30% pour les métaboliseurs intermédiaires et de 60% pour les métaboliseurs lents.

Après discussion, compte-tenu du profil de tolérance rassurant de la sertraline associé à un dose-ranging large, le groupe de travail n'a pas retenu d'interaction entre l'(es)oméprazole et la sertraline.

En revanche, la question de retenir l'interaction oméprazole/escitalopram se pose, en raison du risque torsadogène dose-dépendant de cette molécule, dont le dose-ranging est bien plus étroit (20 à 40 mg) et le métabolisme très majoritairement dépendant du CYP2C19. Pour le citalopram, voir sujet suivant.

Question

Faut-il retenir une interaction entre la sertraline et l'(es)oméprazole ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

Faut-il retenir une interaction entre l'escitalopram et l'(es)oméprazole ?

R : L'interaction est retenue.

ESCITALOPRAM

+ (ES)OMEPRAZOLE

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

5. Citalopram / oméprazole

Références documentaires

Wu WT et al. Cardiovascular outcomes associated with clinical use of citalopram and omeprazole: a nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2019 15;8(20)

Présentation du dossier

La cellule IAM a reçu un signal émanant d'une étude pharmaco-épidémiologique publiée dans le JAHA, revue de l'American Heart Association.

Cette étude épidémiologique rétrospective a comparé la survenue de morts subites (SCA : sudden cardiac arrest, et non syndrome coronarien aigu) chez des patients exposés à l'association citalopram + oméprazole, citalopram seul, oméprazole seul, et un groupe contrôle comprenant les autres antidépresseurs et/ou les autres IPP).

Le rationnel de cette étude peut s'expliquer par le fait que l'oméprazole, parmi tous les IPP, est celui qui inhibe le plus le CYP2C19 (il est d'ailleurs le probe inhibiteur dans le Guideline européen des interactions), tandis que le citalopram est métabolisé par le CYP2C19 (et aussi le CYP3A4).

Une « thorough QT study » (TQT-ICH E14) a en effet mis en évidence un effet dose-dépendant, quoique modeste, du citalopram sur le QT : allongement de 7 ms à 20 mg, de 10 ms à 40 mg, de 17 ms à 60 mg. La dose de 60 mg ne doit pas être prescrite (elle ne devait pas beaucoup l'être, d'ailleurs, même avant le résultat de cette étude).

Ces résultats ont été reproduits dans une autre étude publiée par le BMJ en 2014.

La présente étude a été réalisée à Taïwan d'après les données de l'assurance-maladie locale. L'intérêt de prendre une population d'Asie du Sud-Est est que le polymorphisme génétique est distribué de façon beaucoup plus homogène que chez les Caucasiens.

La présente étude avait pour but de mettre en évidence une corrélation entre SCA et citalopram circulant, elles-mêmes dépendantes a priori du génotype. Les risques relatifs (IC95) sont les suivants :

- citalopram seul : 1,32 (1,17 - 1,50) (n = 3882)
- oméprazole seul : 1,08 (0,95 - 1,20) (n = 31090)
- citalopram + oméprazole : 2,23 (1,79 – 2,78) (n = 405)
- cohorte contrôle : (autres antidépresseurs et/ou les autres IPP) n = 141508

Cette étude donne l'impression que l'association majore la survenue de SCA. Cependant, une réserve majeure est faite : il n'est pas précisé si les patients sous escitalopram sont dans le groupe contrôle (autres antidépresseurs), ou avec le citalopram. Compte tenu des particularités métaboliques de l'escitalopram, dont le métabolisme est essentiellement CYP2C19-dépendant, cf. dossier précédent, cette information est cruciale, et son absence diminue considérablement la portée de cette étude.

Question

Faut-il retenir une interaction entre le citalopram et l'oméprazole ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

6. Etelcalcétide / Iopéramide

Références documentaires

Fielden et al. Nonclinical safety profile of etelcalcetide, a novel peptide calcimimetic, for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Int J Toxicol, 2016;35;294-308

Présentation du dossier

Une patiente de 60 ans a été retrouvée décédée à son domicile le 30/10/2019. Elle était traitée par Parsabiv® depuis le 12/08/2019, avec une calcémie corrigée en diminution constante. Elle a été mise sous Iopéramide 8 mg/j le 23/10/2019.

Le Iopéramide (bloqueur des canaux hERG) est associé à un allongement du QT en cas de surdosage. Mais cette notion fait défaut dans la présente observation.

Avec ce médicament, les données de pharmacovigilance sont les suivantes :

- ételcalcétide (suspect) + SMQ "cardiac arrhythmia" (broad) --> 49 cas
- data mining significatif pour QT augmenté (7 cas).
- également arrêt cardiaque (6 cas, dont 2 français), fibrillation ventriculaire (2 cas) et un troisième cas de palpitations.

Le décès pourrait être lié à un allongement du QT, conséquence de l'hypocalcémie, qui reste malgré tout modérée (dernier contrôle à 2,15 mmol/L le 09/10/2019)

Question

Faut-il retenir une interaction entre l'ételcalcétide et le Iopéramide ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

7. Acide acétylsalicylique / probénécide

Références documentaires

Harris M et al. Effect of low dose daily aspirin on serum urate levels and urinary excretion in patients receiving probenecid for gout arthritis. J Rheumatol. 2000;27(12):2873-6.

Zhang Y et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis. 2014;73:385-90.

Présentation du dossier

Le laboratoire titulaire de la spécialité Kardégic® souhaite inclure une interaction bidirectionnelle entre uricosuriques et aspirine, avec le libellé suivant :

Diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux), diminution de l'excrétion de l'acide acétylsalicylique et augmentation des taux plasmatiques d'acide acétylsalicylique.

A ce jour, il ne reste que le probénécide comme uricosurique, et seule l'interaction aspirine / probénécide est mentionnée dans le Thesaurus.

Le laboratoire n'argumente pas et il n'est pas retrouvé d'éléments dans la littérature pour soutenir la demande.

L'étude de Harris montre que l'uricémie ne diffère pas entre le probénécide administré seul ou en association à l'aspirine à doses antiagrégantes. Cependant, une autre étude plus récente (Zhang 2014) montre que l'aspirine même à faible dose entraîne une rétention de l'acide urique (trans-stimulation URAT-1) avec une augmentation du risque de crise de goutte.

Questions

Faut-il accepter l'interaction bidirectionnelle proposée ?

R : L'interaction bidirectionnelle n'est pas retenue.

Faut-il supprimer l'interaction entre le probénécide et l'aspirine à dose antiagrégante ?

R : L'actuel libellé du Thesaurus n'est pas modifié, compte tenu de ces données contradictoires et de la perspective prochaine d'un retrait de commercialisation du probénécide.

8. Méthadone / voriconazole

Références documentaires

Liu P. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jan;51(1):110-8.

Cobb MN et al. The effect of fluconazole on the PK of methadone. *CPT* 1998 ;63 :655-62

Tarumi Y et al. Methadone and fluconazole respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom management.* 2002;23:148-53

Moody DE et al. Azole antifungal inhibition of buprenorphine, methadone and oxycodone *in vitro* metabolism. *J Anal Toxicol* 2015;39 :374-86

Scholler J et al. Ventricular bigeminy associated with voriconazole, methadone and esomeprazole. *Int J Clin Pharm* 2011;33:905-8

Présentation du dossier

Dans le cadre d'une variation concernant les spécialités à base de méthadone, la cellule IAM s'interroge sur l'opportunité du libellé suivant, proposé par l'AP-HP :

+ voriconazole :

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque de surdosage et risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique et adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone.

L'étude de Liu est randomisée, en double aveugle, elle porte sur 23 patients en groupes parallèles sous méthadone (dose de 30 à 100 mg/j), recevant pendant 5 jours soit le voriconazole 200 mg bid (n=16) soit un placebo (n=7). La pharmacocinétique de la méthadone a été évaluée seule, et après les 5 jours de traitement avec l'association.

Chez les 16 patients ayant reçu le voriconazole :

- pour l'isomère R, l'AUC₀₋₂₄ augmente de 47,2% (90% CI : 37,7-57,4) et la Cmax de 30,7% (90%CI : 22,2-39,8).
- pour l'isomère S, l'AUC₀₋₂₄ augmente de 103,4% (90% CI : 85,0-123,6) et la Cmax de 65,4% (90% CI: 52,6-79,2).

Pas de signe de sevrage ni de surdosage, malgré le doublement de l'isomère S.

L'isomère S ne se lie pas aux récepteurs μ , mais exerce l'activité anti NMDA (effet anticraving)

Une étude in vitro (Moody) mentionne : "Modeling based on estimated K_i values and plasma concentrations from the literature suggest that the orally administered azoles, particularly ketoconazole and voriconazole, have the greatest potential for inhibiting CYP3A4 pathways, as does voriconazole for the CYP2B6 pathways."

Deux voies majeures du métabolisme de la méthadone sont le CYP3A4 et le CYP2B6, qui seraient ainsi l'une et l'autre inhibées par le voriconazole.

L'étude de Cobb est randomisée, groupes parallèles, double aveugle vs placebo, les patients étant leurs propres témoins. Pas de signe de surdosage. Les résultats rejoignent ceux de Liu, mais sans distinction entre les isomères.

Enfin, Tarumi rapporte le cas d'un patient ayant présenté une dépression respiratoire (4 cycles/min, N:12-20) après addition de fluconazole, et qui semble liée à un surdosage, puisque réversible sous naloxone.

Une recherche dans la BNPV a été réalisée avec le voriconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou le posaconazole associés à la méthadone. Parmi la douzaine de cas retrouvés, deux cas sont décrits chez des patient HIV traités par méthadone et voriconazole, mais présence d'un facteur confondant (patients cocaïnomanes exposés de facto au risque torsadogène). Trois sont discutés ci-dessous, l'un d'eux est publié (Scholler) :

- Des signes de surdosage à la méthadone et une augmentation de l'intervalle QT (475 ms) ont été retrouvés chez une patiente de 34 ans, sous fluconazole pour une candidose, et nouvellement traitée par méthadone. La posologie de la méthadone, introduite à la dose habituelle de 30 mg, a été diminuée et le fluconazole temporairement arrêté, conduisant à une normalisation de l'ECG (426 ms). Dans ces conditions, il n'est pas facile de faire la part entre un allongement du QT dû à la seule méthadone et une IAM PK due au fluconazole. Cet antifongique est en effet un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C9, mais seul le CYP3A4 intervient, et de façon minoritaire, dans le métabolisme de la méthadone. Une IAM PD ne peut être totalement exclue, mais d'une part le fluconazole est réintroduit, et d'autre part son potentiel torsadogène reste anecdotique.
- Coma et bradypnée dans un contexte d'insuffisance hépato-cellulaire
- Bigéminisme ventriculaire sans allongement du QT, avec concentrations de méthadone et voriconazole augmentées pour des doses de 15 mg BID et 300 mg BID, respectivement. Baisse de la dose de méthadone à 10mg BID, retour à la normale des concentrations et évolution favorable. Autres médicaments : lévofloxacine (TdP+), amikacine, esoméprazole (CYP2C19++). Interaction PK possible avec voriconazole et esoméprazole ayant entraîné une augmentation des concentrations de méthadone

Dans Vigibase, 19 cas avec l'association sont retrouvés, et parmi ceux qui sont exploitables, on retrouve 2 TdP, 2 QT prolongés, une baisse du niveau de conscience, une arythmie (Scholler), une dyspnée avec TdP.

Le groupe de travail considère que les données (au moins PK, voire PV) sont en faveur d'une IAM pour le voriconazole, même si les conséquences cliniques demeurent peu étoffées. Mais la toxicité cardiaque

de la méthadone est dose-dépendante, et toute association susceptible de donner lieu à une augmentation de l'exposition est à retenir.

Question

Faut-il retenir une IAM entre ces deux médicaments ?

R : l'interaction est retenue et sera introduite dans le Thesaurus, avec le libellé suivant :

METHADONE

+ *VORICONAZOLE*

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée ; si besoin, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par le voriconazole et après son arrêt.

9. Prométhazine (Phénergan®) et torsades de pointes

Références documentaires

Owczuk R et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia* 2009;64:609-14

Présentation du dossier

Une étude randomisée a été effectuée sur deux groupes de sujets (40 patients) qui ont reçu par voie IV soit 25 mg de prométhazine soit 2.5 mg de midazolam. Ont été suivis : ECG, pression artérielle, intervalle QT corrigé (QTc) et un paramètre défini par (Tpeak-Tend time) qui permet de prendre en compte une inhomogénéité de l'onde T selon la localisation des cellules myocardiques (autrement dit, est-ce que toutes les cellules myocardiques réagissent de la même façon à une molécule potentiellement torsadogène, ou non). Ainsi, on expliquerait le faible nombre de cas de TdP avec l'amiodarone par une grande homogénéité de réponse sur l'onde T, mais ce n'est encore qu'une hypothèse.

Cette étude montre que la prométhazine augmente l'intervalle QTcb (corrigé selon méthode Bazett) d'environ 20 ms par rapport au midazolam, et ce, dès 10 min et jusqu'à 20 min après la prise. L'écart est plus faible (5 à 10 ms) avec la méthode de Fridericia. Le tableau 2 de la publication montre que le nombre de patients présentant un allongement de QT est indiscutablement plus élevé dans le groupe prométhazine que dans le groupe midazolam. Quant au paramètre Tpeak-Tend, la différence est maximale à 5min et s'atténue complètement à partir de 10 min, mais curieusement, cette différence existait avant les injections. La FC se maintient avec la prométhazine tandis qu'elle diminue avec le midazolam. On ne retrouve rien de significatif sur la pression artérielle.

Les auteurs concluent que la prométhazine IV augmente significativement le QTc mais sans influencer sur le paramètre de dispersion transmurale de la repolarisation, ce qui n'est pas tout à fait vrai, puisqu'à 5 min, il y a une petite différence (qui existait avant l'injection, cf. supra).

La question qui se pose à la lecture de cet article concerne la validité de ce paramètre Tpeak-Tend qui montre des différences avant l'injection des produits. Ces différences se maintiennent à 5 min, mais ensuite, le midazolam rejoint la prométhazine qui, elle, ne varie pas, ce qui semble indiquer que le Tpeak-Tend du midazolam augmente avec le temps (cf. fig.4).

Une recherche dans Vigilyze effectuée le 11/12/19 pour la prométhazine, avec le SMQ narrow « torsades de pointes/QT prolongation » retrouve 67 cas dédupliqués.

La prométhazine est le seul médicament suspect dans 15% des cas (n=10). Parmi ces 10 cas, la posologie n'est renseignée qu'à 2 reprises et elle est élevée (> 250 mg/j) dans un contexte de surdosage. On retrouve un allongement du QT dans 4 cas), une tachycardie ventriculaire dans 3 cas ; une torsade de pointes dans 3 cas.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité Phernergan®, réalisée en 2018, n'avait objectivé aucun trouble du rythme. Il n'y a pas de nouvelles données depuis.

Enfin, il est rappelé que l'allongement du QT ne conduit pas nécessairement à la survenue de torsades de pointes.

Question

La prométhazine doit-elle être considérée comme une substance susceptible de donner des torsades de pointes ?

R : Avis défavorable.

10. Lévothyroxine

Présentation du dossier

A l'occasion d'un PSUSA Lévothyrox®, de nouvelles demandes d'IAM ont été examinées.

Papaye => Non retenu

Deiana L et al. Ingestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. Endocr Pract 2012;18:98-100.

Une observation est publiée, dans un contexte de surconsommation du fruit chez un estivant. Il s'agit d'un cas d'hypothyroïdie chez un homme de 37 ans détectée dans les 2 semaines après un voyage aux Antilles, au cours duquel le patient rapporte comme seul changement notable la consommation de 5 à 6 papayes par jour. La TSH s'est stabilisée dans les semaines qui ont suivi son retour. Les médecins ont effectué une réintroduction de papaye avec dosage de TSH et ont observé à nouveau une augmentation de la TSH. Même si ce cas est démonstratif, il semble trop anecdotique pour retenir l'interaction à ce stade.

Goséréline => Non retenu

van Bon AC, Netherlands Journal of Medicine 2008;66:256-8)

Vigibase : pas de cas d'IAM mais 27 cas de troubles thyroïdiens (hyper/hypo...) sous goséreline sans lévothyroxine associée.

Le cas publié évoque des signes cliniques d'hyperthyroïdie avec élévation de la fT4 (27,4 pmol/l) et baisse de TSH (0,31 mU/l) et TBG (thyroid binding globulin) chez une patiente de 41 ans traitée par lévothyroxine, après la pose d'un implant de goséreline pour métrorragies. Apparition de signes cliniques (flush, hyperhydrose et fourmillement dans les bras et le cou) une semaine après la pose de l'implant. Trois semaines après la pose, fT4 normalisée (20 pmol/l) mais TSH toujours diminuée. La T3 n'a pas varié au cours de cette période. Normalisation de la TSH à 12 semaines, vraisemblablement après la fin de l'effet de l'implant, non renouvelé. Le mécanisme évoqué par les auteurs aurait un lien avec une diminution de la TBG concomitante à la diminution des estrogènes induite par la goséreline, et qui pourrait se faire l'écho de ce qui est retrouvé dans Vigibase. Cas similaires avec l'androgène fluoxymestérone. Apparemment, le traitement par goséreline aurait des conséquences sur la TBG... ?

Absence d'élément en faveur d'une IAM avec la lévothyroxine elle-même.

Raloxifène => Non retenu

Garwood CL et al. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy* 2006;26:881-5.

Siraj ES et al. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Int Med* 2003;163:1367-70.

Reindollar R et al. Effects of oral raloxifene on serum estradiol levels and other markers of estrogenicity. *Fertile Steril* 2002;78:469-72.

Ceresini G. et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11:176-9.

Duntas LH et al. Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: dependency on thyroid status. *Thyroid* 2001;11:779-82.

Variations, le plus souvent asymptomatiques, de la TSH et/ou de la TBG/SBG, qui semblent disparaître avec l'espacement des prises.

Vigilyze/BNPV = 0 cas France associant raloxifène et lévothyroxine, et 21 Monde, mais aucun cas d'anomalie thyroïdienne clairement rapporté, en dehors d'une déclaration japonaise de «test sanguin anormal» sans précision.

Compte tenu de la régularité de la prise de lévothyroxine, en général le matin et à jeun, il n'apparaît pas licite de retenir une IAM sur des données dont la traduction clinique est peu avérée.

Ciprofloxacine => Non retenu

3 publications sont disponibles :

[Cholongitas 2009 *Dermatol Online*] : 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson chez un patient traité par 150 µg de lévothyroxine et ayant reçu 10 jours de traitement par ciprofloxacine. Régression lente à l'arrêt de la ciprofloxacine. Le rôle d'une IAM dans la survenue de l'événement reste peu probable.

[Cooper 2005 *BMJ*] : 2 cas d'augmentation de la TSH après plusieurs semaines de traitement par ciprofloxacine chez des patients prenant de la lévothyroxine. Dans un cas, la TSH et la fT4 retrouvent des valeurs normales après espacement des prises de 6h. La chronologie est très évocatrice, mais la publication reste isolée, plutôt ancienne, avec deux cas seulement.

[Goldberg 2013] : étude sur 8 volontaires sains recevant l'association ciprofloxacine et lévothyroxine. Diminution de l'AUC de la lévothyroxine de 39%. Les auteurs évoquent une IAM sur l'absorption, avec des prélèvements qui vont jusqu'à 6h. La deuxième observation de Cooper mentionne qu'une administration de lévothyroxine et ciprofloxacine à 6h d'intervalle entraîne une normalisation rapide des

tests de la fonction thyroïdienne, d'où la nécessité de rappeler l'importance d'une prise à distance avec tout autre médicament.

IPP => Retenu

L'absorption de la lévothyroxine peut être altérée par les topiques gastro-intestinaux, cf. Thesaurus.

Plusieurs références retrouvent cet effet avec les IPP, mais pas toutes :

Skelin M et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. Clin Ther. 2017; 39:378-403. → **review (41 prospective and 11 retrospective clinical studies and 37 case reports). The majority of the interactions are clinically significant. They are based on the LT4 adsorption on interfering substances in the digestive tract, as well as a consequently reduced amount of the drug available for absorption. These interactions can be avoided by separating the administration of LT4 and the interfering substance.**

Seng Yue C et al. J Pharm Pharm Sci 2015;18:844-55. When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. → **Although both formulations are considered "bioequivalent" in healthy volunteers, they may not necessarily be bioequivalent in patients with impaired gastric pH conditions. Levothyroxine capsules may therefore be more appropriate for patients with decreased gastric acidity.**

Irving SA et al. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). Clin Endocrinol (Oxf) 2015;82:136-41
→ **Augmentation de la TSH avec les IPP**

Abi-Abib RC et al. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? Arg Bras Endocrinol Metabol 2014;58:731-6. → **pas d'interaction**

Vita R et al. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4481-6.
→ **Impact de la forme galénique (solution buvable moins affectée)**

Ananthakrishnan S et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. Thyroid 2008 May;18(5):493-8. doi: 10.1089/thy.2007.0381. → **pas d'interaction**

Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. Endocr Pract 2007;13:345-9. → **augmentation de la TSH**

Centanni M et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med. 2006;354:1787-95. → **conditions influencing the resorption of thyroxine let conclude that gastric acidity has a considerable effect on the bioavailability of iodothyronine. The mechanisms of iodothyronine resorption are not fully understood, but malabsorption may be caused by numerous factors, including inflammatory diseases. In this study, patients had gastrointestinal inflammation → facteurs favorisant la prise d'IPP...**

Dietrich JW et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy., Horm Metab Res 2006;38:57-9. → **pas d'interaction**

Vita R et al. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4481-6. → **24 patients avec TSH non contrôlée traités par IPP, switch LT4 comprimé vers solution et diminution significative de la TSH après le switch. Accrédite la thèse d'un effet des IPP sur la dissolution des comprimés de LT4. Argument indirect, mais assez fort sur l'existence d'une interaction.**

Sachmechi I et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007;13:345-9.

-> **Etude rétrospective avec cohorte contrôle (55 patients), 37 patients traités par LT4 chez qui a été initié un traitement par lansoprazole. Comparaison TSH avant et 2 mois après. TSH significativement différente dans le groupe traité, pas de différence dans le bras contrôle.**

Ananthakrishnet al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008;18:493-8. -> **Etude d'interaction 30 volontaires (10 esoméprazole, 10 famotidine). Evaluation de l'AUC de T3, T4 et T4 libre avant et 6 semaines après initiation. Pas de différence. Les pics de concentrations notamment ne diffèrent pas, ce qui n'accrédite pas la thèse d'une IAM sur l'absorption.**

Quelques études sont négatives, mais les trois quarts des publications sont en faveur d'une interaction entre la lévothyroxine et les IPP. Bien que les IPP se prennent le soir et les hormones thyroïdiennes le matin, le décalage des prises n'est pas approprié, puisque l'effet des IPP dure plus qu'un nyctémère. Une réduction de l'absorption des hormones thyroïdiennes paraît difficilement évitable, et doit être prise en compte dans l'ajustement de la dose.

Question

Faut-il retenir ces nouvelles interactions ?

R : papaye --> non
ciprofloxacine --> non
raloxifène --> non
goséréline --> non
IPP --> oui.

L'interaction suivante est ajoutée dans le Thesaurus :

HORMONES THYROIDIENNES

+ ANTISECRETOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

Diminution probable de l'absorption des hormones thyroïdiennes, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

Précaution d'emploi

Contrôle clinique et biologique régulier, avec augmentation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.

11. Ivermectine / AVK

Références documentaires

Gilbert BW, Slechta J. A case of ivermectin-induced warfarin toxicity: first published report. *Hosp-Pharm* 2018;53(6):393-394.

Présentation du dossier

Saisine de la cellule IAM sur un cas publié résumé dans le PSUR de l'ivermectine.

“Article presents a 68-year-old man who developed ivermectin induced warfarin toxicity associated with supra-therapeutic INR levels and a haematoma under his tongue following concomitant administration of ivermectin and warfarin [routes not stated].

The man presented to hospital with a massive haematoma under the tongue. The haematoma had pushed the tongue to the roof of the mouth. His medical history was notable for atrial fibrillation and aortic and mitral valve replacements for which he had chronically been receiving warfarin 5mg daily. He had no history of haematoma development or supra-therapeutic INRs. Anamnesis revealed that he had been prescribed ivermectin in two doses for a suspected scabies infection just prior to the current presentation. He had been instructed to take ivermectin 3mg initially, and to repeat the dose in a month in case his symptoms did not subside. A week prior to his first ivermectin dose, his INR had been 3.1 (while on warfarin 5mg daily). One week after the first ivermectin dose, his INR increased to 4.2. He was instructed to resume warfarin after holding two doses. Thereafter, his INR had reduced to 2.7. One month following his first ivermectin dose (two days prior to hospitalisation), his symptoms had not subsided, and he took another dose of ivermectin, as instructed. He took no other medications apart from warfarin at that time. He awoke the following morning with a large mass under the tongue. He was barely able to swallow; however, his breathing was unhampered. He presented to hospital, where his INR was found elevated beyond 20.

The man was treated with vitamin K and shifted to a tertiary care facility.

He received another dose of vitamin K, and his INR was found to be 3 after 5 hours. The haematoma under his tongue gradually decreased in size; however, he developed an abdominal haematoma. His haemoglobin levels were maintained above 7 g/dL throughout his admission.”

Les chronologies de ce cas rendent l'imputabilité de l'ivermectine plausible. Cependant, le retour à la normale de l'INR 5 h seulement après le traitement par vitamine K est très surprenant (il a été vérifié dans la publication que c'étaient bien des heures et non des jours).

Cette IAM a déjà été examinée au GTIAM 83, cf extrait infra.

« Le dossier se compose de deux observations rapportées à la firme.

La première est chez une patiente de 70 ans, ayant une dermatose à acariens, présentant des séquelles d'infarctus cérébral, troubles du rythme auriculaire, HTA, DNID, gastrite aiguë, épilepsie, nausées...) et qui prenait, entre autres médicaments (pravastatine, digoxine, disopyramide, amlodipine, acide valproïque, ranitidine) la warfarine depuis plusieurs années (1999), à la dose de 2 mg/j, avec un INR stable. L'ivermectine (9 mg/j) a été introduite et deux semaines plus tard, l'INR est monté à 6.36 (versus 2). Arrêt de la warfarine et réintroduction 4 jours plus tard quand l'INR est revenu à 2,74, à la dose de 1 mg. L'INR étant monté à 2,95, 5 jours plus tard, la dose de warfarine est réduite à 0,5 mg. Trois jours plus tard, l'INR est à 3,19, avec *suspicion* d'hémorragie gastro-intestinale (sans autre précision).

La deuxième observation est notablement moins fournie : augmentation du temps de prothrombine (de combien ?) avec un bras qui devient pourpre (*sic*) chez un patient qui reçoit de l'ivermectine alors qu'il était sous warfarine.

Seule la première observation est interprétable. Il y a effectivement augmentation de l'INR, mais celle-ci est objectivée seulement deux semaines après l'introduction de l'ivermectine. On ne connaît donc pas sa progression (lente ou récente) pendant ce laps de temps, dans un contexte infectieux. »

Dans la BNPV, 3 cas sont retrouvés. La chronologie fait défaut dans deux d'entre eux pour l'ensemble des médicaments prescrits et les IAM potentielles avec les co-médications sont nombreuses dans la 2^e observation. La 3^e observation est davantage recevable. A noter un doublon, la seule différence tenant dans deux rajouts des LLT « prurit et dermatite eczématoïde ».

Question

Faut-il retenir une IAM entre l'ivermectine et les antivitamines K ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

12. Ciclosporine / lamotrigine

Présentation du dossier

Deux cas marquants évoquent une IAM PK avec cette association.

Le 1er cas est visiblement dû à une dose initiale trop élevée en ciclosporine, en témoigne la dose d'entretien, 60% plus faible. On note l'association avec un -ciclovir, sur un rein pas forcément fonctionnel. Le délai est trop bref pour évoquer une néphrotoxicité, mais le contexte reste peu favorable. Il n'est pas précisé si le Lamictal a été réintroduit.

Quant au 2e cas, il est très surprenant que l'augmentation de 175 à 200 mg de lamotrigine puisse tripler les concentrations de ciclosporine. Mais la montée importante des concentrations demeure inexpliquée.

Malgré une chronologie compatible avec déchallenge positif, il n'y a pas de rationnel PK/PD. Rien n'est retrouvé dans la littérature.

Question

Faut-il retenir une IAM entre la lamotrigine et la ciclosporine ?

R : L'interaction n'est pas retenue.

13. Ibrutinib / lamotrigine

Extrait du rapport d'enquête Imbruvica® :

« Crise d'épilepsie 4 mois après le début du traitement par l'ibrutinib chez une patiente de 86 ans traitée par lamotrigine au long cours et bien équilibrée. Mise en évidence d'un sous-dosage en lamotrigine (2,2 ng/mL, N=2,5-15 ng/mL). Une IAM ibrutinib/lamotrigine est évoquée, par l'intermédiaire de l'UGT1A1 »

Il n'y a pas de rationnel PK à l'appui d'une baisse des concentrations de lamotrigine par l'ITK: dans l'AMM d'Imbruvica®, il est bien évoqué un potentiel inducteur faible sur l'UGT1A1, mais ce n'est pas cette UGT-ci qui métabolise la lamotrigine (isoformes 1A4/2B7).

Mais surtout, le délai de 4 mois entre l'introduction d'Imbruvica* et la crise d'épilepsie serait très long si l'on avait affaire à une IAM par induction enzymatique, dont le délai d'apparition est de 10-15 jours.

Question

Faut-il retenir une IAM entre la lamotrigine et l'ibrutinib ?

R : L'interaction n'est pas retenue.