

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 COMPTE RENDU

Séance du 13 octobre 2020 – GTIAM 125

Liste des personnes présentes

Membres présents

BIHAN Kévin
GABORIAU Louise
LAGARCE Laurence
LEMAITRE Florian
MAHÉ Julien

Membres excusés

AUFFRET Marine
LEPELLEY Marion
MOREL Aurore
POLARD-RIOU Elisabeth
ROBERT Nathalie

Participants de l'ANSM

AULA Anne-Cécile
HUEBER Stéphanie
SAINT-SALVI Béatrice

Autres intervenants

Emmanuel OGER (Rennes)

Secrétariat du Comité

GARCINI Martine

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 08/06/2020	Pour approbation
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt	
III - Dossiers thématiques – Saisines externes <ul style="list-style-type: none">• prégabaline / gabapentine et dépression respiratoire• fluconazole /atorvastatine (et simvastatine)	Pour discussion
IV - Dossiers produits – Substances (National) <ul style="list-style-type: none">• apixaban, rivaroxaban / inhibiteurs modérés du CYP3A4• doxycycline / rifampicine	Pour discussion
V - Dossiers produits – Substances (Europe) <ul style="list-style-type: none">- metformine / dolutégravir, rifampicine- sotalol (et par extension, autres TdP+) / IPP	Pour discussion
VI - Cas marquants <ul style="list-style-type: none">- ITK, daptomycine, statines... et effets musculaires	Pour discussion
VII – Autres <ul style="list-style-type: none">- phénytoïne / cytotoxiques- éthinylestradiol / lamotrigine- buprénorphine / 5HT	Pour discussion

1. prégabaline, gabapentine et dépression respiratoire

Références documentaires

Prescrire, mai 2020.

FDA : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>

Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin has analgesic, ventilatory, and cognitive effects in combination with remifentanyl. *Anesthesiology* 2016;124:141-9 (réf 7 FDA)

Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2017;26:166-70 (réf 8 FDA)

Présentation du dossier

Introduction

Fin 2019, la FDA rapporte 49 cas d'insuffisance respiratoire sévère, dont 12 fatals, sur 5 ans, chez des patients traités par prégabaline ou gabapentine. Il existe au moins un facteur de risque associé (autres médicaments déprimeurs du SNC ou facteur favorisant : âge, BPCO).

Analyse

Le présent travail a eu pour objectif de comparer l'effet déprimeur respiratoire de ces deux médicaments à celui des opiacés ou des benzodiazépines, auxquels ils sont souvent associés. La première requête a été faite en septembre 2020, la seconde en janvier 2021. Ces résultats ont été présentés au Congrès de l'Encéphale 2021.

Données disponibles

Deux publications alimentent la réflexion.

L'étude de Piovezan a été réalisée chez des sujets âgés « sains », à savoir sans apnée du sommeil et sans obésité, et elle montre un effet propre mais modéré. Son existence même dément le dernier paragraphe de la rubrique interaction de Lyrica® (« *Aucune étude pharmacodynamique spécifique d'interaction n'a été conduite chez les sujets âgés volontaires* »).

L'étude de Myhre, effectuée selon un plan expérimental en carré latin chez des volontaires sains, démontre, au moyen de tests pharmacodynamiques sur la ventilation, les fonctions cognitives et la douleur, une potentialisation de l'effet du rémifentanyl par la prégabaline. Sans surprise, le premier est quantitativement largement dominant.

Pour rappel, le mécanisme d'action des gabapentinoïdes s'exerce via le blocage des canaux calciques et non via les récepteurs GABA.

Les interactions retenues jusqu'alors l'ont été depuis les années 90 entre les 3 classes thérapeutiques véritablement à risque, à savoir les BZD, les opiacés et les barbituriques. L'utilisation de ceux-ci se limite désormais au phénobarbital. Ces IAM sont individualisées en mentionnant ce risque, et ont été récemment actualisées avec le libellé renforcé du PRAC.

Méthodes

Deux requêtes ont été effectuées dans la base nationale de pharmacovigilance.

La requête 1 a eu pour objectif d'évaluer l'effet déclencheur, voire additif, de la prégabaline ou de la gabapentine chez des patients déjà traités par un morphinique.

En thérapie substitutive, la buprénorphine et la méthadone sont utilisées. Dans l'indication analgésie, le choix du fentanyl et de l'oxycodone en tant que morphiniques de palier III s'est appuyé sur le volume des prescriptions.

La recherche a porté sur les effets indésirables suivants, selon la classification internationale MedDRA : insuffisance respiratoire / hypoxie / bradypnée / dépression respiratoire / coma / décès. Les décès non liés à une atteinte centrale ont été exclus de l'analyse.

Seules les observations de patients traités au long cours par morphiniques, avec introduction ultérieure du gabapentinoïde, ont été retenues.

La requête 2 s'est intéressée aux cas avec BZD (diazépam / oxazépam / bromazépam / alprazolam) en écartant les cas de patients recevant des opiacés. Leur effet dépressur respiratoire étant prédominant, ils peuvent masquer l'éventuel effet du gabapentinoïde.

Résultats

La requête 1 a retrouvé 95 cas, dont 81 avec la prégabaline, soit 85%. Les trois quarts ont reçu un opiacé à visée antalgique, le dernier quart est traité pour sevrage. L'association à une BZD est quasi constante. Les patients étaient pour la plupart suivis en oncologie.

Seuls 2 cas de dépression respiratoire s'observent avec la prégabaline utilisée dans un contexte de toxicodépendance (achat dans la rue), alors que le traitement par méthadone ou buprénorphine est déjà institué. Il s'agit de prises uniques, 1500 mg (à raison de 5 comprimés à 300 mg) et 450 mg. La posologie maximale étant de 600 mg/jour en 2 ou 3 prises, la dose de 450 mg correspond à un excédent de 50% de la dose unitaire. L'association de prégabaline avec un morphinique se fait donc hors mésusage, dans son indication antalgique.

Il n'y a pas de cas retrouvé avec la gabapentine où celle-ci aurait été introduite postérieurement à l'opiacé.

La requête 2 a trouvé 65 cas, dont 52 avec la prégabaline, soit 80%. De nombreux autres psychotropes sont associés, outre les benzodiazépines. Il s'agit dans la plupart de situation d'intoxication médicamenteuse volontaire, avec coma sans dépression respiratoire.

Cette requête retrouve 7 cas de dépression respiratoire à doses usuelles de prégabaline. Parmi eux, 5 sont des pneumopathies sévères. Il reste donc 2 cas pour lesquels la dépression respiratoire semble liée à la prise de prégabaline.

Conclusion

La requête 1 ne précise pas les dates d'introduction de l'opiacé et du gabapentinoïde. Lorsqu'elles sont connues, le gabapentinoïde a été le plus souvent initié antérieurement à l'opiacé, ce qui est logique en termes de stratégie thérapeutique, mais ne permet pas de lui imputer l'effet dépressur central, notamment respiratoire.

Pour s'affranchir de l'effet des morphiniques, la requête 2 a extrait les cas avec BZD + gabapentinoïdes sans opiacés. Elle a montré que leur utilisation se faisait majoritairement en mésusage (68% des cas sont des IMV), chez des patients qui avaient des pathologies lourdes. L'IMV n'est donc pas nécessairement le reflet d'une toxicodépendance.

Deux études contrôlées ont montré que l'effet dépressur respiratoire de la prégabaline ou de la gabapentine est réel mais mineur, comparé à celui d'un opiacé. Les circonstances propices à leur toxicité sont ici précisées. Il convient d'être vigilant quant à leur usage détourné, de plus en plus fréquent selon les centres d'addictovigilance et la littérature.

Addendum post-réunion : Dans un communiqué actualisé le 21/05/2021, l'ANSM mentionne pour la **prégabaline en situation de mésusage** que « des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entrainerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès lié aux opioïdes ». Ce communiqué faisait suite à la présentation du rapport d'addictovigilance sur la prégabaline du CEIP-A de Toulouse au CSP Psychotropes, Stupéfiants et des addictions du 1er octobre 2020.

En résumé

Il apparaît que l'effet potentialisateur des gabapentinoïdes est minime. Leur effet propre ne saurait se comparer à celui des BZD, elles-mêmes nettement moins à risque que les opiacés.

Dans la mesure où il ne semble pas que les gabapentinoïdes puissent à eux seuls provoquer une dépression respiratoire, a fortiori un coma, la nécessité d'un chapeau est discutable. Le principe d'un chapeau est de rassembler des molécules qui partagent un effet, même inégal, en intensité ou en durée. Aucune donnée, publiée ou non, n'indique que c'est le cas ici.

Question

Faut-il créer un chapeau « médicaments déprimeurs respiratoires » dans le Thesaurus?

Avis du GTIAM : avis défavorable

2. Fluconazole / atorvastatine (et simvastatine)

Références documentaires

Cas LL20200981

Hsiao SH et al. Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review. J Clin Pharm Ther. 2016;41:575-8.

Kahri J et al. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. Eur J Clin Pharmacol, 2005;60:905–907.

Présentation du dossier

Il s'agit d'un patient cirrhotique (LL20200981 - CHILD A6) traité au long cours par atorvastatine, présentant une perturbation de son bilan hépatique suite à l'introduction de fluconazole (200 mg/j) et PYLERA® (métronidazole, bismuth, tétracycline). La manifestation biologique d'une atteinte musculaire (CPK 165181 UI/L) pose l'hypothèse d'une IAM fluconazole/atorvastatine. Le CRPV évoque aussi une décompensation de la cirrhose qui aurait pu amplifier la toxicité musculaire de la statine.

Ce n'est pas le premier cas avec l'atorvastatine, d'autres ont été rapportés avec la simvastatine. Pour rappel, le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4 et les interactions participant de ce mécanisme sont nombreuses dans le Thesaurus. Cette interaction figure déjà dans les RCP de Triflucan®, Zocor® et Tahor®.

Question

Faut-il retenir une interaction entre le fluconazole et les statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine) ?

Avis du GTIAM : avis favorable

L'interaction est retenue au niveau précaution d'emploi, avec proposition d'un ajustement posologique.

FLUCONAZOLE

+ ATORVASTATINE, SIMVASTATINE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine ou de l'atorvastatine).

PRECAUTION D'EMPLOI

Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j avec la statine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

3. AOD CYP3A4-dépendants / inhibiteurs modérés du CYP3A4

Références documentaires

Rapport du Pr Emmanuel Oger (Rennes)

Chang S-H et al. Association between use of non-vitamin k oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. JAMA. 2017;318:1250-59.

Pham P et al. Association of oral anticoagulants and verapamil or diltiazem with adverse bleeding events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and normal kidney function. JAMA Netw Open. 2020:e203593.

Hanigan S et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. J Thrombosis Thrombolysis 2020;49:636-43

Howell D et al. Bleeding risk with apixaban when using cardiac P-glycoprotein inhibitors. Int J Clin Cardiol Res. 2018;2(3): 061-065.

Bartlett JW et al. Clinical safety outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation on rivaroxaban and diltiazem. Ann Pharmacother 2019;53:21-27.

Washam JB et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients taking nondihydropyridine calcium channel blockers for atrial fibrillation (from the ROCKET AF Trial). Am J Cardiol. 2017;120:588-594.

Ammar A et al. Dangerous duo of diltiazem and rivaroxaban resulting in hemorrhagic pericarditis. Critical Care Medicine 2020;48:101

Présentation du dossier

Les interactions du dabigatran avec le vérapamil et l'amiodarone, présentes dans le RCP de la spécialité Pradaxa®, et mentionnées dans le Thesaurus, sont P-gp dépendante. La question d'une interaction CYP3A4-dépendante se pose pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban), qui sont avant tout substrats du CYP3A4. Or l'amiodarone et le vérapamil sont aussi des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Et leur association est attendue, surtout avec l'amiodarone, un des antiarythmiques parmi les plus prescrits. Le diltiazem inhibe uniquement le CYP3A4, sans action sur la P-gp.

Cette interaction est donc pharmacocinétique, avec une augmentation modeste de l'exposition de l'AOD, mais sans qu'on lui connaisse de traduction clinique. Les RCP européens des AOD ne mentionnent pas d'ajustement posologique avec ces 3 inhibiteurs modérés.

Il est à noter que le fluconazole, inhibiteur également modéré, quoique légèrement plus puissant qu'eux, fait l'objet d'une association déconseillée avec ces deux AOD. Un cas clinique grave a été retrouvé entre le fluconazole et le rivaroxaban il y a 5 ans de cela, justifiant l'ajout de l'interaction dans le Thesaurus sur la base du triple rationnel PK / clinique / chronologique.

Plusieurs publications montrent une augmentation modérée des concentrations des deux AOD en présence de ces inhibiteurs modérés.

Des études observationnelles, recherchant des saignements dits majeurs (cérébral, gastro-intestinal, pleural, péritonéal) dans un contexte de FA non valvulaire, ont été discutées à l'appui de cette hypothèse. Les groupes comparés étaient AOD seul vs. AOD + médicament potentiellement interactif.

Hanigan et al

Inconvénients de l'étude :

Effectifs faibles (200 patients, avec score de propension) sans calcul du nombre de sujets nécessaires. Utilisation d'un critère composite avec puissance amoindrie.

Date de début d'inclusion dans la cohorte et date de début des traitements non précisées (problème de la déplétion des sujets à risque). Biais de sélection / indication.

Les auteurs n'expliquent pas comment l'événement a été déterminé.

Un tiers des patients est sous aspirine, ce qui peut introduire un biais dans l'origine des saignements.

Toutefois, ils sont représentés de façon égale dans chaque groupe.

Points positifs de l'étude :

Prise en compte du délai minimal d'exposition.

Proportion importante de patients sous diltiazem (ce qui minimise l'effet parasite sur la P-gp).

L'étude montre une tendance à l'existence d'une IAM (la ligne diltiazem du tableau 3 mentionne davantage de « tous saignements confondus », même si NS).

Pham et al

Patients avec fonction rénale normale. Contrôle interne (groupe de référence) avec amlodipine et métoprolol utilisés dans l'HTA, pour minimiser le biais d'indication. La distinction n'est pas faite entre le vérapamil et le diltiazem. Le dabigatran sort avec ces deux médicaments, ce qui est attendu avec le vérapamil, mais pose question pour le diltiazem. Etude non contributive.

Howell et al

Deux groupes à l'étude : apixaban seul vs. apixaban + amiodarone ou carvedilol ou vérapamil. Pas de différence sur les événements hémorragiques. Le carvedilol est un inhibiteur modéré de la P-gp et pas du tout du CYP3A4. Or il est majoritairement représenté. L'apixaban n'est pas un substrat de la P-gp, en tout cas aux concentrations circulantes. L'amiodarone et le vérapamil sont très sous-représentés. L'étude ne répond pas à la question posée.

Ammar et al

IL s'agit d'un cas isolé avec hémorragie du péricarde, pour lequel les auteurs s'interrogent sur la conséquence d'une IAM PK entre diltiazem et rivaroxaban + amiodarone (= 2 inhibiteurs du CYP3A4). Mais il s'agit d'une IC stade IV (NYHA), et l'amiodarone rajoutée au diltiazem favorise les saignements.

Chang et al

Etude sur la base de données de l'assurance maladie de Taiwan : interaction retrouvée avec l'amiodarone pour tous les AOD, rien avec le vérapamil et le diltiazem, interaction++ avec le fluconazole,

ainsi qu'avec la phénytoïne et la rifampicine... alors que ce sont des inducteurs !? Le biais d'indication n'est pas contrôlé.

Bartlett et al

Etude cas-témoin portant 2 x 143 patients (1 :1) avec ACFA non valvulaire, d'âge moyen 69 ans, avec une CICr de 87 mL/min, exposés au moins 1 mois à l'association diltiazem et rivaroxaban (12 et 16 mois respectivement). Pas de différence entre les groupes sur les saignements graves et non graves.

En résumé, les études disponibles sont peu puissantes et contradictoires, et ne permettent pas de statuer sur l'existence d'une interaction, ni de l'exclure formellement. Le problème tient essentiellement à l'environnement clinique, ici l'ACFA, avec des patients vasculaires, polypathologiques, et de nombreux facteurs qui contrecarrent cette détection, malgré les moyens mis en œuvre pour les contourner. Si IAM il y a, l'effet est de petite taille, peu détectable, avec un HR < 1,5.

La question du « poids » d'une variation PK somme toute modeste dans la survenue d'un événement hémorragique majeur est posée.

Question

Faut-il retenir une interaction entre les AOD CYP3A4-dépendants et les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (amiodarone, vérapamil, diltiazem) ?

Avis du GTIAM : avis défavorable

4. doxycycline / rifampicine

Références documentaires

Garraffo A et al. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of doxycycline. *Infection* 1988;16:297-298.

Colmenero JD et al. Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2798-802

Bessard G et al. Modification de la pharmacocinétique de la doxycycline par l'administration de rifampicine chez l'homme. *Med Mal Infect* 1983;13:138-41.

Solera J et al. Meta-analysis of the efficacy of the combination of rifampicin and doxycycline in the treatment of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2731-8.

Présentation du dossier

Un générique de doxycycline souhaite mentionner une IAM avec la rifampicine :

En tant qu'inducteur enzymatique, la rifampicine peut augmenter le métabolisme de la doxycycline. Des concentrations sous-thérapeutiques de doxycycline peuvent en résulter. Il est conseillé de surveiller l'utilisation concomitante et une augmentation de la dose de doxycycline peut être nécessaire.

La firme se base sur 2 publications.

Dans l'étude de Garraffo, la pharmacocinétique de la doxycycline a été comparée après 6 jours de monothérapie et 8 jours d'association à la rifampicine, chez 7 patients. On retrouve une diminution moyenne d'AUC de moitié et de la Cmax d'un tiers. Cependant, au niveau individuel, 2 groupes de

patients peuvent être distingués : chez 3 patients, l'exposition de la doxycycline est inférieure à celles des quatre autres et la rifampicine est sans effet. A contrario, chez les 4 autres patients, l'exposition est très réduite sous l'action de la rifampicine. (NB : le patient 4 avait une AUC faible au départ mais qui a quand même été réduite de moitié). L'hypothèse avancée par les auteurs est que certains patients sont des métaboliseurs extensifs (mais la doxycycline n'est pas métabolisée...?!) sur lesquels la rifampicine n'a pas d'impact. A l'appui de cette hypothèse, la demi-vie initialement courte de la doxycycline ne varie pas. Les patients chez qui une réduction de l'exposition est observée formeraient, quant à eux, un groupe de métaboliseurs lents avec métabolisme inductible.

L'étude de Colmenero réalisée chez 19 patients atteints de brucellose a recherché dans quelle mesure la rifampicine diminuait les niveaux plasmatiques de doxycycline. Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- groupe A (doxycycline + streptomycine) : 9 patients
- groupe B (doxycycline + rifampicine) : 10 patients

A noter qu'un patient du groupe B a ensuite été traité par le traitement A en raison d'une rechute, ce qui porte l'effectif final du groupe A à 10.

L'AUC de la doxycycline était plus de deux fois supérieure dans le groupe A, et la demi-vie plus de 2 fois plus longue, avec une clairance presque diminuée de moitié.

Seulement 4 sujets sur 7 ont eu des concentrations de doxycycline réduites par la rifampicine. La cycline n'étant pas métabolisée, cette diminution trouve peut-être son origine dans le blocage d'un transporteur rénal ou entérocytaire, la P-gp par ex, induite par la rifampicine, ce qui majore l'extrusion de l'antibiotique et concoure à sa moindre exposition.

Deux autres publications peuvent être mentionnées :

- celle de Bessard (citée par Garraffo) fait état d'une diminution de la demi-vie de la doxycycline de 14,5 à 8 h en présence de rifampicine chez 5 patients atteints de brucellose.
- l'article de Solera (en espagnol) est une méta-analyse portant sur 6 études (réalisées entre 1985 et 1992), avec 544 patients évaluables atteints de brucellose. Deux essais ont notamment montré une différence statistiquement significative en faveur du traitement streptomycine+doxycycline par rapport à rifampicine+doxycycline, en termes de récurrences et guérisons. Cependant, en l'absence de PK, il est difficile d'y voir un effet propre de la rifampicine sur les taux circulants de doxycycline.

Discussion

Une recherche sur l'association a été faite dans la BNPV, en ciblant la perte d'efficacité/diminution d'effet ou une baisse des concentrations, sans apporter de résultat. Il est à noter que ce type de recherche est souvent infructueuse.

En pratique, le traitement de la brucellose non compliquée repose sur l'association pendant 6 semaines de doxycycline et de rifampicine. Au-delà du suivi clinique, des mesures des titres sérologiques doivent être répétées pendant 1 an. Même traités par antibiotiques, environ 5 à 15% des patients rechutent.

Les experts infectiologues interrogés font état d'absence d'échec de cette association, ce qui est à rapprocher du taux évoqué de 10%. Ils soulignent toutefois que c'est une indication rare, ce qui forcément limite le retour d'expérience. La doxycycline peut se doser, mais il n'existe pas de fourchette thérapeutique définie, tout au plus des concentrations attendues.

Dans la mesure où aucun lien n'est établi entre des baisses de concentrations et un échec thérapeutique, aucune CAT à type d'ajustement de posologie ne peut être dispensée. Mais le taux

d'échecs, quoique faible, et la littérature, même ancienne, justifient d'alerter sur cette éventualité qui demeure factuelle, strictement PK. Un niveau à prendre en compte est par conséquent proposé.

Le Thesaurus mentionne une interaction entre la doxycycline et les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, probablement retenue avant 1993, car non indexée dans la base de données du suivi des GTIAM. Bien qu'il ne s'agisse pas de brucellose, les libellés et niveaux de contrainte sont alignés.

Question

Faut-il retenir une interaction entre la rifampicine et la doxycycline ?

Avis du GTIAM : favorable

Le libellé proposé est :

DOCYCYCLINE

+ RIFAMPICINE, ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Risque de diminution importante des concentrations de doxycycline.

A prendre en compte

5. Metformine et inhibiteurs des transporteurs rénaux

Références documentaires

Müller et al. importance of oct2 and mate1 for the cimetidine-metformin interaction: insights from investigations of polarized transport in single- and double-transfected mdck cells with a focus on perpetrator disposition. *Mol Pharmaceutics* 2018;15 :3425–33

Cho SK et al. Rifampin enhances the glucose-lowering effect of metformin and increases OCT1 mRNA levels in healthy participants. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:416-21.

Te Brake LHM et al. TANDEM Consortium. Rifampicin alters metformin plasma exposure but not blood glucose levels in diabetic tuberculosis patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:730-7.

Li L et al. Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *Diabet Med.* 2017;34:485-9.

Pampurik C et al. Acidose lactique associée à la metformine: mythe ou réalité ? *Rev Med Suisse,* 2019 ;639:422–6.

Présentation du dossier

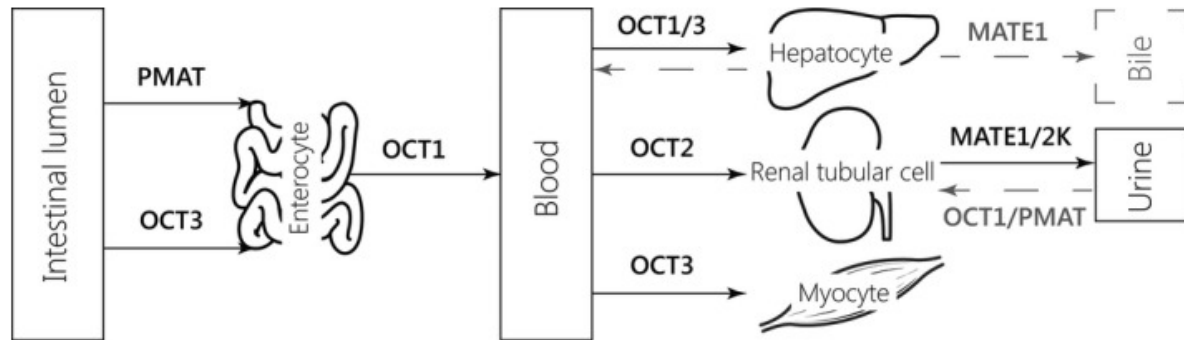
1 - Metformine + dolutégravir

La metformine revient souvent dans les discussions de dossiers européens, car elle est un substrat de référence des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. Lorsqu'elle est donnée avec des médicaments qui se lient à ce transporteur, son élimination est ralentie et ses concentrations augmentées. Quelques substances ont été identifiées pour provoquer une interaction in vitro et/ou uniquement pharmacocinétique avec la metformine. Il s'agit de la cimétidine, de l'isavuconazole, de la ranolazine, du triméthoprime, du vandétanib pour les premières, du dolutégravir et de la rifampicine pour les seconds. La cellule Interactions ne retient pas dans le Thesaurus les IAM provenant des résultats d'études in vitro.

Une étude PK montre que le dolutégravir augmente les concentrations de metformine de 79 %.

Extrait du RCP de la spécialité TIVICAY® :

« *In vitro*, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ ou de MATE-1 (par ex., fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) ».



Principaux transporteurs impliqués dans l'absorption, la captation hépatique et l'excrétion de la metformine (Te Brake et al. CPT 2019).

Discussion

La marge thérapeutique de la metformine peut-elle être considérée comme « large » ? Ou encore, un presque doublement de l'exposition peut-il retentir sur l'équilibre acido-basique d'un patient ? Ou bien la toxicité de la metformine (acidose lactique très rare mais à pronostic sévère) s'observe-t-elle uniquement dans des circonstances physiopathologiques critiques (collapsus cardio-circulatoire, déshydratation aiguë (diarrhée...), sepsis, IRA...)? Ces situations ont en effet en commun de s'accompagner d'une hypoperfusion tissulaire qui, avec l'hémoconcentration, dévoile la toxicité.

Les experts du GTIAM apportent des éléments additionnels suivants :

Dans une thèse réalisée sur des patients hospitalisés en réanimation (Truong 2020), les valeurs de metformine étaient comprises entre 2,4 et 110 mg/L (médiane = 14,05 mg/l) mais le critère d'inclusion était de 2,3 mg/L, valeur considérée comme un surdosage. Sur les 198 patients analysés, 49,5 % avaient un ATCD ayant pu favoriser la survenue d'une acidose lactique (anémie sévère, insuffisance cardiaque, intoxication alcoolique, jeûne prolongé...).

Parmi les causes retenues d'acidose lactique :

- 1) insuffisance rénale sévère (iatrogène ou par déshydratation principalement : 64 %
- 2) infection grave : 19 % ;
- 3) choc : 10 %.

Une autre thèse (Stevens 2018) a été produite à partir des données du CAP d'Angers sur les acidoses lactiques sous metformine. Extrait : « L'objectif était de mettre en évidence les principaux facteurs de risque d'intoxication par la metformine. Dans cette étude, 382 cas d'intoxication avec au moins une prise de metformine ont été rapportés, dont 67 cas graves avec 21 décès. Elle a mis en évidence les principaux facteurs de risque de sévérité : la prise de metformine au long cours chez des patients diabétique de type 2 et la présence d'un épisode de diarrhée. Dans les 21 décès, les symptômes digestifs et notamment un épisode de diarrhée sont largement retrouvés et l'insuffisance rénale aiguë dans la quasi-totalité des cas (20/21). Ces dossiers ont également en commun que la metformine n'a jamais été suspendue ou arrêtée. Dans une étude de 2002 publiée dans l'American

Medical Association, il a été montré que le risque de complications graves est proche de zéro quand les contre-indications sont respectées. Mais en pratique clinique, elles ne sont toutefois pas respectées dans 14 à 27% des cas (Calabrese et al, 2002) ».

Ces résultats sont à rapprocher des conclusions d'une synthèse parue dans la Revue Médicale Suisse, qui corrèle l'acidose lactique à une affection susceptible de baisser le débit de filtration glomérulaire : déshydratation, infection, intervention chirurgicale ou injection de produit de contraste iodé. Il faut y penser lors d'une altération hémodynamique chez un patient sous metformine, particulièrement en présence d'une acidose lactique (trou anionique). Cet effet rare mais grave, souvent complexe et multifactoriel, peut être favorisé par la metformine qui modifie l'équilibre entre production et élimination de lactate, mais il est souvent précipité par une pathologie intercurrente, la plus importante étant l'insuffisance rénale aiguë, qu'elle soit primitive ou secondaire.

Au vu de ces données et de la littérature, il apparaît peu vraisemblable qu'une majoration isolée de 79% des concentrations de metformine puisse générer une acidose lactique, alors même qu'on autorise la metformine dans l'insuffisance rénale chronique jusqu'à un DFG de 30 mL/min.

Compte tenu :

- de la survenue d'acidoses lactiques rapportées au décours de circonstances propices,
- des précautions qui entourent l'usage de la metformine chez l'insuffisant rénal,
- de la rubrique « surdosage » du RCP de nature rassurante,

il ne semble pas que cette variation de 79% des concentrations de metformine puisse provoquer à elle seule une toxicité sous la forme d'acidose lactique.

Pour le dire autrement, l'IRC (avec l'adaptation posologique qui va avec) se superpose voire s'additionne à l'IAM PK avec le dolutégravir, mais sans être dans le même registre que les situations aiguës précédemment rappelées.

Il convient néanmoins de prendre en compte cette IAM PK au même titre que l'IRC. Sachant que la dose est diminuée de moitié en cas d'insuffisance rénale modérée, il faudra envisager de la diminuer du quart si le dolutégravir lui est associé.

2 - Metformine + rifampicine

Autre sujet intéressant la metformine, mais soulevé dans la foulée par le laboratoire titulaire de la spécialité TIVICAY®, qui informe l'ANSM des libellés avalisés par le PRAC pour cette IAM.

Le libellé proposé pour la rifampicine dit le contraire de celui figurant actuellement dans le Thesaurus :

Thesaurus 2019	Proposition Boehringer-Ingelheim
<i>Diminution des concentrations de metformine par la rifampicine.</i>	<i>Augmentation des concentrations de metformine par la rifampicine.</i>

Deux études in vivo entre rifampicine et metformine sont publiées : Cho 2011 et Te Brake 2019.

Chez Cho, l'effet de l'association a été étudié via un test d'HGPO chez 16 volontaires, avec majoration des glycémies de 42 à 55% sur la 1^{ère} heure. Selon les auteurs, cet effet n'est pas lié à une augmentation de l'exposition de la metformine (qui est de 13%), mais à une captation intra-hépatique accrue de la metformine par stimulation, PXR-dépendante, de l'expression de l'OCT1. Quoi qu'il en soit, ces résultats ne sont pas le reflet du libellé actuel du Thesaurus, qui indique une baisse des concentrations de metformine. Etude très... expérimentale.

L'étude de Te Brake est menée chez des patients diabétiques porteurs de tuberculose. Elle présente aussi une amplitude PK modeste, mais sans traduction PD :

- augmentation des concentrations de metformine : rapports d'AUC_{0-tau} et de C_{max} pendant/après traitement par rifampicine de 1.28 (90% CI : 1,13-1.44) / 1,19 (90% CI 1.02-1.38; n = 22)
- modification non significative sous rifampicine de l'effet de la metformine sur le glucose (n = 18).

Les auteurs recommandent de ne pas modifier le suivi glycémique.

L'un dans l'autre, le libellé du Thesaurus est certes inexact, mais celui du PRAC fait état de variations PK très modérées et sans traduction clinique.

Questions

Faut-il conserver le libellé des IAM entre la metformine et 1/ le dolutégravir 2/ la rifampicine :

1/ Le libellé de la CAT de l'interaction avec le dolutégravir est légèrement modifié, pour prendre en compte l'IAM PK en cas d'IRC préexistante :

« Chez le patient avec une insuffisance rénale modérée, surveillance clinique et éventuelle réduction supplémentaire de la posologie de metformine ».

2/ Au vu des variations PK minimes, et à la traduction clinique incertaine, il est proposé de supprimer l'IAM avec la rifampicine du Thesaurus, en attendant d'éventuelles données plus convaincantes.

6. IPP, magnésium et torsades de pointes

Références documentaires

Lazzerini PE et al. Proton pump inhibitors and serum magnesium levels in patients with torsades de pointes. Front Pharmacol. 2018;20:363.

Présentation du dossier

La firme titulaire de la spécialité Sotalex® s'étonne de ne pas trouver dans le Thesaurus une IAM ajoutée à l'occasion d'un PSUR entre le sotalol, authentique torsadogène, et les IPP, l'hypomagnésémie en présence d'un traitement par IPP favorisant la survenue de torsades de pointes. L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie sont des effets connus des IPP. A supposer que l'hypothèse soit validée, il ne s'agirait pas d'une IAM à proprement parler, PK, PD, PK/PD entre les IPP et le sotalol, mais d'un effet (sur le Mg) qui serait un facteur favorisant d'un effet (TdP+) d'un autre. C'est ce que la cellule IAM a appelé de longue date l'interaction « poupées russes », cf. diurétiques ⇔ hypocalcémie ⇔ digoxine.

Parmi les nombreuses publications fournies, une seule est en rapport avec la demande. Les auteurs se sont intéressés aux concentrations plasmatiques du magnésium chez des patients hospitalisés pour un épisode de torsades de pointes.

48 patients d'âge moyen 81 ans ont été inclus, avec des pathologies cardiaques pour la plupart. Ceux éligibles à l'analyse, c'est-à-dire avant que soit réalisée la supplémentation en électrolytes (Mg, K, Ca), étaient au nombre de 27, les patients sous IPP étaient 28.

Les résultats montrent des hypomagnésémies en nombre supérieur chez les patients sous IPP : 62% des 48 patients présentent une hypokaliémie, et la répartition est identique entre les patients avec et sans IPP. Curieusement, les kaliémies sont mesurées chez 45/48 patients, et non 27/48, comme pour

le magnésium. Cela semblerait indiquer qu'une supplémentation potassique n'aurait eu lieu que chez 3 d'entre eux, ce qui n'est pas cohérent avec le pourcentage (62%) d'hypokaliémies enregistrées à l'admission.

En outre, lorsque la comparaison des hypomagnésémies est faite avec les patients sous diurétiques, les résultats (exprimés en hypo- ou normomagnésémie, seuil < 15 mg/L) sont similaires, sans que l'on sache s'il s'agit des mêmes patients.

Autre point, 21% et 13 % des patients présentent une bradycardie sinusale et/ou un BAV2-3, sans que l'on sache comment ces patients se recouvrent.

Une autre limite de l'étude réside en l'absence d'information sur la durée de traitement de l'IPP, puisque l'hypomagnésémie est un effet survenant au cours d'une prise prolongée d'IPP.

Enfin, 71% des patients reçoivent un médicament torsadogène (mais certains d'entre eux ne sont pas qualifiés comme tels dans le Thesaurus, à savoir le fluconazole, la quétiapine, la sertraline). Cette réserve est importante, mais n'est pas bloquante pour la validité de l'étude. Le terrain cardiaque est toutefois un facteur prédisposant, notamment avec des TdP+ comme le citalopram.

Au final, cette étude a de nombreux facteurs confondants et limitants, ce qui ne permet pas de considérer l'hypomagnésémie résultant de la prise d'IPP comme un facteur de risque de torsades de pointes, au même titre que la bradycardie ou l'hypokaliémie.

Question

Faut-il retenir une interaction entre les torsadogènes et les IPP ?

Avis GTIAM : défavorable

7. ITK, daptomycine, lurbinectedine / statines

A l'occasion d'un cas marquant discuté en CSP signal entre un cytotoxique (lurbinectedine) et l'atorvastatine, la cellule Interactions se demande s'il serait judicieux de créer un « chapeau » regroupant les médicaments à l'origine d'atteintes musculaires.

Les classes les plus impliquées dans la survenue de rhabdomyolyses franches sont les statines et les fibrates, la colchicine, la ciclosporine. Les résines telles que l'ézétimibe ont pu être impliquées dans une moindre mesure, le plus souvent en association à une statine. Le lénalidomide est également concerné. La discussion au CSP signal a été l'occasion de rappeler que d'autres médicaments provoquent des atteintes musculo-squelettiques, comme la daptomycine et certains ITK (imatinib, dasatinib).

Question

Faut-il créer un chapeau « médicaments à l'origine d'atteintes musculaires » ?

Avis du GTIAM : avis favorable

Le libellé proposé est :

« Certains médicaments présentent une toxicité musculaire qui peut conjuguer des crampes, une faiblesse, des douleurs parfois intenses (myalgies), voire la destruction des fibres du muscle strié (rhabdomyolyse), avec atteinte du rein puis d'autres organes engageant le pronostic vital. L'association de plusieurs médicaments ayant ce potentiel majore ce risque. Le dosage des CPK est impératif en cas de signes cliniques évocateurs. »

8. phénytoïne et cytotoxiques

Le libellé actuel de l'interaction, retenue au GTIAM 24 (1998) mentionne 3 types d'effets :

- une diminution de l'efficacité de la phénytoïne par réduction de son absorption digestive,
- une perte d'efficacité du cytotoxique,
- une majoration de la toxicité du cytotoxique.

Les deux premiers effets sont retrouvés dans la littérature, mais pas le troisième. On ne sait pas non plus quels seraient les cytotoxiques concernés.

D'autre part, le libellé actuel ne mentionne pas le fait que le 5FU induirait la toxicité de la phénytoïne.

Le groupe de travail considère que ce sujet, très vaste, doit faire l'objet d'une ré-analyse approfondie, qui ne sera pas effectuée dans le cadre de ce GTIAM 125.

9. éthinyloestradiol (EE) et lamotrigine

Présentation du dossier

L'IAM lamotrigine + estrogènes concerne l'éthinyloestradiol.

A-t-on des éléments permettant de penser que d'autres estrogènes pourraient être concernés par l'effet inducteur de la lamotrigine sur l'UGT ?

⇒ Ce dossier sera discuté, à l'occasion d'un cas marquant, au GTIAM 126 du 23 mai 2023.

10. buprénorphine et syndrome sérotoninergique

Le PRAC a récemment analysé des observations de buprénorphine et a conclu à son potentiel sérotoninergique.

L'analyse des quelques observations n'emporte pas la conviction, pas plus que pour le fentanyl, il y a une dizaine d'années de cela :

- symptomatologie fruste ne remplissant pas la triade pour poser le diagnostic, cf. DSM-IV
- pas de diagnostic différentiel vs. SMN ou sevrage alcoolique, quand opportun
- chronologie non renseignée
- nombreux médicaments sérotoninergiques concomitants, notamment le tramadol, très 5HT+.

Question

Faut-il inclure la buprénorphine dans le chapeau des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique ?

Avis GTIAM : défavorable

Il n'apparaît pas justifié d'y inclure la buprénorphine, au vu des éléments existants.