

Direction : Direction des Métiers Scientifiques (DMS)
Pôle : Non-clinique, pharmacocinétique clinique et interactions médicamenteuses
Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi / Anaïs Boston

Formation restreinte Interactions médicamenteuses

Compte rendu du 23 mai 2023

GTIAM 126

Membres présents

AUFFRET Marine
GABORIAU Louise
LEMAITRE Florian
LEPELLEY Marion
MAHÉ Julien
MOREL Aurore
POLARD Elisabeth

Membres excusés

BIHAN Kevin
LAGARCE Laurence
ROBERT Nathalie

Participants de l'ANSM

SAINT-SALVI Béatrice
HUEBER Stéphanie
TENG Sophie
BOSTON Anaïs

Autres intervenants

SEVE Noémie

Secrétariat du Comité

KONTÉ Katy

❖ *Ordre du jour*

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 13/10/2020	Pour approbation
II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt	Pour approbation
III - Dossiers thématiques – Saisines externes <ul style="list-style-type: none"> • DDI-Vigilance EPIPHARE / ANSM / IPLESP Pharmaco-épidémiologie de 9 IAM 	Pour discussion
IV - National <ul style="list-style-type: none"> • Actualisation du Thesaurus 2023 	Pour discussion
V - Dossiers produits – Substances (Europe) <ul style="list-style-type: none"> • Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) MAJ de certaines contre-indications 	Pour discussion
VI - Cas marquants <ul style="list-style-type: none"> • sitagliptine / rosuvastatine • flecaïnide/terbinafine • lamotrigine / [estradiol/dydrogesterone] • prednisone / clarithromycine • zolmitriptan / escitalopram 	Pour discussion
VII – Autres	Sans objet

Bilan de la phase 2 du projet DDI Vigilance / IPLESP (janvier 2020 – janvier 2023)

Le choix des IAM étudiées s'est basé sur un existant insuffisant pour cerner la réalité de l'IAM et ses conséquences en clinique, en utilisant l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), qui représente le 1/97ième des données du SNIIR-AM, base de l'Assurance Maladie. Il rassemble une population suffisamment importante (plus de 600 000 bénéficiaires du régime général notamment, anonymisés et suivis sur 20 ans) pour répondre à la plupart des questions portant sur le comportement sanitaire de la population. L'EGB facilite la réalisation d'études longitudinales puisque les bénéficiaires sont identifiés de la même façon leur vie durant.

Apports du projet DDI-vigilance mené par l'IPLESP dans le cadre du projet soutenu par Épiphare. :

- Il renseigne sur la prévalence de l'association à l'étude à partir de prescriptions de médecine de ville*, où le risque d'interaction médicamenteuse (IAM) est plus élevé qu'à l'hôpital, car moins connu et moins contrôlé : donnée d'importance considérable dans la prise de décision.
- Il détermine la nature et le pourcentage des événements indésirables (recherche ciblée) ayant justifié l'hospitalisation et concomitants à l'association étudiée,
- Il permet de revenir sur des décisions antérieures, sur la base de ces éléments,
- Il a une méthodologie élégante, utilisant le temps long, en cross-over.

Des incertitudes peuvent retentir sur l'analyse : choix de la dose journalière définie (en anglais DDD pour defined daily dose) parfois difficile, manque de données cliniques qui permettraient une meilleure interprétation des résultats. Par ailleurs, avec ce type de méthodologie, le niveau d'exposition au médicament, la temporalité d'administration sont inconnus et l'adhérence au traitement ne peut être qu'approchée.

L'évaluation des IAM passe de plus en plus par la pharmaco-épidémiologie, et cette méthode se distingue de celles existantes. Elle est apparue déterminante, au vu des réponses qu'elle a apportées a posteriori pour des associations utiles dans des pathologies fréquentes.

1. Cotrimoxazole (SMX + TMP - Bactrim®) + méthotrexate (MTX)

Etat des lieux

Contre-indication (CI) pour toutes les doses du méthotrexate (MTX) par alignement avec le MTX à doses cancérologiques (risque hématologique largement décrit).

Problématique

L'ANSM a souvent été sollicitée par des cliniciens gênés par cette CI, et donc soit l'outrepassant (problème médico-légal), soit contraints de renoncer à l'antibiotique malgré l'absence d'alternatives, chez des patients sous MTX avec des pathologies inflammatoires chroniques (asthme, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde...).

Résultats IPLESP

« Entre 2009 et 2018 dans l'EGB, 40 639 individus ont été exposés au sulfaméthoxazole-triméthoprime et 4 758 au méthotrexate à dose non oncologique. Parmi les 4 758 individus exposés au méthotrexate à dose non oncologique sur la période d'étude, 31 ont été hospitalisés au moins une fois durant leur période d'exposition ou dans les 30 jours qui ont suivi pour une cytopénie grave (aplasie, agranulocytose).

Durant la période d'étude, 209 individus ont été exposés à l'association dont 99 lors d'une co-prescription (même ordonnance). Dix d'entre eux ont été hospitalisés pour un événement hématologique durant la période d'exposition à l'association ou dans les 30 jours qui ont suivi. Pour ces 10 patients, le mode d'entrée et de sortie de l'hôpital était le domicile, et les diagnostics identifiés étaient « D61.1 : Aplasie médullaire d'origine médicamenteuse » ou « D70 : Agranulocytose » ; aucun décès durant ces séjours n'a été reporté. Cinq de ces patients avaient eu des hospitalisations de jour avec un code CIM-10 « C910 : Leucémie lymphoblastique aigüe » (4 patients) ou « C924 : Leucémie promyélocytaire aigüe » (1 patient), suggérant que le méthotrexate avait été délivré en ville en vue d'une injection intrathécale et que les patients avaient donc été par ailleurs exposés à une chimiothérapie systémique aplasante.

La prévalence de l'exposition à l'association et celles des événements hématologiques sont très faibles et ne permettent pas de réaliser une étude à partir de l'EGB pour quantifier une éventuelle augmentation de risque d'hospitalisation pour cytopénie suite à l'exposition à l'association par rapport au risque associé au méthotrexate seul. De plus, les données du SNDS ne permettent pas de caractériser précisément l'indication et les modalités d'utilisation du méthotrexate ni son imputabilité dans les événements hématologiques. »

Intérêt

Réévaluation du B/R, chez des patients atteints de pathologies ne permettant pas l'interruption du MTX, avec pathologie infectieuse intercurrente ne répondant qu'au Bactrim®.

Les internistes interrogés reconnaissent être souvent confrontés à ce problème, le cotrimoxazole n'étant pas remplaçable dans bon nombre de situations.

Même si l'atteinte hématologique est redoutée, elle peut faire l'objet d'une surveillance rapprochée, au moins dans les premiers temps de l'association, voire en continu.

Action

Après discussion de l'opportunité de dégrader dans le Thesaurus cette CI en association déconseillée (AssDec) pour le MTX à doses médicales (> 20 mg/semaine), cette proposition est adoptée.

2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) / gliptines - IDPP4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4)

Etat des lieux

Tous les médicaments susceptibles, par leur mécanisme d'action, de provoquer un angioedème d'origine bradykinique (AOB) sont déconseillés entre eux.

Problématique

On ne connaît pas les fréquences respectives de survenue. Si les AOB sont connus avec les IEC, pour les autres médicaments ou classes, c'est beaucoup plus anecdotique. Or l'association IEC + gliptines est privilégiée chez les diabétiques avec néphropathie débutante. Cette IAM a été retenue au GTIAM 98-99 sur la base d'une étude pharmaco-épidémiologique (Brown et al, 2009, qui reste isolée à ce jour.

Résultats IPLESP

« Entre 2009 et 2018 dans l'EGB, 81 128 individus ont été exposés à des IEC et 12 678 à des IDPP4. Durant la période d'étude, 4 316 individus ont été exposés à l'association dont 3 840 lors d'une co-prescription. Sur l'ensemble des individus inclus dans l'EGB, 377 personnes ont été hospitalisées pour un angio-œdème entre 2009 et 2018 mais aucune d'entre elles durant la période d'exposition à l'association ou dans les 30 jours. Ces données permettent d'estimer que le risque d'être hospitalisé pour angio-œdème durant une exposition à l'association IEC + IDPP4 est inférieur à 0,07% (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%). »

Intérêt

Il existe déjà une IAM entre les IEC et les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline, qui mériterait d'être réévaluée. Néanmoins, les gliptines sont un traitement de première ligne dans le diabète, plus maniable que les sulfamides, et dégrader le niveau de contrainte peut se justifier.

Action

Sortir cette IAM du pool pour la rétrograder au niveau « à prendre en compte » dans le Thesaurus.

3. Miconazole toutes voies / antivitamine K (AVK)

Etat des lieux

Le miconazole a souvent provoqué des accidents hémorragiques, parfois fatals, avec les AVK, y compris avec des formes locales, comme en témoignent une trentaine de publications.

Problématique

Validité de l'extrapolation de l'actuelle CI à la forme poudre, avec laquelle aucun cas n'a été rapporté, et en l'absence de données Ppharmacocinétiques informatives.

Résultats IPLESP

« Entre 2009 et 2018 dans l'EGB, 31 232 individus ont été exposés au miconazole (la grande majorité au gel buccal) et 26 349 aux AVK. Durant la période d'étude, 350 individus ont été exposés à l'association dont 136 lors d'une co-prescription. Parmi ces personnes, une seule a été hospitalisée pour un événement hémorragique durant la période d'exposition à l'association ou dans les 30 jours qui ont suivi. Il s'agissait d'une hospitalisation pour méléna quatre jours après la délivrance d'une co-prescription de miconazole et d'AVK. Le séjour a duré 2 nuits. La personne est rentrée à son domicile à la suite de l'hospitalisation.

La prévalence de l'exposition à l'association et celles des hémorragies au décours est très faible dans l'EGB. Toutefois, la poudre pour application cutanée peut être achetée sans prescription et une partie de sa consommation échappe donc au SNDS. »

Intérêt

L'extrapolation de la CI à la poudre, à l'origine d'un long débat en GTIAM, a pu pécher par excès de précaution. Mais le peu d'utilisation de cette forme pharmaceutique, et sa place en thérapeutique, justifient de maintenir la contre-indication.

Action

Statu quo.

4. MTX / inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

Etat des lieux

Le GTIAM a retenu en 2010 une interaction (AssDec/Apec en fonction de la dose) sur la base d'un rationnel pharmacocinétique solide et de quelques cas décrits.

Problématique

L'Europe n'a pas adopté ce double niveau de contrainte.

Résultats IPLESP

« Entre 2009 et 2018 dans l'EGB, 984 individus ont été exposés au méthotrexate (≥ 20 mg/semaine) et 395 668 aux IPP. Durant la période d'étude, 610 individus ont été exposés à l'association dont 414 lors d'une co-prescription. Parmi ces individus, 3 ont été hospitalisés pour un événement hématologique ou rénal durant la période d'exposition à l'association ou dans les 30 jours qui ont suivi : une insuffisance rénale aiguë (2 jours d'hospitalisation), une aplasie médullaire médicamenteuse (14 jours d'hospitalisation) et une thrombopénie secondaire (HDJ). Aucun des patients n'est décédé à cette occasion.

La prévalence de l'exposition à l'association et celles des événements hématologiques sont très faibles et ne permettent pas de réaliser une étude à partir de l'EGB pour quantifier une éventuelle augmentation de risque d'hospitalisation pour cytopénie ou insuffisance rénale aiguë suite à l'exposition à l'association par rapport au risque associé au méthotrexate seul. De plus, les données du SNDS ne permettent pas de caractériser précisément l'indication et les modalités d'utilisation du méthotrexate ni son imputabilité dans les événements hématologiques. »

Intérêt

Observer très peu d'événements hématologiques graves, pourtant attendus au vu du mécanisme d'action des IPP, classe thérapeutique très prescrite, est rassurant.

Action

Statu quo, mais réfléchir à un assouplissement du libellé actuel, au niveau A prend pour toutes les doses de MTX, voire suppression pour les doses médicales.

5. Anticoagulants oraux directs (AOD) /antiarythmique (amiodarone, vérapamil, diltiazem)

Etat des lieux

Il existe une IAM au niveau PE entre deux classes thérapeutiques destinées à être associées, les 2 AOD les plus utilisés et métabolisés par le CYP3A4, et trois antiarythmiques qui en sont des inhibiteurs modérés.

Problématique

Cette PE est jusqu'à présent uniquement pharmacocinétique, avec une augmentation modeste de l'exposition de l'AOD, mais sa traduction clinique n'est toujours pas confirmée.

Résultats IPLESP

Cf. publication: Prevalence and bleeding risk associated with the concomitant use of direct oral anticoagulants and antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation, based on the French healthcare insurance database. Gosselin L, Vilcu AM, Souty C, Steichen O, Launay T, Conte C, Saint-Salvi B, Turbelin C, Sarazin M, Blanchon T, Hanslik T, Lapeyre-Mestre M, Rossignol L. Eur J Clin Pharmacol 2023 ; **79** :937–45

Intérêt

La non augmentation des événements hémorragiques avec l'association conforte la tendance (vers la négative) des études pharmaco-épidémiologiques existantes, mais contradictoires et inégales en qualité.

Action

A transmettre au CHMP, afin d'étoffer la rubrique 4.5 de ces AOD, centrée sur la pharmacocinétique, des résultats des études pharmaco-épidémiologiques et notamment de cette étude, pour une association fréquente (avec l'amiodarone) dans une indication non moins fréquente (ACFA).

6. Macrolides / colchicine

Etat des lieux

Il y a une CI entre les macrolides et la colchicine, suite à des observations d'intoxication sévère à la colchicine. Cette CI avait été retenue par la cellule Interactions (avec 4 autres, sur les 236 CI identifiées dans des ordonnances), pour une mise en garde renforcée faite par la CNAMTS.

Problématique

L'association a-t-elle encore cours ? Le risque est-il réel ?

Résultats IPLESP

« De 2010 à 2018, en France (SNDS), 2 951 075 personnes ont été exposées à la colchicine. Parmi eux, 154 300 (5,2%) ont été exposés de façon concomitante à la colchicine et aux macrolides. Sur la période de 9 ans, la prévalence de l'exposition à l'association médicamenteuse était la plus élevée pour la spiramycine (n = 59 895), suivie de la clarithromycine (n = 37 417), l'azithromycine (n = 35 406), la roxithromycine (n = 23 377), la josamycine (n=9751), la télithromycine (n=3278), l'érythromycine (n=1667) et la midécamycine (n=125).

Le risque d'hospitalisation pour probable intoxication à la colchicine était significativement plus élevé après exposition concomitante au co-amoxiclav (OR : 1,52 [IC 95% : 1,06 à 2,18]), témoignant du surrisque associé à l'infection impliquant ces antibiotiques. Par rapport à ce surrisque attribuable à l'infection, le risque était encore augmenté en association avec la clarithromycine (OR : 4,73 [IC 95% : 2,08 à 10,76], Wald p = 0,013 par rapport au co-amoxiclav) et à la josamycine (OR : 10,93, [IC 95% : 2,20 à 54,37], Wald p = 0,018 par rapport au co-amoxiclav). Le risque n'était pas significativement plus élevé après une exposition concomitante à l'azithromycine (OR : 1,70 [IC 95% : 0,46 à 6,22]), la roxithromycine (OR : 1,36 [IC95% : 0,32 à 5,79]) ou la spiramycine (OR : 1,81 [IC 95% : 0,82 à 3,97]). L'intervalle de confiance pour la télithromycine était trop large pour pouvoir conclure (OR : 3,62 [IC 95% : 0,39 à 33,23]). »

Intérêt

Etude qui rassure sur le profil de sécurité de la colchicine dont les effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital et semblent apparemment mieux contrôlés. Peut-être en raison de la contre-indication, qui limite le signal.

Il est à noter que les données de cette étude sont antérieures à l'alerte de la CNAMTS faite en 2018 sur cette association, qui avait été jugée par la cellule Interactions comme la plus préoccupante de l'enquête.

Cette étude questionne aussi sur le mécanisme mis en jeu avec le co-amoxiclav (P-gp ?)

Action

Statu quo.

7. Colchicine / pristinamycine

Etat des lieux

Il y a aussi une CI entre la pristinamycine et la colchicine, suite à quelques observations d'intoxication sévère à la colchicine avec cette synergistine. La CI avait été retenue lors de l'enquête avec les macrolides faite au début des années 2000 par le CRPV St Vincent de Paul.

Problématique

L'association a-t-elle encore cours ? Le risque est-il réel ?

Résultat IPLESP

Pas de majoration des ADR de la colchicine, cf. publication

« Risk of hospitalisation for serious colchicine intoxication after concomitant exposure to pristinamycin: A nationwide healthcare database study. Cécile Souty, Ana-Maria Vilcu, Cécile Conte, Béatrice Saint-Salvi, Marianne Sarazin, Louise Rossignol, Thierry Blanchon, Thomas Hanslik, Maryse Lapeyre-Mestre, Olivier Steichen. *Thérapie* doi: 10.1016/j.therap.2022.12.012.

Intérêt

La CI actuelle permet d'éviter cette association à risque, les résultats présentés faisant état de peu de co-prescriptions. Et même si la délivrance a lieu en même temps, le prescripteur a pu rappeler au patient de prendre la colchicine une fois la pristinamycine terminée, en recourant aux AINS dans l'intervalle. Voire en le prévenant des signes d'appel de toxicité à la colchicine (diarrhée++, nausées). Enfin, la pristinamycine est un antibiotique aisément remplaçable, ce qui justifie le maintien de la CI.

Action

Statu quo pour les mêmes raisons que supra.

8. Tramadol / AVK

Etat des lieux

Interaction au niveau à prendre en compte (action sérotoninergique du tramadol - effet antiagrégant s'ajoutant à l'effet des AVK)

Problématique

L'association, retenue sur des considérations théoriques, a-t-elle une traduction clinique ?

Résultats IPLESP

Mise en évidence d'une majoration des événements hémorragiques, cf. publication : Use of tramadol and the risk of bleeding complications in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Clara Lévy, Laëtitia Gosselin, Ana-Maria Vilcu, Olivier Steichen. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78:1889-98

Intérêt

Association attendue en MG.

Action

Renforcement du message chez le patient âgé dans le Thesaurus

9. Hydroxychloroquine / azithromycine

Etat des lieux

Association débattue entre mars et mai 2020, car utilisée dans la première vague de Covid (en l'absence de données d'efficacité).

Problématique

L'association ne faisait l'objet que d'une précaution d'emploi par le GTIAM (risque cardiaque non exclu, mais données peu convaincantes tant pour l'HCQ que pour le macrolide).

Résultats IPLESP

« Entre 2009 et 2018 dans l'EGB, 3 543 individus ont été exposés à l'hydroxychloroquine et 139 338 à l'azithromycine. Durant la période d'étude, 412 individus ont été exposés à l'association dont 259 ont été exposés lors d'une co-prescription. Nous avons identifié 1570 individus avec une hospitalisation possiblement liée à une torsade de pointe dans l'EGB durant la période d'étude, mais aucune durant l'exposition à l'association médicamenteuse ou dans les 30 jours suivants.

L'analyse est limitée par la faible sensibilité du codage diagnostique pour détecter les torsades de pointes ou leurs conséquences. Une étude est prévue à partir du SNDS, qui permettra en outre d'inclure la mort subite dans les événements d'intérêt. Les analyses seront ajustées sur la délivrance des autres médicaments torsadogènes et sur les comorbidités cardiaques, qui sont des facteurs de confusion potentiels. »

Action

Statu quo du niveau de contrainte initialement retenu (et indépendant de la polémique...) pour lequel le GTIAM avait été challengé.

Intérêt

L'utilisation de cette association n'a pas exacerbé ou fait ressortir une toxicité chez des patients Covid affaiblis.

Conclusion GTIAM

A l'issue de la présentation des résultats de ces études « ciblées IAM » à partir des données de l'EGB, les participants au groupe en ont souligné l'intérêt au sens où elles apportent des arguments supplémentaires à d'autres données (études PK/PD, cas publiés, cas marquants signalés en PV, observations des pharmacologues du STP), tout en rappelant leurs limites (conditions exactes d'utilisation des médicaments, repérage des événements d'intérêt...). Elles sont donc à considérer comme des éléments qui étoffent l'existant, mais sans nécessairement remettre en question une décision antérieure.

IAM de la spécialité Paxlovid®

Ce médicament est l'association de 2 inhibiteurs de protéases, le nirmaltrevir et le ritonavir. Il permet d'éviter des hospitalisations, voire des séjours en USI ou réanimation, lorsqu'il est administré dès les premiers symptômes du COVID

Le traitement dure 5 jours, ce qui est insuffisant pour que le potentiel inducteur du ritonavir puisse s'exprimer. Néanmoins, le RCP pose problème, dans la mesure où il s'inspire notablement de celui du ritonavir, qui n'a pas été actualisé depuis 2003.

La cellule Interactions est donc intervenue en mai 2023 pour demander au CHMP de reconsidérer 5 contre-indications non justifiées, qui mettent le patient en situation de perte de chance lorsque son traitement ne peut pas être interrompu pendant 5 jours.

PAXLOVID: UP-DATING OF SOME DDI IN THE SECTION 4.3 CONTRA-INDICATIONS

1. Purpose of the updating of DDIs

The interactions of PAXLOVID are metabolic and mainly those of boosted ritonavir (100 mg BID) as a result of its potent enzymatic inhibition potential of CYP3A4, on substrates metabolised by this enzyme. The most important DDIs concern CYP3A4-substrates with a narrow therapeutic index.

P-gp inhibition should also be considered in view of the DDI with colchicine and digoxin (for the latter, the DDI probably occurs at the renal level, since ritonavir and dabigatran do not interact, which excludes a mechanism at the enterocyte site).

By contrast, the inhibition of CYP2D6 by ritonavir is very modest, showing a 60% increase in the AUC of desipramine, which is a weak value, knowing that desipramine is a highly reactive substrate, even with moderate CYP2D6-inhibitors such as terbinafine. As a matter of fact, no clinically relevant DDIs pertaining to a CYP2D6 inhibition of ritonavir have been ever validated, notably with tamoxifen.

In addition to its CYP3A4 and P-gp inhibition profile, ritonavir presents with a significant inducing potential, shown either from dedicated DDI studies or from case reports of treatment failures (methadone, thyroid hormones, VKAs, all forms of hormonal contraception, morning-after pill: ulipristal, levonorgestrel).

Knowing this complex metabolic profile, it appears that special attention should be paid to substrates for which contra-indications or warnings/precautionary measures may not be appropriate in the frame of a 5-days treatment with PAXLOVID, and should be discussed both on metabolic and therapeutic aspects.

As a reminder, the MA for NORVIR® has not been updated since 2003 but its SPC has strongly inspired that of PAXLOVID. Some contra-indications remain in the SPC of NORVIR with treatments a 5-days suspension of which could be harmful to patients whom won't be given PAXLOVID thus inducing a loss of chance (clozapine, amiodarone, colchicine are contra-indicated with ritonavir whereas ritonavir is not contra-indicated in their respective MA).

This presentation will be focused on DDIs the contra-indication of which may be prejudicial to patients by preventing them to be treated with PAXLOVID.

2. Contra-indications to be considered

2.1. Amiodarone

The active metabolite of amiodarone is desethylamiodarone (DEA), issued from CYP3A4 and CYP2C8. This active metabolite is equipotent to the parent drug and has similar circulating levels. As a consequence, no effect of strong enzymatic inducers or inhibitors on the active fraction is expected. Indeed, the literature is silent on any toxicity of amiodarone with strong CYP3A4 inhibitors, in spite of its worldwide use in patients older than 70 years. The contra-indication is therefore not warranted with PAXLOVID. On the therapeutic side, amiodarone is one of the two most often prescribed antiarrhythmic drug to patients suffering from atrial fibrillation, and this treatment cannot be stopped for 5 days. This implies that, up to now, many patients with atrial fibrillation have been deprived of PAXLOVID.

2.2. Flecainide

The other antiarrhythmic drug roughly sharing the market with amiodarone is flecainide. This Ic antiarrhythmic drug (according to the Vaughan-Williams classification) is actually metabolized through CYP2D6, but to a very small extent, not exceeding 10%. Therefore, no increase in flecainide levels is expected, even with the strongest CYP2D6 inhibitors like paroxetine (but not ritonavir). For the same reasons, metabolic and therapeutic, as with amiodarone, flecainide should not be contra-indicated with PAXLOVID.

2.3. Clozapine

At least 4 enzymes are involved in the metabolism of clozapine, and CYP1A2 is the major one (see the 5-fold increase of clozapine exposure with the probe CYP1A2-inhibitor fluvoxamine). There is a marginal participation of CYP3A4, 2B6, 2D6, and DDIs from the blocking of these pathways are expected to be very modest and not clinically relevant. The proarrhythmogenic effect has not been reported in clinics and has been extrapolated since NORVIR MA from the cardiotoxic pattern of conventional, first-generation antipsychotics. It is not reasonable, both on PK and PD views, to suspend clozapine during 5 days in these heavy psychiatric patients who could benefit from PAXLOVID.

2.4. Colchicine

Colchicine has not firmly proven to be a CYP3A4-substrate but rather a P-gp substrate, as shown by its DDI profile (any macrolide, pristinamycin, ponatinib, pravastatin, verapamil but not diltiazem, etc.). Although ritonavir exhibits a 4-fold increase in colchicine exposure, a strict contra-indication with PAXLOVID seems excessive, and a not recommended combination could be proposed, with a dose reduction of colchicine in case of gout crisis, instead of preventing patients to receive PAXLOVID.

2.5. Fusidic acid

The metabolism of fusidic acid is still not elucidated and no studies or case reports are in favour of an interaction with ritonavir. A single case without abstract was published in 2000, and nothing since then. This contra-indication appears excessive given the lack of evidence. Patients may be given fusidic acid for long-term periods without possibility of a 5-days wash-out. The contra-indication should be at least down-graded.

Les Etats membres n'ont pas émis d'objection à ces propositions. Néanmoins, pour les mêmes raisons que celles développées supra, le GTIAM souhaite maintenir l'IAM avec la colchicine au niveau CI. En effet, l'étude d'interaction avec le dabigatran montre que l'inhibition de la P-gp est plus importante qu'attendue avec le nirmatrelvir/ritonavir (triplement de la Cmax et de l'AUC).

En définitive, le RCP de Paxlovid mériterait d'être retravaillé pour les IAM suivantes :

Contre-indications non justifiées : propafénone, quinidine, silodosine, életriptan, sildénafil, tadalafil, clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral, apalutamide, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.

Les contre-indications non justifiées posent problème avec des médicaments qu'il n'est pas possible d'interrompre : antiarythmiques, anticancéreux, anticonvulsivants. Pour ces derniers, la question de l'émergence de résistances, en cas d'inefficacité suite à une exposition très réduite, est posée.

Autres interactions, tout ou partiellement inexactes, et non validées : amphétamine (?!?!), fentanyl, morphine, piroxicam, théophylline, warfarine, valproate, lamotrigine, anticorticostéroïdes (?!?!), antidépresseurs, antihistaminiques H1, efavirenz, maraviroc, itraço- et kétoconazole...



Points marquants dans la MAJ du Thesaurus 2023

1 -

La classe thérapeutique des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques est renommée « inducteurs enzymatiques puissants ».

Y sont inclus l'apalutamide et l'enzalutamide, qui répondent à cette définition du Guideline DDI de l'EMA, dans la mesure où ils réduisent l'AUC du midazolam de plus de 80%.

2 -

Suppression de l'IAM « anesthésiques volatils halogénés / Σ α et β », décrite avec deux d'entre eux (halothane et cyclopropane) qui ne sont plus utilisés.

3 -

Expertise interne BSS 25/11/2020 : interaction retenue entre le ritonavir et les corticoïdes métabolisés administrés par voie intra-articulaire (insuffisance surrénale aiguë rare mais décrite). Une requête dans la BNPV n'a toutefois rien montré.

4 -

Il existe une IAM entre le selpercatinib, ITK ayant l'indication notamment dans le cancer médullaire de la thyroïde, et les hormones thyroïdiennes (traitement substitutif post chirurgical), avec un risque d'hypothyroïdie clinique.

Cas marquants

1. Sitagliptine et rosuvastatine

Contexte

- Cas marquant déjà examiné au CSP signal dont l'analyse se poursuit au GTIAM.
- Le CSP signal évoque une toxicité musculaire additive et sollicite le groupe Interactions.
- Présentation du cas :

Patient de 82 ans présentant un diabète de type 2, une insuffisance rénale chronique avec DFG à 50 ml/min, une AOMI, une HTA et une cardiopathie ischémique.

Traité par XELEVIA (sitagliptine) 100 mg depuis plusieurs années.

En août 2022, renforcement du traitement hypolipémiant (atorvastatine 20 mg) par LIPOROSA (rosuvastatine/ézétimibe 20/10 mg).

En octobre 2022, une biologie de contrôle révèle un DFG diminué à 37 ml/min.

Aucune réévaluation du traitement n'a été réalisée. La posologie de XELEVIA aurait dû être ajustée à 50 mg/j, selon le RCP. La spécialité LIPOROSA n'était plus adaptée à la fonction rénale, puisque la rosuvastatine aurait dû être donnée à la dose de 5 mg avec ce DFG.

En novembre 2022, DFG à 32 ml/min. Toujours pas de réduction de la dose de gliptine. À ce stade, la rosuvastatine aurait dû être stoppée.

Fin novembre, début décembre, le patient présente des œdèmes sur tout le corps, d'apparition progressive, associés à des difficultés à se déplacer.

Fin décembre, il est hospitalisé devant la dégradation de son état général. La biologie met en évidence une insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie à 1261 µmol/L associée à une rhabdomyolyse avec des CPK à 68199 UI/L.

La survenue de cet événement peut s'expliquer pour deux raisons :

- la non adaptation posologique de XELEVIA en octobre, du fait d'un DFG diminué, a entraîné une accumulation de sitagliptine,
- la dégradation importante de la fonction rénale du patient d'octobre à décembre, engendrant un surdosage avec 20 mg de rosuvastatine, alors que la dose de celle-ci aurait dû être de 10 mg, voire de 5 mg.

Pour rappel, la rosuvastatine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

En conclusion, l'association sitagliptine–rosuvastatine, dans un contexte d'insuffisance rénale, est suspectée dans la survenue de cette rhabdomyolyse.

La qualification en cas marquant repose sur l'interaction potentielle entre la sitagliptine et la rosuvastatine chez des patients insuffisants rénaux.

- Ce qui est présenté ci-dessous :
 - Résumés de la recherche bibliographique
 - Informations sur l'évaluation du signal PRAC
 - Informations pertinentes dans les RCPs
 - Cas similaires dans la base EudraVigilance
 - Conclusion de la cellule IAM pour le CSP Signal (publication sur le site de l'ANSM courant mai)
 - Représentation schématique du CM_BS2023000097

CM_BS2023000097 (représentation schématique page 15)

Caractéristiques du patient :

Sexe : ♂	Age : 82ans	Poids : 104kg	Taille : 173cm	IMC : 34
ATCD : (médicaux, chirurgicaux, gynécologiques, familiaux) <ul style="list-style-type: none">• Diabète type 2• HTA• IRC (DFG≈50ml/min)• Cardiopathie ischémique		Facteurs de risque : (mode de vie, si intérêt) <ul style="list-style-type: none">• Artériopathie oblitérante périphérique• Dyslipidémie• Angioplastie• Pose de prothèse de hanche• Amputation 2^e orteil droit		

Traitements_Posologie (Voie d'administration) :

(DCI)

- apixaban_2.5mg (PO)
- candésartan (16mg) / HCTZ (12.5mg)_1cp (PO)
- bisoprolol_2.5mg (PO)
- acide acétylsalicylique_75mg (PO)
- gliclazide_60mg (PO)
- sitagliptine_100mg (PO)
- pantoprazole_40mg (PO)
- febuxostat_80mg (PO)
- fésotérodine_4mg (PO)
- lorazépam_1mg (PO)
- atorvastatine_20mg (PO)

Revue bibliographique

Deux publications ont contribué à l'analyse.

1. Labat V et al. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* 2017;40:e27–e29,

- Etude évaluant l'association entre la myopathie et l'utilisation d'iDPP-4 seuls et en association avec des statines. Analyse provenant de 2 bases de données de déclaration spontanée de pharmacovigilance, BNPV et VigiBase, pour la période 2009-2015.

Mêmes résultats dans les 2 bases. L'utilisation d'iDPP-4 hors statines ou fibrates est associée à des myopathies. Néanmoins, avec une statine, le nombre des notifications de myopathies reste inférieur à celui avec statines seules. Ces résultats ne sont pas en faveur d'une interaction médicamenteuse, mais n'excluent pas pour autant une toxicité musculaire propre des iDPP-4.

Drug-drug interaction of interest	Exposure	Cases* (N = 3,252)	Noncases (N = 187,035)	Crude ROR (95% CI)	Adjusted* ROR (95% CI)
DPP-4is and statins	No DPP-4is, no statins	2,452	174,582	ref	ref
	DPP-4is, no statins	23	1,099	1.5 (1.0–2.3)	2.1 (1.3–3.3)
	Statins, no DPP-4is	758	10,850	5.0 (4.6–5.4)	6.2 (5.7–6.8)
	DPP-4is and statins	19	504	2.7 (1.7–4.3)	4.5 (2.7–7.6)

!! Différence d'effectifs

2. Antonazzo IC et al. Myopathy with DPP-4 inhibitors and statins in the real world: investigating the likelihood of drug–drug interactions through the FDA adverse event reporting system. *Acta Diabetologica* 2020;57:71–80.

- Cette analyse de disproportionnalité a utilisé la base de données FAERS pour étudier l'association entre les antidiabétiques oraux et les hypolipémiants sur les myopathies.
L'utilisation d'iDPP-4 sans statines était associée à une augmentation de myopathie uniquement dans l'analyse brute, qui a disparu lors de l'ajustement du ROR.
En revanche, une augmentation statistiquement significative des myopathies avec l'association d'iDPP-4 et de statines est retrouvée, moindre qu'avec statines seules, et ne soutenant donc pas une interaction médicamenteuse potentielle, ce qui va dans le sens de l'étude précédente.
Ces données se retrouvent pour tous les iDPP-4, à l'exception de la vildagliptine, avec laquelle on retrouve une majoration de la survenue de myopathie lorsqu'elle est utilisée seule.

En conclusion, dans ces 2 articles, aucune interaction potentielle entre gliptines et statines n'est retrouvée.

Parmi les cas isolés publiés :

1. Buttar RS et al. Rhabdomyolysis and AKI with atorvastatin and sitagliptin use in the setting of low 25-hydroxyvitamin D levels. *J Gen Intern Med* 2017; 32 :1156–59.

Patiente de 86 ans hospitalisée pour rhabdomyolyse et IRA 3 semaines après l'initiation de sitagliptine, alors qu'elle suivait un traitement de longue durée par atorvastatine. A l'admission, arrêt des deux médicaments, avec CPK à 13636 U/L. Les CPK ont continué à augmenter jusqu'à atteindre la valeur de 49875 U/L (date non précisée), avant de diminuer 16 jours plus tard à 609 U/L. Il manque la date de l'analyse intermédiaire des CPK pour interpréter correctement ce cas avec des valeurs aussi élevées, sachant que les CPK ont une inertie/latence de 3 jours environ.

2. Khan MW et al. Acute-onset rhabdomyolysis secondary to sitagliptin and atorvastatin interaction. *Int J Gen Med* 2016;9 :103–6.

Patiente de 60 ans qui s'est présentée à l'hôpital avec des douleurs musculaires et thoraciques atypiques, une semaine après l'initiation de la sitagliptine alors qu'elle était déjà sous atorvastatine (40mg). Depuis plusieurs mois, la patiente était aussi sous diltiazem (180 mg/j), mais sans que soit précisée la date de début de traitement. Une dose de 240 mg de diltiazem (inhibiteur modéré du CYP3A4) augmente de 51% l'AUC d'une dose de 40 mg d'atorvastatine. Cette augmentation modérée n'explique sans doute pas à elle seule le tableau.

3. Zhijia Tang, Xiaofang Fan, Zhen Feng, Bing Han and Nan Guo. Case Report: Rhabdomyolysis secondary to vildagliptine overdose in a suicidal attempt: A case report and brief literature review. *Front. Pharmacol.* 2022. 13:955162.

Cas isolé de surdosage à la vildagliptine (1400 mg), avec hospitalisation quelques jours après pour rhabdomyolyse et anomalies hépatiques (élévation des transaminases). Pour ce cas, il n'y a pas de notion d'une hypoglycémie après administration de 14 fois la dose maximale pour un traitement dont c'est un EI fréquent. Il n'est pas précisé si le patient a fait une chute.

Au niveau EU

Au niveau EU, seul le PGR de la vildagliptine évoque un risque de troubles musculaires / myopathie / rhabdomyolyse, notamment en association avec une statine).

Conclusion de la cellule IAM pour le CSP Signal

Insuffisance rénale chronique chez un patient diabétique, avec dégradation rapide vers insuffisance rénale terminale, peu avant la survenue de l'événement.

Le patient est sous rosuvastatine et sitagliptine (entre autres). Une interaction est évoquée entre ces deux médicaments.

La sitagliptine est éliminée par le rein, et à ce titre, doit faire l'objet d'une adaptation posologique dès que le DFG est inférieur à 45 mL/min. La sitagliptine n'est pas néphrotoxique.

La rosuvastatine, malgré une excrétion rénale minoritaire (10%), provoque une altération (réversible) de la fonction rénale à l'origine de précautions en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication à l'utilisation de la rosuvastatine.

La rosuvastatine n'est pas néphrotoxique (<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.010>) et ne figure pas dans la liste des médicaments néphrotoxiques du Thesaurus.

Extrait RCP Liporosa® : « Des cas de protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires, principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités à des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier avec la dose de 40 mg ; elle était transitoire ou intermittente dans la plupart des cas. La protéinurie ne s'est pas avérée prédictive d'une affection rénale aiguë ou évolutive »

Il apparaît donc que, chez ce patient, la rosuvastatine donnée à 20 mg aurait dû être interrompue, ou sa posologie au moins réduite du quart. Celle de la sitagliptine aurait dû être diminuée de moitié.

La rhabdomyolyse qui survient n'est pas surprenante, puisqu'il y a un surdosage en rosuvastatine. Le ralentissement psycho-moteur observé chez ce patient peut témoigner de l'hypoglycémie, conséquence d'un surdosage en gliptine.

Le CSP Signal pose la question d'une interaction éventuelle entre la gliptine et la statine, dans un contexte d'insuffisance rénale terminale et de non respect des posologies.

Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une IAM métabolique. L'altération de la fonction rénale (avec le DT2 en cause initiale, et le surdosage en statine en conséquence) peut être une explication. Un mécanisme pharmacodynamique doit être exploré, ce qui reviendrait à retenir une IAM de classe(s), le cas échéant.

Deux cas publiés sont en faveur de cette hypothèse (survenue de rhabdomyolyse à l'introduction de la gliptine chez des patients tolérants à la statine). Une analyse de disproportionnalité française a montré des résultats positifs, non retrouvés sur des données de la FDA.

Néanmoins, le CSP Signal s'inquiète du non respect des adaptations posologiques, voire de l'absence de contrôle de la fonction rénale, qui a joué certainement dans la survenue de l'événement, indépendamment d'une interaction au sens propre (PK, PD, PK-PD).

Compte tenu d'une association statine-gliptine fréquente chez les patients vasculaires, une information dans ce sens est proposée pour inclusion dans le Thesaurus, même si une IAM rosuvastatine/sitagliptine n'est pas formellement démontrée.

Cette question sera portée à l'ordre du jour du GTIAM 126 du 23 mai 2023.

Proposition :

- L'interaction est introduite dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses
- Commentaire dans le prochain PSUSA de sitagliptine

Synthèse du GTIAM

Il est probable que la détérioration brutale de la fonction rénale de ce patient a pu précipiter l'événement, en conduisant à un surdosage de la statine, et ce, indépendamment de la gliptine.

Néanmoins, les posologies des deux médicaments n'avaient pas été adaptées à l'avant-dernier DFG mesuré, ce qui constitue un facteur d'aggravation de plus.

Le rôle propre des gliptines dans la survenue d'un effet indésirable musculaire est évoqué. Les deux études rétrospectives sont contradictoires. Deux cas isolés publiés sont troublants.

L'association gliptines/statines est fréquente. En dépit de l'absence de rationnel métabolique entre ces deux classes de médicaments, le CSP Signal et le GTIAM sont favorables à une précaution d'emploi dans le Thesaurus appelant à un contrôle régulier de la fonction rénale et aux adaptations posologiques qui en découlent.

Le libellé retenu pour le Thesaurus est le suivant :

GLIPTINES

+ STATINES

Possibilité de survenue d'effets indésirables musculaires à l'introduction d'une gliptine, malgré le traitement antérieur par statine bien toléré.

Précaution d'emploi

Le contrôle régulier de la fonction rénale et le strict respect des doses sont impératifs.



Analyses bio à M-2
 Créatinémie = 120µmol/L
 DFG = 49ml/min
 CPK=62UI/L (N : 30-200UI/L)

Consultation med gé
 ⇒ Neuropathie

Douleurs du mbre < droit à type d'hyperesthésie cutanée

Analyses bio à M3
 Créat =153µmol/L
 DFG = 37ml/min

Analyses bio à M4
 Créat =171µmol/L
 DFG = 32ml/min

Œdèmes s/ tt le corps (apparition progressive)
 + Prurit
 + Prise de poids
 + Difficulté à se déplacer => utilisation déambulateur

Ralentissement psychomoteur
 + Faiblesse musc => difficulté déplacement

Chute
 + Désorientation temporelle
 +Diarrhée
 +Hallucination
 +Rétention urinaire
 + Station debout impossible

- Apixaban
- Candésartan/HCTZ (M-3)
- Bisoprolol
- A.acétylsalicylique
- Gliclazide
- Sitagliptine
- Pantoprazole
- Febuxostat
- Fésotérodine
- Lorazépam

J0

M3

M4

M5

M6 (J'0)

J'+3

Prégabaline 50mg/j puis ↗ 100mg/j

Prégabaline ↗ 200mg/j

Prégabaline ↗ 300mg/j

x Prégabaline

x Atorvastatine

URGENCE

Réa Méd

Examen clinique
 Désorientation temporelle
 OMI
 BDC assourdis
 Bladder scan 121cc

Analyse bio (IRA)
 Créat=1261µmol/l ;
 urée=69mmol/l (NR : 2,6-8,2mmol/l)
 CPK=68199UI/l ;
 LDH=1525UI/l (NR : 125-220UI/l)
 K+=8

Épuration extra rénale
 ⇒ Reprise diurèse

x Rosuvastatine
 +Ezetimibe
 x Sitagliptine
 x Cand/HCTZ

Evolution
 Résolution progressive

J'+7
 Analyse bio : Créat=161,5µmol/L ; CPK= 6307UI/l

J'+9
 ✓ Vildagliptine
 ✓ Ezetimibe

J'+11
 Analyse bio : Créat= 373µmol/L ; CPK= 656UI/l

Signes :
 OMI : œdèmes des membres inférieurs
 BDC : bruit du cœur

2. Flécaïnide et terbinafine

Contexte

- Ce CM détaille les événements qui ont conduit au décès d'un patient âgé de 75 ans suite à une probable arythmie ventriculaire. Ce patient était traité au long cours par flécaïnide (pour arythmie atriale), et le décès est survenu 20 jours après l'initiation de la terbinafine (pour onychomycose).
- Non actualisation du RCP de la terbinafine depuis la suppression de la CI entre le flécaïnide et les inhibiteurs puissants du CYP2D6 en 2020.
- Deux avis d'expert ont été demandés.
 - L'un évoque un métabolisme soumis à polymorphisme génétique (CYP2D6) qui est contradictoire avec le constat de l'absence de différence PK entre PM et EM.
 - Le second pose la question de la validité d'exams biologiques et paracliniques (coronarographie, TDM cérébrale, mais pas d'ECG !!), post arrêt cardiaque (no flow : 20 min, low flow : 20 min).

Etat des connaissances

Effet inhibiteur de la terbinafine :

L'interaction avec les substrats du CYP2D6 à marge thérapeutique étroite a été retenue (RA du GTIAM 57 du 09/12/2002)

Le flécaïnide a été retiré des médicaments à marge thérapeutique étroite en 2020, pour la raison suivante :

L'étude de Funck-Brentano C. et al.* montre, dès 1994, que la fraction métabolisée (par le CYP2D6) du flécaïnide n'excède pas 10%, dans la mesure où les paramètres PK ne diffèrent pas entre EM et PM.

**Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. Clin Pharmacol Ther. 1994;55:256-69*

Tennezé L et al.** retrouvent ces résultats en 2002.

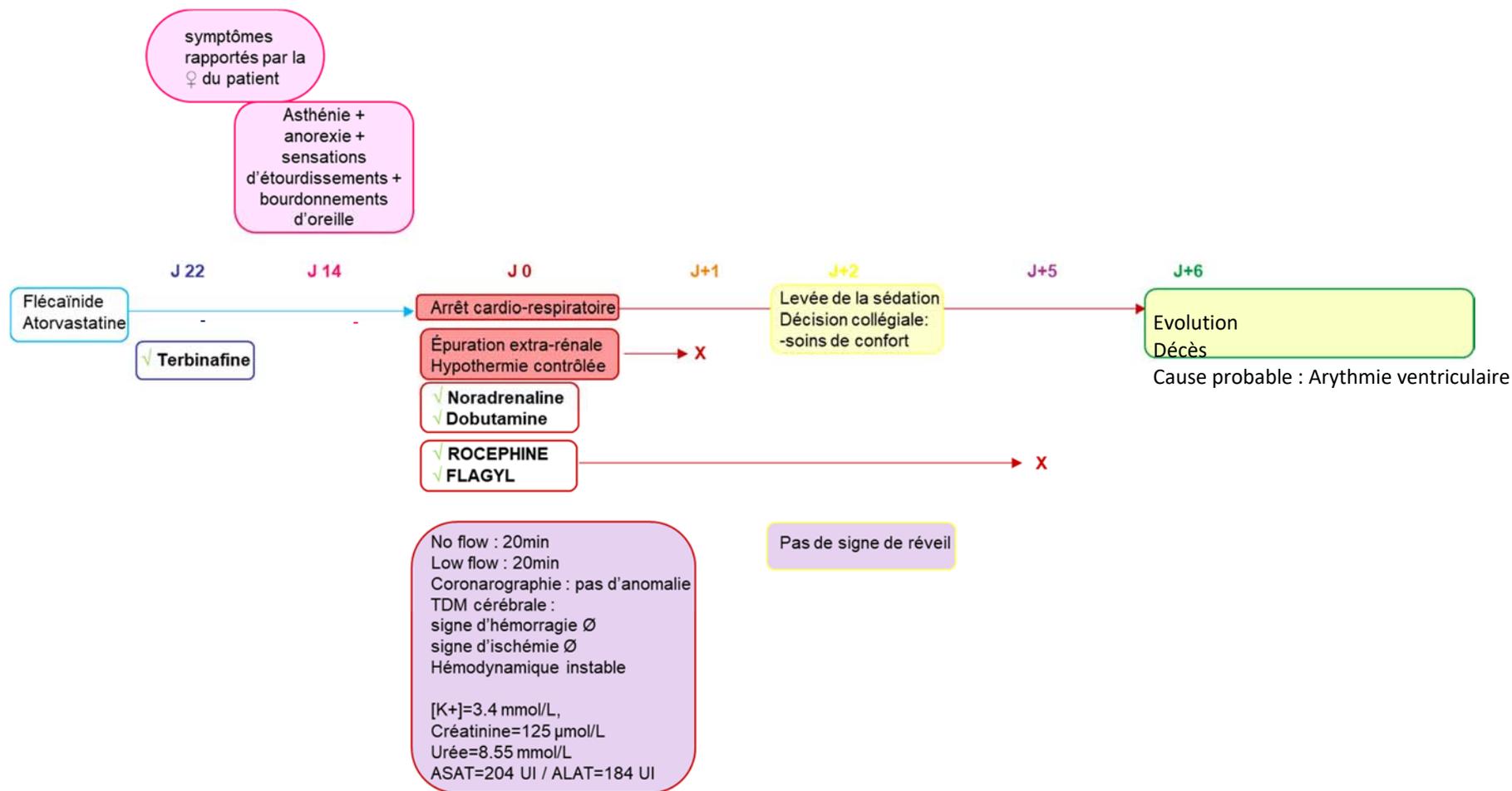
***Pharmacokinetics and electrocardiographic effects of a new controlled-release form of flecainide acetate: comparison with the standard form and influence of the CYP2D6 polymorphism. Clin Pharmacol Ther 2002;72:112-22.*

Au-delà du fait qu'un surdosage est improbable dans le cadre d'une IAM PK, eu égard à la valeur de la fraction métabolisée, le diagnostic de surdosage en flécaïnide se fait d'une part sur les concentrations circulantes, mais avant tout sur l'ECG (élargissement du QRS).

Conclusion

Sur la base de ce cas marquant et des données disponibles, aucun changement ne sera fait dans le Thésaurus et l'IAM continuera d'être surveillée.

Représentation schématique CM_BR20220260



3. Prednisone et clarithromycine

Contexte

- Initiation de ces 2 traitements chez un patient dont aucun ATCD n'est rapporté, et apparition de troubles délirants à type de paranoïa quelques jours après l'introduction.
- Problématique :
 - La clarithromycine (inhibiteur puissant du CYP3A4) diminue le métabolisme hépatique de la prednisone, ce qui entraîne une augmentation de ses concentrations plasmatiques.
Peut-on s'attendre à une majoration des EI psychiatriques qui résulte de cette IAM PK ?

Revue bibliographique

Les données disponibles pour soutenir des EI psychiatriques dose-dépendants proviennent principalement d'une étude datant de 1972 faite par la *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Cette publication, largement citée pour ce sujet, conclut à un effet dose-dépendant de la prednisone sur les réactions psychiatriques aiguës. "Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. Clin Pharmacol Ther 1972;13: 694-98."

L'étude a inclus 718 participants provenant de 6 hôpitaux différents. Parmi eux, 39 patients ayant présenté des effets indésirables d'apparition progressive ont été exclus de l'analyse. L'étude s'est ainsi centrée sur 676 patients hospitalisés en moyenne pendant 28 jours, et ayant présenté des effets indésirables d'apparition brutale suite à la prise du corticoïde.

Les pathologies à l'origine de l'hospitalisation sont les suivantes : maladies néoplasiques (40 %), BPCO (22 %), polyarthrite rhumatoïde (7 %), maladies du tissu conjonctif (3 %) et autres maladies (28 %). Ces patients ont été répartis en 4 groupes: 1. EI psychiatriques (21 patients, 13 psychoses et 8 euphories inappropriées) ; 2. EI gastro-intestinaux (32 patients) ; 3. autres (29 patients) ; 4. Aucun EI (594 patients). Les patients qui ont présenté des EI psychiatriques recevaient en moyenne 59, 5 mg/j, contre 36,1 mg/j pour les EI GI, et des doses similaires pour les autres effets.

Les 21 patients ayant présenté des troubles psychiatriques n'avaient pas été considérés comme "émotionnellement instables" avant l'apparition de ces effets indésirables psychiatriques. Pour 13 d'entre eux, la disparition des EI a été obtenue après une réduction de la dose de prednisone, accompagnée d'un soutien transitoire par des psychotropes.

Dans cet article, les détails concernant l'échelle d'évaluation des effets psychiatriques et le questionnaire utilisé pour la collecte des données ne sont pas fournis. De plus, absence d'information sur l'état psychiatrique des patients au moment de leur inclusion dans l'étude, pas plus que sur la durée de leur traitement.

Bien que jugés non "émotionnellement instables", aucun critère d'évaluation spécifique de l'état psychiatrique n'est précisé, et cette estimation demeure subjective. De plus, l'étude est multicentrique, impliquant plusieurs cliniciens, ce qui pourrait introduire des biais de classement en l'absence d'une échelle définie au préalable. L'ajustement en fonction de la pathologie sous-jacente ne suffit pas à exclure ce facteur confondant.

En effet, une revue de cas, publiée en 2011, met en évidence que, outre la dose et la durée du traitement par corticostéroïdes, les affections médicales sous-jacentes traitées peuvent également jouer un rôle dans les effets psychiatriques observés. [Heather A. Kenna, *et al.* Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2011; 65: 549-560].

Un cas isolé met en avant une majoration des EI psychiatriques suite à l'association de ces 2 traitements : *Finkenbine RD, Frye MD. Case of psychosis due to prednisone-clarithromycin interaction. Gen Hosp Psychiatry 1998;20:325-6.*

⇒ Homme âgé de 50 ans, sous prednisone depuis un mois pour emphysème. Environ 10 jours après le début de la clarithromycine, crise psychotique, délires, comportement dangereux. Ce patient avait également des ATCD psychiatriques liés à un stress post-traumatique, qui auraient été traités plusieurs années auparavant.

Thesaurus / RCP

Thesaurus

CORTICOÏDES MÉTABOLISÉS, NOTAMMENT INHALÉS

(budesonide, ciclesonide, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, mométasone, prednisolone, prednisone, triamcinolone)

+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée : augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.

Association **DECONSEILLÉE**

Préférer un corticoïde non métabolisé.

RCP prednisone

Section 4.8. Effets indésirables

Affections psychiatriques		Euphorie, insomnie, excitation.		Accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques (voie générale ou intrathécale).		Sautes d'humeur, psychose, état dépressif à l'arrêt du traitement.
---------------------------	--	---------------------------------	--	--	--	--

RCP clarithromycine

Section 4.8. Effets indésirables

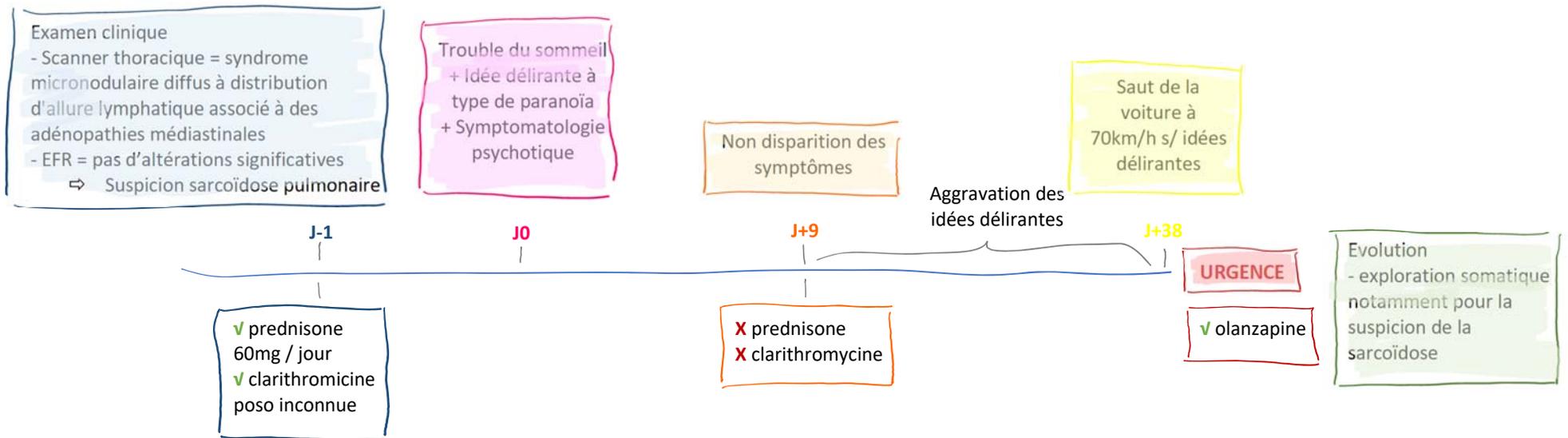
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité ³	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
---------------------------	--	----------	---------------------------------	--

³ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable

Conclusion

L'interaction PK existe et est largement documentée. Les corticoïdes exposent à des effets indésirables psychiatriques le plus souvent de type psychostimulant, mais qui peuvent dévoiler ou provoquer des EI plus marqués (excitation psycho-maniaque, paranoïa...). Cette association pose la question d'un effet-dose. La publication la plus citée qui tente de démontrer une relation entre la prise de corticoïdes et la survenue d'EI psychiatrique est ancienne et comporte de nombreux biais. La notion de terrain reste primordiale dans ce débat. Même si l'hypothèse d'un effet dose se conçoit, il paraît difficile d'imputer l'EI rapporté dans ce cas marquant à une hausse des concentrations de prednisone par la clarithromycine, sans connaissance du terrain du patient.

Représentation schématique CM_ MP2023000365



4. Lamotrigine et [Estradiol/Dydrogestérone]

Contexte

- Ce cas décrit l'apparition de plusieurs crises d'épilepsie environ 8 mois après le début du traitement par CLIMASTON pour aménorrhée avec hypo-estrogénie chez une femme âgée de 33 ans. Elle était sous lamotrigine depuis plusieurs années et n'avait pas eu de crise depuis 4 ans.
- Doit-on extrapoler l'interaction existante entre les estroprogestatifs contraceptifs et la lamotrigine aux traitements hormonaux substitutifs (THS) ?

Rappel du mécanisme d'interaction :

Augmentation de la glucuronidation de la lamotrigine par l'éthinylestradiol (via l'induction de l'UGT1A4), entraînant une diminution de la concentration plasmatique en lamotrigine.

CM_ NT2023000321 (représentation schématique page 24)

Sexe : Femme	Age : 33ans	Poids : 49kg	Taille : NR	IMC : 17.5
ATCD : (médicaux, chirurgicaux, gynécologiques, familiaux) <ul style="list-style-type: none">• épilepsie tonico-clonique (16 ans)• déficience visuelle (2/10 bilatéral)• déficience mentale• aménorrhée		Facteurs de risque : (mode de vie, si intérêt)		

Traitements_Posologie (Voie d'administration) :

(DCI)

- Lamotrigine (LTG)_150mg (PO)
- Estradiol (2mg) / Dydrogestérone (10mg)_1cp (PO)
- Macrogol_1 (PO)

Revue bibliographique

Harden CL et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-51.

- ❖ *Etude clinique randomisée, en double aveugle, contre placebo, étudiant l'effet du THS sur la fréquence des crises chez les femmes ménopausées atteintes d'épilepsie. La randomisation se faisait dans 3 groupes : placebo, 1 comprimé d'EP combiné ou 2 comprimés d'EP combiné.*

Les niveaux de LTG ont diminué de 25 à 30 % chez deux participantes .:

- *de 9,6 µg/ml [10,1-9,2] à l'inclusion, à 7,7 µg/ml [6,4-8], sans changement dans les crises chez une participante sous bithérapie avec du topiramate.*
- *de 2,1 µg/ml [1,5-2,6] à l'inclusion, à 1,4 µg/ml [1,3-1,5], avec une augmentation des crises pendant le traitement, chez une participante en monothérapie*

Les deux participantes étaient dans le groupe recevant 1 comprimé d'EP combiné.

Reimers A et al. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: The significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Research* 2011;94:198-205.

- ❖ Etude explorant les mécanismes potentiels responsables des changements dans la PK de la LTG pendant la grossesse. On observe **une augmentation de la glucuronidation de la LTG corrélée à une augmentation des concentrations d'estradiol.**

En début de grossesse, l'augmentation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire est principalement responsable de l'augmentation de la clairance rénale de la LTG et de la LTG-GLUC.

Par la suite, le phénomène s'amplifie et peut être mis sur le compte de l'effet inducteur d'E2.

Thesaurus

LAMOTRIGINE	
Voir aussi : anticonvulsivants métabolisés	
+ ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS	
Diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.	ASDEC - PE Association déconseillée: - Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine. Précaution d'emploi: - Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

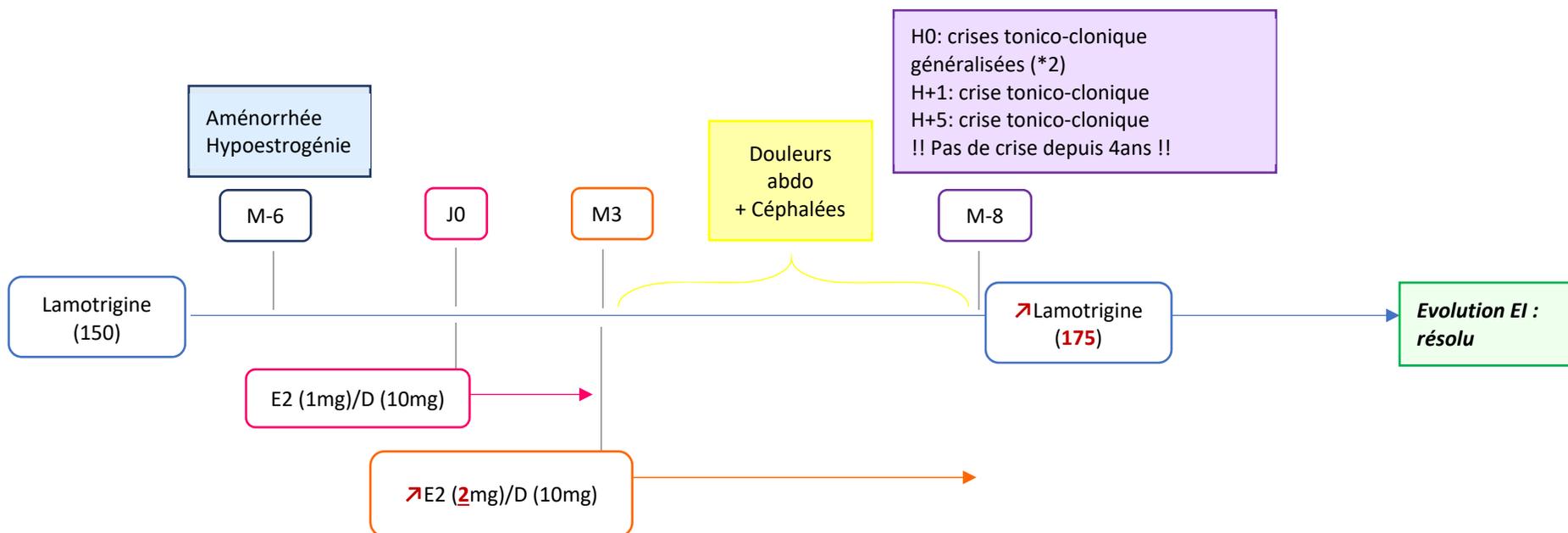
Revue des cas

BNPV : 1 cas (LM20120446) - Cas notifié en 2012.

Femme âgée de 31 ans, qui a présenté une crise généralisée quelques jours après l'instauration d'une contraception par ZOELY (estradiol 1,5 mg / nomégestrol 2,5 mg). Traitement depuis 6 ans par lamotrigine pour une épilepsie généralisée idiopathique. Initialement, elle était sous JASMINELLE, mais en raison d'irrégularités dans son cycle, JASMINELLE a été remplacé par ZOELY (date de début non précisé). Pendant la période d'arrêt de la pilule contraceptive, la patiente a fait une crise généralisée, puis une deuxième crise est survenue le deuxième jour (J2) de la nouvelle plaquette.

Conclusion

Bien que l'effectif dans ces études soit réduit, il paraît légitime d'extrapoler cette interaction de l'éthinylestradiol à l'ensemble des estrogènes.



H0: crises tonico-clonique généralisées (*2)
 H+1: crise tonico-clonique
 H+5: crise tonico-clonique
 !! Pas de crise depuis 4ans !!

Hospitalisation
 Examen clinique : somnolente / confusion
 Examen neuro : ø (mbre < non testé, pas orientation dans le temps)
 ECG : ø
 TDM cérébral : ø
 Lamotriginémie : 2mg (avant la 3^{ème} crise)
 => historique (2017) : 2,5mg

5. Zolmitriptan et escitalopram

Contexte

- Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) survenu chez une patiente de 62 ans traitée au long cours par escitalopram, environ 10 jours après l'initiation du zolmitriptan.
- Problématique :
 - Le risque de SVCR doit-il apparaître dans le RCP pour ces classes thérapeutiques ?
 - Y a-t-il une interaction pharmacodynamique ? Peut-on l'extrapoler aux deux classes thérapeutiques (ISRS et triptans) ?

Revue bibliographique

Le SVCR regroupe des affections avec une présentation clinique très peu spécifique, dont le diagnostic nécessite une imagerie.

Certains auteurs présentent ces deux classes thérapeutiques (triptan et ISRS) comme des facteurs déclenchants de ce syndrome [A. Ducros et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain (2007), 130, 3091-3101].

Une revue de la bibliographie a été faite et il n'est pas retrouvé d'étude évaluant l'implication de ces classes dans l'apparition de ce syndrome.

Cas BNPV

⇒ PT : syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Escitalopram : 4 cas, dont 1 dans lequel il est le seul traitement suspect, aucun cas associé à un triptan.

Autres ISRS (citalopram, sertraline, fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine) : 10 cas dont 3 dans lesquels il est le seul traitement suspecté, aucun cas associé à un triptan.

Zolmitriptan : 2 autres cas sont disponibles dans la BNPV mais sans apporter d'informations pertinentes.

Autres triptans (élé-, suma-, almo-, frova-, riza-, oxi-, naratriptan) : 3 cas, dans lesquels ils sont systématiquement les seuls médicaments suspects (2 élétriptan, 1 rizatriptan)

Le mécanisme d'action de l'escitalopram entraîne une accumulation importante de sérotonine dans la synapse, tandis que le triptan est un agoniste des récepteurs 5-HT.

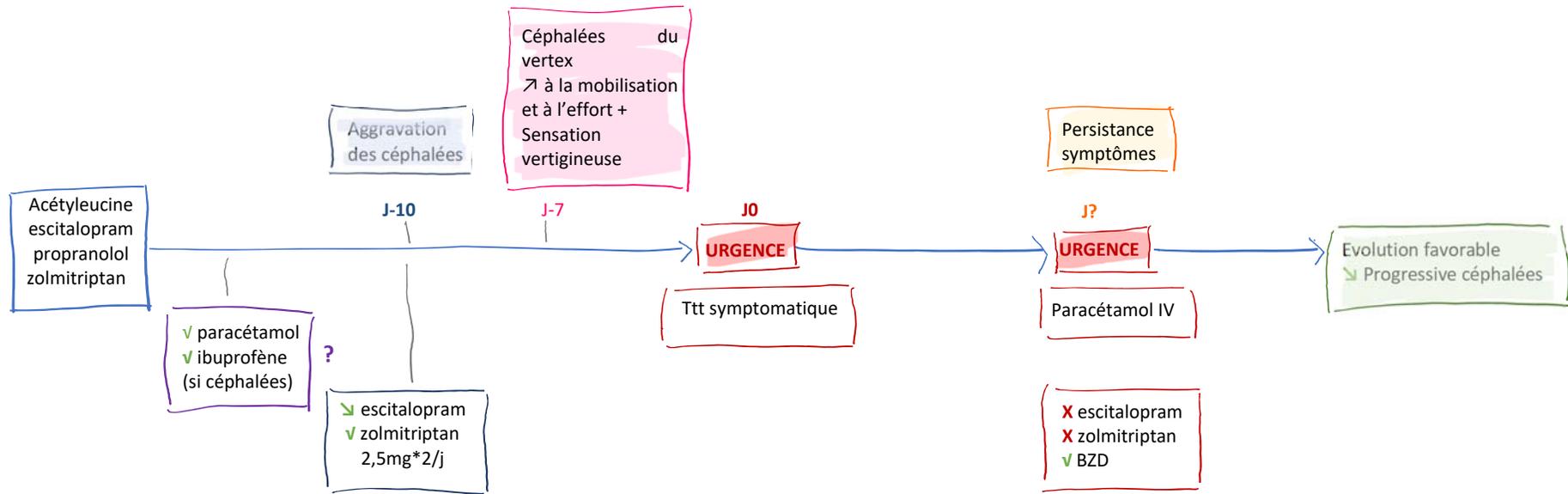
Le recul entre triptans et ISRS est conséquent et rassurant au regard du grand nombre de patients exposés ; néanmoins, doit être gardée en mémoire la difficulté du diagnostic de SVCR.

L'hypothèse d'une interaction entre les 2 médicaments ne devrait pas avoir de conséquences cliniques majeures, a fortiori dans un contexte de diminution des doses de l'ISRS, avec un événement qui survient dans une localisation cérébrale peu sérotoninergique. Les corps cellulaires des neurones 5-HT sont regroupés dans la substance grise médiane centrale de la calotte du tronc cérébral.

La présence d'acétylleucine est un indice d'une pathologie à type de vertiges sans précision sur une origine vasculaire ou ORL.

Par conséquent, l'origine de cet EI est sans doute multifactoriel, et le seul rôle de l'association dans sa survenue est difficile à affirmer.

Représentation schématique CM_ LL20222873



Examen clinique

- examen neurologique : ∅ anomalies
- ∅ traumatisme crânien

Examen paraclinique

- scanner cérébral puis IRM encéphalique => Hémorragie méningée frontale gauche
- angi scanner cérébral : irrégularités focales artérielles intracrâniennes distales notamment des branches péricalleuses => évoquant un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible