

## Compte-rendu

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

---

14 février 2020 – GT123

#### Liste des personnes présentes

---

##### Membres présents

AUFFRET Marine (TC)

BIHAN Kevin

LAGARCE Laurence

LEMAITRE Florian

MAHE Julien

MOREL Aurore

POLARD-RIOU Elisabeth

ROBERT Nathalie

##### Membres excusés

GABORIAU Louise

LEPELLEY Marion

##### Participants de l'ANSM

AULA Anne-Cécile

SAINT-SALVI Béatrice

##### Autres intervenants

##### Secrétariat du Comité

GARCINI Martine

## Ordre du jour réalisé

---

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
<b>I - Approbation du compte-rendu de la séance du 13/01/2020</b>	<b>Pour adoption</b>
<b>II - Point sur les déclarations publiques d'intérêt</b>	
<b>III - Dossiers thématiques – Saisines externes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Triptans / alcaloïdes de l'ergot dopaminergiques</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>IV - Dossiers produits – Substances (National)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibiteurs du 2D6 / opiacés CYP2D6-dépendants</li><li>• Inducteurs du 3A4 / opiacés CYP2D6-dépendants</li><li>• Corticoïdes et curares</li><li>• Vérapamil / AOD anti-Xa</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>V - Dossiers produits – Substances (Europe)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pentoxifylline / AINS, aspirine (PSUSA meloxicam)</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>VI - Cas marquants</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ITK / fluconazole</li><li>• Crizotinib / sofosbuvir+velpatasvir</li></ul>	<b>Pour discussion</b>
<b>VII - Autres</b>	

## 1. Triptans / alcaloïdes de l'ergot dopaminergiques

### Références documentaires

---

Lugardon S et al. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. Eur J Clin Pharmacol 2007;63 :801–807

Wammes van der Heijden EA et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. Neurology 2006;67:1128-34

### Présentation du dossier

---

Un professionnel de santé interroge le groupe de travail sur l'association entre triptans et cabergoline.

Dans le Thesaurus, les triptans sont contre-indiqués avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (VSC), mais pas avec les alcaloïdes de l'ergot dopaminergiques. Ceux-ci sont en revanche déconseillés avec les sympathomimétiques, directs et indirects.

Si on considère les effets indésirables des ergotés dopaminergiques en post-partum dans l'inhibition de la lactation (AVC, IDM...), leur association aux triptans n'est peut-être pas souhaitable. Même si de la littérature, il ressort que la toxicité vasculaire des triptans semble moindre que celle de l'ergotamine.

Actuellement, un cas marquant est discuté au CSP signal en rapport avec les effets artériels des triptans, et va donner lieu à une enquête diligentée par la DP. Dijon travaille actuellement sur les céphalées induites par la surconsommation d'antimigraineux (!). Enfin, Grenoble est rapporteur de l'enquête sur les triptans. Davantage d'effets indésirables seraient rapportés avec la dihydroergotamine qu'avec l'ergotamine (agonistes des récepteurs alpha-2a). Dans l'attente des résultats de ces diverses investigations, coordonnées par Lyon, un sursis à statuer est proposé.

## 2. Inhibiteurs puissants du 2D6 / opiacés CYP2D6-dépendants

### Présentation du dossier

---

Plusieurs variations évoquant un effet de l'inhibition du CYP2D6 dans l'efficacité de la codéine ont amené la cellule IAM de l'ANSM à se pencher sur celle des deux autres opiacés proches au plan métabolique (tramadol, oxycodone).

Ces 3 opiacés subissent un métabolisme complexe, d'où il ressort que :

- les métabolites actifs sur le récepteur  $\mu$  sont formés via le CYP2D6,
- les métabolites inactifs sont formés via le CYP3A4, directement ou à partir du métabolite actif,
- d'autres métabolites sont également formés par glucuronidation, là aussi, directement ou à partir du métabolite actif. Pour la codéine, sont inactifs ceux qui proviennent directement de la molécule mère. A l'inverse, le M6G, métabolite formé à partir de la morphine, elle-même produit de l'ortho-déméthylation de la codéine (via le CYP2D6), est un métabolite encore plus actif que la morphine.

La codéine, le tramadol et l'oxycodone sont des opiacés qui ont en commun de donner naissance, via le CYP2D6, à des métabolites actifs (ortho-norcodéine = morphine), voire beaucoup plus actifs (métabolite M1 du tramadol, éventuellement oxymorphone). Le métabolisme est au moins dual, des UGT pouvant également intervenir dans la formation de métabolites inactifs ou actifs (codéine).

Le CYP3A4 est l'enzyme de la détoxification, les métabolites qui en proviennent sont inactifs, qu'ils dérivent directement de la molécule mère ou du métabolite actif.

L'interaction retenue il y a quelques années entre l'oxycodone et les inhibiteurs du CYP3A4 découle de ce métabolisme : le blocage de la voie du CYP3A4 pourrait dévier le métabolisme vers celle du CYP2D6, entraînant la formation de davantage de métabolite plus actif et majorant le risque de surdosage. La FDA s'est d'ailleurs fait l'écho de cette IAM en alertant sur le risque.

Plus tard, le PRAC n'a pas raisonné autrement lors de l'interdiction de la codéine chez les enfants, suite à des cas de dépression respiratoire fatals : chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 (5 à 10% de la population), et en l'absence d'identification du génotypage en routine (surtout dans un contexte de toux hivernale, a priori bénigne), la formation de morphine était accrue, même à posologie standard.

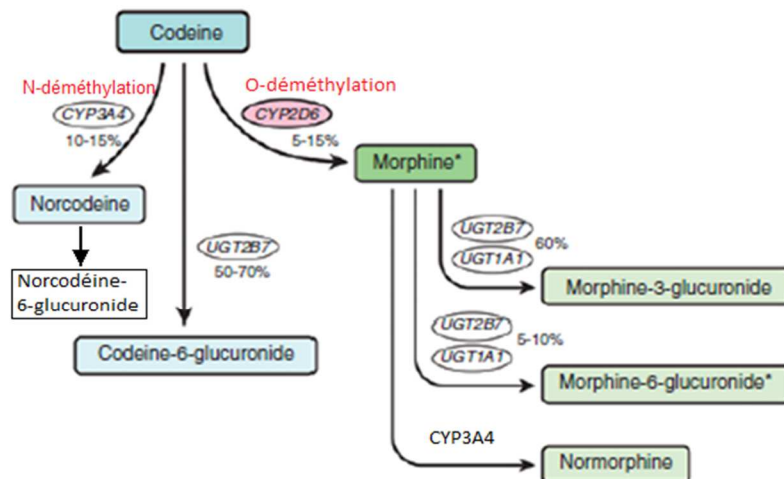
La question qui se pose est donc, avec ces trois opiacés, de mesurer les conséquences, pharmacocinétiques, mais surtout en termes d'efficacité analgésique ou d'effets indésirables, d'une inhibition de la voie du CYP2D6. En gardant à l'esprit que l'activité du CYP2D6 peut être partielle (10 à 15% IM) ou absente (7% PM).

De plus, il faut considérer aussi un risque de surdosage accru au cas où un macrolide inhibiteur du CYP3A4 (comme la josamycine, typiquement prescrite à des enfants en hiver) serait associé, ce qui ferait d'un patient EM un phénotype UM. Cette association spécifique fera l'objet d'un débat dans un prochain GTIAM.

A l'inverse, les inducteurs enzymatiques pourraient occasionner une réduction d'efficacité, puisque donnant la prépondérance au CYP3A4. L'effet d'induction de l'UGT est moins immédiatement évident, dans la mesure où cette enzyme donne naissance aussi bien à des métabolites actifs qu'inactifs. Cet aspect sera traité dans le dossier suivant.

## 1/ Codéine

Voies métaboliques de la codéine, d'après Crews KR et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):376–82 et Caraco et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(1):330-6.



**Figure 1** Codeine metabolism pathway in an individual with cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolism. Asterisks (\*) denote active metabolites.

Il y a peu de données dans la littérature entre la codéine et les médicaments inhibant le CYP2D6, ce qui peut s'expliquer en raison de son statut de médicament d'automédication jusqu'à un passé récent. Les études les plus pertinentes sont brièvement résumées ci-dessous.

Desmeules J et al. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. Eur J Clin Pharmacol 1991;41:23-6.

L'association de la quinidine à la codéine chez 7 volontaires sains EM transforme leur profil plasmatique en PM et diminue l'efficacité analgésique.

Bojanić C et al. Codeine can't do it: Fatal forty DDI: Codeine, fluoxetine, CYP2D6. In *A Case Approach to Perioperative Drug-Drug Interactions* (pp. 269-273). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7495-1\\_56](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7495-1_56).

Il s'agit d'un cas d'inefficacité de la codéine chez un patient sous fluoxétine, en post-opératoire d'une hernie inguinale. La morphine et l'oxycodone ont en revanche été efficaces.

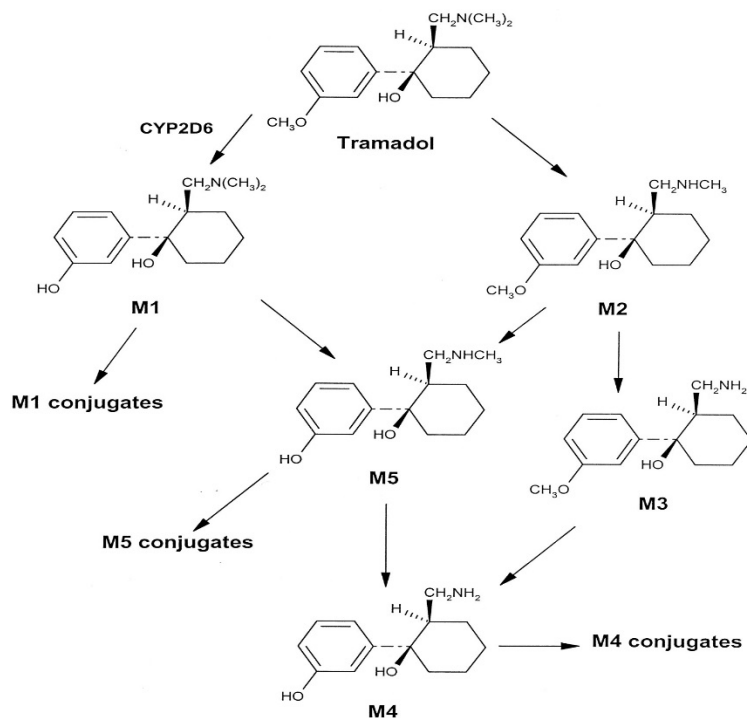
Sindrup et al. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:587-91.

En présence de quinidine, on observe une diminution de 80% des concentrations de morphine ainsi qu'une réduction de l'analgésie. Mais le design de l'étude doit être nuancé par le wash-out de seulement 3h (équivalent à la demi-vie de la codéine) entre les périodes.

Enfin, Caraco et al (Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. J Pharmacol Exp Ther. 1996;278:1165-74), montrent, chez les sujets à activité du CYP2D6 réduite (polymorphisme génétique ou iatrogénie), que les métabolites de la codéine (morphine et morphine-6-glucuronide) ne sont pas retrouvés, à la différence des métaboliseurs rapides.

## 2/ Tramadol

Voies métaboliques du tramadol, d'après Subrahmanyam V, Drug Metab Disp 2001;29:1146–55



Stamer UM, Lehnen K, Stub F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. Pain 2003;105:231-8.

Une étude prospective sur 300 patients (241 EM et 30 PM) en post-op de chirurgie abdominale, traités par PCA (analgésie auto-contrôlée avec tramadol/noramidopyrine/métoclopramide), montre un doublement du pourcentage de non répondeurs (nécessité d'analgésiques supplémentifs) chez les PM (46,7%) vs les EM (21,6%) et une dose de charge de tramadol de 145 vs 108 mg.

Laugesen et al. CPT 2005;77:312-23

Etude avec la paroxétine vs placebo, cross-over, 20mg/j pdt 3 jours. L'AUC du tramadol augmente de 35% et celle de M1 diminue de 67%. Diminution, mais pas abolition, de l'effet analgésique

Nielsen et al. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:655-60

La paroxétine inhibe de façon dose-dépendante l'O-déméthylation du tramadol.

Frost DA et al. Efficacy of Tramadol for Pain Management in Patients Receiving Strong Cytochrome P450 2D6 Inhibitors. Pharmacotherapy 2019;39(6):724-729

Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique récente, effectuée dans des conditions non optimales pour objectiver un résultat allant dans le sens de l'hypothèse. En effet, il y a eu une nécessaire inclusion de traitements comme l'amiodarone (inhibiteurs faibles à modérées du CYP2D6) dans les 2 groupes, ce qui atténue l'éventuelle différence entre les groupes avec/sans.

Les patients sous fluoxétine ou bupropion ont nécessité davantage d'équivalents morphine. On ne retrouve pas cet effet avec la paroxétine, mais il y a eu vraisemblablement un switch vers la fluoxétine au vu du faible nombre de patients traités.

Collart L et al. Multimodal analgesic effects of tramadol. Clin Pharmacol Ther 1993;53:223-26  
Etude avec la quinidine (50 mg) vs placebo chez 12 volontaires sains, pas de différence retrouvée entre les groupes, hormis le diamètre pupillaire.

Au sujet de cette étude, extrait du GTIAM 89 (2009) :

« Le tramadol est une pro-drogue active seulement après métabolisation par le CYP2D6. Une inhibition de cette enzyme pourrait donc favoriser la baisse d'efficacité analgésique du tramadol.

Jusqu'à présent, le GTIAM ne s'est pas posé la question de l'effet d'un inhibiteur puissant de cette enzyme sur l'efficacité analgésique du tramadol. Et pour cause : il est CI avec la fluoxétine et la paroxétine en raison du risque de syndrome sérotoninergique. **Note : la contre-indication a été rétrogradée depuis, au vu d'un recul rassurant, au niveau « à prendre en compte ».**

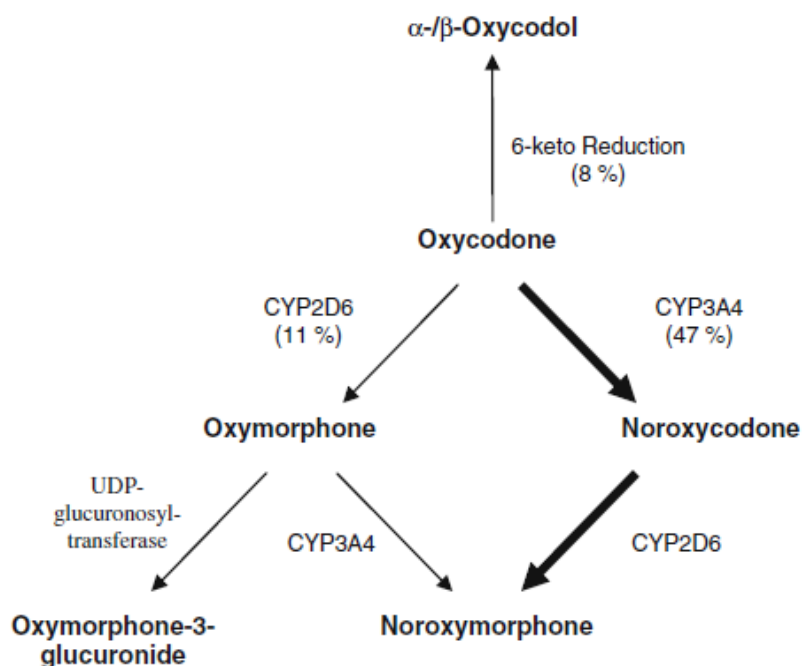
La réponse est donnée en cas de traitement par la quinidine, autre inhibiteur puissant du CYP2D6, mais non sérotoninergique : pas de modification de l'analgésie, AUC du produit parent augmentée seulement de 25%. Métabolisation à la marge, et donc rien de cliniquement pertinent (Collart L et al. CPT 1993;53:223).

En dépit d'une métabolisation « à la marge », on sait depuis que le métabolite M1 est 100 fois plus actif que le tramadol. En raisonnant en fraction active, les conclusions en termes d'analgésie doivent sans doute être reconsidérées.

### 3/ Oxycodone

La molécule mère (oxycodone) et le métabolite O-déméthylé (oxymorphone) sont actifs sur l'analgésie. La littérature sur leurs activités respectives est contradictoire. Selon l'AMM, les faibles concentrations plasmatiques d'oxymorphone retrouvées ne sont pas considérées contributives à l'activité antalgique de l'oxycodone. Cependant, les métaboliseurs lents du 2D6 (dépourvus d'oxymorphone) présentent une efficacité antalgique réduite.

Métabolisme hépatique de l'oxycodone, d'après Andreassen et al. (Eur J Clin Pharmacol 2011;67:493–506).



L'oxycodone est la seule de ces 3 opiacés à faire l'objet d'IAM PK dans le Thesaurus.

Extrait du GTIAM 94 (2009) :

« Les résultats d'une étude réalisée chez 12 volontaires sains montrent un triplement de l'AUC de l'oxycodone quand elle est associée au lopinavir/ritonavir.

L'étude a été effectuée selon un design en carré latin, le ritonavir seul (300 mg), associé au lopinavir (400/100) ou un placebo étant donnés pendant 4 jours, suivi d'une dose unique de 10 mg d'oxycodone. Les concentrations en oxycodone et en métabolites déméthylé (noroxycodone), oxyde (oxymorphone), et redéméthylé (noroxymorphone) ont été dosées jusqu'à 48h. Les conséquences pharmacodynamiques étaient évaluées par des tests psychométriques.

Comparativement au placebo, l'AUC de l'oxycodone a augmenté d'un facteur 2,6 à 3, tandis que la demi-vie d'élimination est passée de 3,6 à 5,7h. La tolérance, mesurée par auto-évaluation, a également été affectée. Les auteurs concluent que le ritonavir, notamment aux doses usuelles de la spécialité Kaletra®, inhibe le métabolisme CYP3A4-dépendant du morphinique.

Dans la mesure où il s'agit de sujets sains recevant une dose faible, il est vraisemblable que la traduction clinique devienne patente chez des personnes âgées recevant des doses plus élevées, qui sans avoir forcément besoin d'IP ou d'un azolé antifongique, recevraient en traitement bref un macrolide inhibiteur du CYP3A4.

Cela corrobore le cas de Caen rapporté chez un homme de 64 ans traité par oxycodone, et chez qui l'introduction de voriconazole a provoqué une défaillance respiratoire avec myosis et coma, signes d'intoxication opiacée.

Le voriconazole a également fait l'objet d'études par la même équipe, selon le même protocole, et il augmente l'exposition de l'oxycodone de 3, 6 fois, soit de façon encore plus marquée que le ritonavir, seul ou associé. Le rapport des AUC de la noroxycodone à l'oxycodone a diminué de 92% ( $p < 0.001$ ), et celui de l'oxymorphone a augmenté de 108% ( $p < 0.01$ ). Toutefois, les paramètres pharmacodynamiques ont été affectés de façon modeste.

Toujours avec le voriconazole, la même équipe finlandaise a retrouvé, chez une série de patients en soin palliatifs, cette majoration d'effet de l'oxycodone. Un cas a aussi été rapporté au Japon (Eur J Clin Pharmacol, 2011).

Au vu de ces données, il apparaît légitime d'inclure l'oxycodone dans la liste des substrats à risque du CYP3A4, comme cela a été fait tout récemment pour l'alfentanil et le fentanyl.

## OXYCODONE

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.

Nieminen TH et al. Oxycodone concentrations are greatly increased by the concomitant use of ritonavir or lopinavir/ritonavir. Eur J Clin Pharmacol 2009;66:977-85

Hagelberg NM et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:263-71 »

Extrait du GTIAM 98-99 (2011)

« Le GTIAM a récemment retenu une précaution d'emploi pour cet analgésique morphinique de plus en plus largement utilisé. Outre ses propriétés pharmacodynamiques, celui-ci est donc un substrat du CYP3A4 et, comme tous les morphiniques, il est d'autant plus à risque que le sujet est âgé.

Une publication récente (Watanabe M et al. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:859-6) rapporte 9 cas d'effets indésirables marqués chez des patients ayant reçu de l'oxycodone associée au voriconazole. Au vu de



ces résultats, le GTIAM considère qu'une association déconseillée serait plus raisonnable, sachant que la morphine est un analgésique de palier III non substrat du CYP3A4.

Pour rappel, le ritonavir et le voriconazole, inhibiteurs puissants du CYP3A4, n'augmentent les concentrations du fentanyl, autre analgésique morphinique CYP3A4-dépendant, que d'un facteur inférieur à 2 (26 % avec l'érythromycine). La littérature ne rapporte pas en outre d'événements indésirables qui découleraient de cette interaction pharmacocinétique. Cette décision obéit donc à la logique, sachant que précisément, pour le fentanyl, le niveau de contrainte a été ramené d'une AssDec à une PE avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, cf. § I.1.4.

La précaution d'emploi entre l'oxycodone et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 devient donc une association déconseillée, mais la conduite à tenir est maintenue, tandis que pour le fentanyl et l'alfentanil, elle redevient une PE. »

L'IAM actuelle du Thesaurus entre l'oxycodone et les inhibiteurs du CYP3A4 n'évoque pas la formation du métabolite CYP2D6-dépendant de l'oxycodone, l'oxymorphone, également actif. Il est probable que le blocage du CYP3A4, plutôt que d'avoir augmenté la molécule mère, ait favorisé la formation du métabolite CYP2D6-dépendant.

Contrairement à la codéine, l'oxycodone a davantage fait l'objet d'investigations en ce qui concerne le retentissement de l'inhibition du CYP2D6 sur son effet antalgique.

Otton SV et al. Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. Clin Pharmacol Ther 1993;53:401-9

Sous fluoxétine, un patient avec une sclérose en plaques a dû quadrupler la dose d'oxycodone à l'initiation d'un traitement par fluoxétine. Il s'agit d'un cas isolé, possiblement en poussée.

Lemberg KK et al. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients? Scand J Pain 2010;1:24-33

La paroxétine associée à l'oxycodone augmente de 19% l'AUC du produit parent et double les métabolites inactifs, mais réduit l'exposition de l'oxymorphone de 67%, sans traduction clinique.

Kummer O et al. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:63-71

La paroxétine ne provoque pas de variations significatives des concentrations en oxycodone, et pourrait atténuer les conséquences pharmacodynamiques en raison de son activité intrinsèque. Pas de différence des concentrations en oxycodone avec la paroxétine. Pas de traduction clinique.

Ces résultats rejoignent ceux de Grönlund J et al. Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. BJCP 2010 70:78-87.

Etude contrôlée en 3 périodes avec placebo, paroxétine, paroxétine + itraconazole et évaluation PK/PD. Diminution de 44% de l'oxymorphone sous paroxétine seule, sans effet PD. Avec le double blocage 2D6/3A4, on observe un triplement de l'AUC et une altération légère des tests PD.

(D'où IAM légitime avec les inhibiteurs du CYP3A4 en l'absence de génotypage effectué en routine.)

## Question

---

Est-il pertinent de retenir l'interaction entre ces 3 opiacés et les inhibiteurs du 2D6 ?

R : L'oxycodone se différencie des deux autres molécules par une activité réelle de la molécule mère, en sus de celle du métabolite actif, l'oxymorphone. Les publications sur leur puissance respective sont

contradictoires. La codéine est une véritable prodrogue. Le tramadol est surtout actif via son métabolite M1, CYP2D6-dépendant.

Avec l'oxycodone, on dispose de davantage d'études l'associant à un inhibiteur du 2D6, et qui sont sans traduction clinique ; le niveau de preuves est jugé suffisant pour ne pas retenir l'interaction.

Le groupe propose de retenir l'interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6 pour la codéine et le tramadol au niveau déconseillé, car les alternatives thérapeutiques sont nombreuses, et de marquer la différence entre les inhibiteurs puissants (effet documenté) et les inhibiteurs modérés (effet possible).

Les interactions suivantes intègrent le Thesaurus :

Codéine / tramadol

+ paroxétine / fluoxétine / quinidine

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

Association déconseillée

Codéine / tramadol + duloxétine / terbinafine / cinacalcet / bupropion

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

Association déconseillée

### 3. Opiacés CYP2D6-dépendants et inducteurs enzymatiques

#### Codéine

---

##### Références documentaires

Caraco et al. Pharmacogenetic determinants of codeine induction by rifampin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and miotic effects. J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(1):330-6

Yue QY et al. Carbamazepine and cigarette smoking induce differentially the metabolism of codeine in man. Pharmacogenetics. 1994;4(4):193-8.

Voir dans le sujet précédent le schéma du métabolisme de la codéine.

##### Présentation du dossier

1/ L'étude de Caraco a été réalisée sur 15 sujets, 9 EM et 6 PM du 2D6. Les EM (extensive metabolizers ou métaboliseurs rapides) ont une activité normale de cette enzyme qui métabolise la codéine en morphine. Les PM (poor metabolizers ou métaboliseurs lents) n'ont pas d'enzyme active, ils n'ont donc pas de concentrations circulantes de morphine ni de ses métabolites, la codéine est par conséquent inefficace.

Après 3 semaines de rifampicine, on observe, au niveau des AUC plasmatiques :

- une augmentation de la norcodéine CYP3A4-dép (EM et PM) et de la normorphine CYP2D6-dép (EM seulement),
- une augmentation de la norcodéine-6-glucuronide (NC6)
- une diminution de la morphine et de ses métabolites glucuronidés (EM seulement, c'est logique, jusqu'à 60% pour la morphine et le M6G qui sont actifs),
- une diminution du codéine-6-glucuronide (C6G) de 30% (EM) à 40% (PM)

Cette diminution d'AUC du C6G peut paraître surprenante, car la rifampicine induit également les UGT.

(mais peut-être plus faiblement l'UGT2B7). Tout se passe comme si l'induction du 3A4 prenait le pas sur l'induction des UGT. De la même façon, la morphine formée par le 2D6 chez les EM semble rapidement métabolisée par le 3A4 en normorphine.

Les dosages urinaires des divers métabolites ont permis de calculer des clairances partielles à partir de la clairance totale de la codéine. L'étude met là encore en évidence, en écho aux résultats plasmatiques, que l'augmentation de la clairance de codéine passe d'abord par l'augmentation de la N-déméthylation (3A4), avec une moindre augmentation de la glucuronidation. Chez les EM, on observe également une augmentation de la O-déméthylation (2D6), comme si l'induction du métabolisme de la morphine en normorphine (3A4) entraînait une augmentation de la formation de morphine par le 2D6. La rifampicine n'avait pas d'impact sur la clairance rénale de la codéine ni de ses métabolites, quel que soit le phénotype considéré.

Il n'y avait pas de mesure de l'effet analgésique, mais une diminution d'efficacité chez les EM est théoriquement possible en raison de la baisse des concentrations en métabolites actifs (morphine et M6G). L'étude évaluait d'autres paramètres pharmacodynamiques (effets sur la respiration, le diamètre pupillaire et test psychomoteur du DSST). Chez les EM ont été ainsi objectivés une atténuation des effets de la codéine sur la fonction respiratoire et les performances psychomotrices. Cette diminution ne s'observe pas chez les PM puisque les métabolites actifs ne sont de toute façon pas formés, même en l'absence de rifampicine. En revanche, on n'observe pas chez les EM de diminution de l'effet sur la pupille, probablement, selon les auteurs, parce que l'AUC de la normorphine augmente et contrebalancerait en partie la diminution d'effet de la morphine sur la pupille.

A noter que les effets respiratoires des opiacés apparaissent à des doses plus élevées que les doses antalgiques (même s'ils passent par les mêmes récepteurs). Cela pose la question d'un effet existant sur l'analgésie, difficilement mesurable chez le volontaire sain (hormis par le test au froid).

2/ L'étude de Yue a été réalisée chez 7 patients épileptiques, tous EM pour l'O-déméthylation. Elle montrait que 3 semaines de carbamazépine augmentaient la N-déméthylation (en norcodéine et en normorphine) de 2-3 fois, sans affecter de manière significative l'O-déméthylation (en morphine). Ceci est attendu, le CYP2D6 n'étant pas inductible. Cette étude était uniquement PK. Cependant, les concentrations en métabolites actifs morphine et morphine-6-glucuronides restant stables, on ne s'attend pas à une diminution de l'analgésie en cas de co-administration de carbamazépine.

3/ Une recherche BNPV effectuée sur la réponse thérapeutique/non thérapeutique et le sevrage/rebond a été effectuée pour la codéine, avec les inducteurs du CYP3A4 les plus prescrits (carbamazépine, rifampicine, efavirenz).

Cette recherche s'est avérée infructueuse avec la codéine, le seul cas d'inefficacité ayant été retrouvé avec la carbamazépine, ce qui n'est pas en accord avec son métabolisme. Toutefois, un cas notifié avec le tramadol semble conforter l'existence d'une inefficacité de la codéine associée à un inducteur. La patiente est traitée pour sevrage aux opiacés (Subutex® / Séresta®) ainsi que par rifampicine ; le narratif évoque une probable surconsommation de la spécialité Néo-Codion® (codéine alors en vente libre dans l'indication toux). Dans ce contexte, la consommation élevée de codéine a peut-être été d'autant plus grande que la codéine n'était pas transformée en morphine.

En résumé, la première étude, outre le retentissement PK, montre une atténuation des effets de la codéine sur la fonction respiratoire et les performances psychomotrices. La seconde étude avec la carbamazépine montre l'absence de différence sur les concentrations des métabolites actifs de la codéine. Les données sont ténues et en contradiction.

## Tramadol

---

Saarikoski T and al. Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1293-301.

Cette publication est uniquement PK. Rien d'autre sur tramadol et inducteurs.

## Oxycodone

---

Voir dans le sujet précédent le schéma du métabolisme de l'oxycodone.

L'interaction oxycodone + inducteurs enzymatiques figure dans le Thesaurus en tant qu'association déconseillée, en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

1/ Nieminen et al (Anesthesiology 2009;110:1371-8 et European Journal of Pain 2010 :14:854–859) ont étudié l'impact de la rifampicine et du millepertuis vs placebo chez 12 volontaires sains, selon un plan expérimental croisé randomisé. Les études portaient sur la PK de l'oxycodone et de ses métabolites, mais également sur l'effet analgésique, avec les conclusions suivantes :

La rifampicine diminue l'exposition de l'oxycodone orale et IV, ainsi que celle de l'oxymorphone. Pour les deux métabolites inactifs noroxycodone et noroxymorphone, le ratio métabolite/parent est augmenté ( $p < 0.001$ ), à l'inverse de l'oxymorphone. Ceci peut s'expliquer par un shift vers la voie du CYP3A4, cf. codéine, avec accélération du métabolisme de l'oxymorphone.

Les conséquences PD sont restées modestes : réduction de la sédation, de l'efficacité analgésique (test du froid), amoindrissement des résultats sur les tests de performance standards.

Le millepertuis réduit l'exposition de l'oxycodone et de l'oxymorphone de 50%. Les effets mesurés par échelle visuelle analogiques sont altérés ( $p = 0.004$ ), mais pas le test au froid, comparativement au placebo. Les auteurs considèrent l'étude insuffisamment puissante pour montrer une différence. D'autre part, parmi les volontaires sains, il y avait un métaboliseur ultrarapide (UM), un PM et 10 EM. Il aurait été intéressant d'avoir les valeurs individuelles. Une autre raison avancée par les auteurs pour expliquer l'absence de différence est que la rifampicine est un inducteur plus puissant que le millepertuis, diminuant l'AUC de l'oxycodone de 85 % (après administration par voie orale) et celle de l'oxymorphone de plus de 90%, vs une diminution d'environ 50% pour le millepertuis.

2/ L'impact de la rifampicine sur l'oxycodone a également été étudié par Lee et al. (Clin Chim Acta 2006;367:196-200). Il s'agit d'un patient de 60 ans chez qui l'oxycodone était indétectable dans les urines, mais pas ses métabolites (il ne s'agissait donc pas d'un problème d'observance). La dose d'oxycodone a été augmentée afin d'améliorer la prise en charge de la douleur. A noter que le patient était un métaboliseur intermédiaire (IM) du 2D6. Il avait par conséquent des concentrations urinaires élevées de noroxycodone et faibles d'oxymorphone.

3/ Une étude avec analyse de régression a été réalisée chez des patients cancéreux (Andreassen Eur J Clin Pharm 2011;67:493-506). L'effectif de patients sous inducteurs est faible : seuls trois patients sont traités par carbamazépine, un patient est sous phénobarbital. L'étude, uniquement PK, a montré une baisse des concentrations d'oxycodone de 84% chez les 4 patients avec anticonvulsivant inducteur. Cependant, le ratio oxymorphone/oxycodone prédit est 3 fois supérieur chez ces patients. Comme déjà évoqué, en l'absence de connaissances des activités respectives de l'oxymorphone et de l'oxycodone, l'effet net sur l'analgésie est difficilement prévisible à partir de cette seule étude.

La même recherche BNPV faite sur la réponse thérapeutique et non thérapeutique et le sevrage/rebond a été effectuée pour le tramadol, avec les inducteurs du CYP3A4 les plus prescrits (carbamazépine, rifampicine, efavirenz).

Avec le tramadol, une observation est en faveur d'une interaction : il s'agit d'une patiente épileptique récemment mise sous carbamazépine en remplacement du clonazépam (en traitement d'une cervicalgie post-opératoire, mais aux indications restreintes). Inefficacité de l'association tramadol/paroxétine. Le neurologue fait aussi état de l'IAM potentiellement 5HT+, mais sans mettre l'inefficacité sur le compte d'une possible déviation du métabolisme du tramadol par la carbamazépine. La réintroduction du Rivotril® et le sevrage en paroxétine/tramadol permet la résolution du problème.

## Question

---

Faut-il retenir/maintenir l'interaction entre ces trois opiacés et les inducteurs enzymatiques ?

R : Avec la codéine et le tramadol, les deux cas BNPV peuvent témoigner d'une IAM, mais le contexte (toxicomanie et douleur neuropathique) amenuise leur plausibilité. La littérature est ni très fournie ni très convaincante (études contradictoires).

- ➔ avis défavorable pour codéine et tramadol
- ➔ le GTIAM souhaite le maintien de l'interaction pour l'oxycodone

## 4. Curares non dépolarisants et corticoïdes par voie orale

### Présentation du dossier

---

A l'occasion d'une variation nationale de prednisone, la firme souhaite faire figurer la mention suivante :  
« *En cas d'association avec des relaxants musculaires non-dépolarisants, la relaxation peut être prolongée.* »

Dans le Thesaurus actuel figurent pour les curares non dépolarisants :

- un « chapeau » listant les médicaments susceptibles de potentialiser l'action des curares non dépolarisants et ceux aggravant ou révélant un syndrome myasthénique,
- une interaction avec les glucocorticoïdes par voie IV concernant un risque de myopathie.

La firme n'argumente qu'en citant les habituels ouvrages de référence, et comme souvent, aucun document de synthèse n'est fourni.

Les publications étudiées font état de 3 effets distincts des corticoïdes sur les curares :

- antagonisme
- prolongation de l'effet
- augmentation du risque de myopathie

Une analyse des publications non étudiées dans l'évaluation préalable des corticoïdes IV avec risque de myopathie a été effectuée.

1/ Azar J et al. (Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29 :280-2):

Corticoïde IV avec tous les traitements possibles de l'asthme en USI

A l'arrivée du patient pour détresse respiratoire, le curare semble d'abord inefficace, puis à son arrêt, on observe une récupération partielle de la motricité, justifiant l'administration d'un antagoniste (edrophonium). Il y a donc deux événements successifs, antagonisme présumé d'abord, potentialisation ensuite, après deux semaines de traitement à dose importantes du corticoïde.

2/ Barohn RJ et al. Prolonged paralysis due to non depolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle nerve* 1994;17:647-54.

Prednisone per os pendant 5 jours, avec paralysie, sans antagonisme de l'effet des curares. La publication n'est pas contributive :

- d'une part, la prednisone a été arrêtée avant l'hospitalisation, et sa demi-vie est de 4 heures,
- d'autre part, les 3 patients ont reçu un aminoside, première cause de potentialisation des curares (IAM individualisée dans le Thesaurus)

3/ Meyers EF. Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hydrocortisone administration. *Anesthesiology* 1977;46:148-50.)

Paralysie à la suite de 2 injections IM de corticoïdes en pré-opératoire (plus un barbiturique...), suivie d'une AG qui est celle des années 70 : thiopental, diazépam, D-tubocurarine, succinylcholine, N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> 2/3-1/3, lidocaïne spray, halothane... et c'est un bolus d'hydrocortisone qui reverse la paralysie, c'est-à-dire antagonise l'effet du curare. Comme chez Azar, deux événements opposés se succèdent.

4/ Laflin MJ. Interaction of Pancuronium and corticosteroids. *Anesthesiology* 1977;47:471-2. PTI traité par 250 mg/j de prednisone, suffisamment longtemps pour développer un aspect cushingoïde, avec observation d'une inefficacité du curare. Les auteurs font référence à la publication de Meyers pour expliquer l'antagonisme. A noter les doses massives de prednisone (4 fois la dose maximale pendant 15 jours).

5/ Parr SM et al. Betamethasone-induced resistance to vecuronium : a potential problem in neurosurgery ? *Anaesth Intensive Care* 1991;19 :103-5

Sur 5 sujets ayant reçu de la bêtaméthasone les 5 ou 6 jours qui précèdent une intervention de neurochirurgie, l'antagonisme du curare est relevé. Suite à cela, une analyse rétrospective de 50 observations est effectuée, même équipe, même mode opératoire. Les patients qui ont eu de la bêtaméthasone ont nécessité un doublement de la dose de curare, ce qui est en faveur d'un antagonisme. Mais Schwartz AE (*Acute steroid therapy does not alter nondepolarizing muscle relaxant effects in human. Anesthesiology* 1986;65:326-7) ne retrouve pas cet antagonisme sur 25 patients non cortico-requérants.

6/ Soltesz S et al. Attenuation of a rocuronium-induced neuromuscular block in patients receiving prednisolone *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:443-8)

3 groupes :	A : patients avec prednisolone (n=20)	TTO : 253s	durée d'action : 25 min
	B : patients sans corticoïdes (n=20)	TTO : 187s	35 min
	C : contrôle (n=20)	TTO : 226 s	37 min

Quelle est la pertinence clinique de ces différences dans le retard d'apparition de l'effet et sa durée ? Il y a une différence marquée (10 minutes) en termes de durée d'action, mais la dose est faible (demi-dose de celle recommandée pour l'intubation), donc la durée de curarisation est plus courte, avec chevauchement dans les 3 groupes.

7/ Soltesz S et al. Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Br J Anaesth* 2008;100: 798–802:

Diminution de la durée d'action du curare.

## Question

Faut-il mentionner une modification de l'effet des curares en cas de traitement par corticoïdes ?

Les recommandations de la SFAR n'évoquent pas la prise en compte de corticoïdes. Les modalités de prise en charge des AG ont beaucoup évolué depuis les premières publications. Concernant les études les plus récentes (Soltesz), la méthodologie est discutable et l'effet mis en évidence (diminution de la durée de curarisation) n'est pas tellement le sujet, celui d'une curarisation prolongée étant plus gênant. Les anesthésistes interrogés n'ont pas constaté de curarisation résiduelle majorée en cas de traitement chronique par corticoïdes, ou faute de mesure adaptée du TOF. L'antagonisme n'est pas évoqué, une des raisons étant que les curares sont donnés à l'intubation et pas en entretien.

R : avis défavorable

## 5. Vérapamil + AOD

### Références documentaires

Ismail M et al. Minimal physiologically based pharmacokinetic and drug-drug-disease interaction model of rivaroxaban and verapamil in healthy and renally impaired subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 2018;58:541-8.

Niblock A et al. A single centre experience measuring rivaroxaban levels with a specific anti Xa assay and the effect on the standard coagulation screen. *Haematologica*. 2016;101:870.

Mendell J. et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving p-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013;13(5):331-42.

Chang SH 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(13):1250-9.

Greenblatt DJ et al. Impaired rivaroxaban clearance in mild renal insufficiency with verapamil coadministration: potential implications for bleeding risk and dose selection. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018; 58:533-40.

Lip et al. Edoxaban: A focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1844-55.

Koretsune et al. Evaluation of edoxaban in patients with atrial fibrillation and severe renal impairment. *European Heart Journal, suppl.* 1 34 : 95. Oxford University Press.

### Présentation du dossier

Dans le Thesaurus, l'interaction vérapamil + dabigatran existe déjà, et elle est P-gp dépendante.

La question d'une interaction se pose pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban), qui sont substrats du CYP3A4 (surtout) et de la P-gp (un peu).

L'interaction vérapamil + rivaroxaban a été discutée au groupe 118 (décembre 2018) et non retenue, car il n'y avait qu'un seul cas rapporté, et avec co-administration de clopidogrel (CRPV Poitiers).

La firme commercialisant le vérapamil fonde sa demande sur:

- un modèle PBPK d'Ismail et al. (J Clin Pharmacol, 2018;58:541-548),
- sa base de pharmacovigilance : parmi la dizaine de cas rapportés et examinés par la cellule IAM, seuls 3 d'entre eux peuvent être retenus en tant qu'événement hémorragique possiblement lié à une interaction vérapamil / AOD en l'absence de facteur confondant, ce qui est peu en regard de l'utilisation des AOD avec le vérapamil.
- sur une revue de la littérature. Les articles de Niblock 2016 et Mendell 2013 font état de variations pharmacocinétiques. Concernant les études pharmaco-épidémiologiques, celle de Chang est négative, et dans l'étude pivotale rivaroxaban discutée par Greenblatt, le HR de 1,50 (1,11-2,04) retrouvé, bien que statistiquement significatif, est difficile à distinguer du bruit de fond.

Une revue cumulative a été demandée aux laboratoires commercialisant le rivaroxaban et l'apixaban portant sur le risque hémorragique en cas d'association avec le vérapamil, le diltiazem ou l'amiodarone. Les données seront analysées dans un prochain GTIAM.

Pour rappel, avec Rennes comme coordonnateur, les études SACHA sont en cours, elles évaluent le risque hémorragique comparé de tous les antithrombotiques (y compris AAP) au travers des événements hémorragiques ayant entraîné une hospitalisation dans 6 services hospitaliers d'urgence. Une analyse réalisée dans des sous-groupes vérapamil / diltiazem / amiodarone serait bien sûr un plus.

## Question

---

Y a-t-il un sur-risque hémorragique des -xabans en association aux inhibiteurs modérés du 3A4 ?

Sursis à statuer dans l'attente des données SACHA et de l'analyse des revues cumulatives.

## 6. pentoxifylline / meloxicam

Un PSUSA meloxicam a remis en question l'interaction AINS + pentoxifylline.

Cette interaction a été ajoutée au Thesaurus en 2016 pour une variation nationale impliquant le kétoprofène avec la pentoxifylline. Une recherche dans la BNPV avait été effectuée, et 9 cas retenus. Ces cas s'ajoutaient à ceux de la firme, qui retrouvaient 9% de cas de saignements sous pentoxifylline seule, 10% sous AINS seuls, et 18% avec d'association. Rien n'avait été retrouvé dans la littérature.

Le ré-examen de l'ensemble de ces cas montre de nombreux facteurs confondants (prise d'aspirine, d'AVK, de corticoïdes, d'héparine, insuffisance hépatocellulaire... quand les cas sont documentés).

Il est proposé de supprimer les IAM de la pentoxifylline, toutes mentionnant un effet pro-hémorragique et qui n'apparaît pas démontré. Dans l'AMM de la pentoxifylline, il est noté : « Quelques cas d'hémorragies et/ou de diminution du taux de prothrombine ont été signalés chez des patients traités par pentoxifylline et ayant des facteurs de risque hémorragique (chirurgie récente, ulcère gastro-duodénal) ou recevant des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires », ce qui rejoint la présente analyse et ne permet pas d'incriminer la pentoxifylline de manière formelle.

Une recherche dans la BNPV sur les saignements entre l'aspirine et la pentoxifylline ne s'est pas révélée plus concluante.



## Question

---

Faut-il supprimer l'interaction de la pentoxifylline avec les AINS et l'acide acétylsalicylique ?

R : avis favorable

## 7. ruxolitinib / fluconazole

### Références documentaires

---

Gupta P et al. Evaluation of the effect of fluconazole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2013;3:72–77.

Aslanis V et al. Multiple administrations of fluconazole increase plasma exposure to ruxolitinib in healthy adult subjects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03907-1>

### Présentation du dossier

---

L'IAM fluconazole - ruxolitinib va être introduite dans le prochain Thesaurus (AMM récemment octroyée).

Le dossier provient du CRPV de Grenoble, qui évoque deux publications :

- l'une, avec le tofacitinib, montre que le fluconazole augmente de 79% l'AUC de l'ITK, tandis que le kétoconazole la double, ce qui indique que le fm (CYP3A4) de cet ITK est mineur (le CYP2C19 intervient aussi dans le fm),
- la seconde montre que l'exposition au ruxolitinib fait plus que tripler avec le fluconazole.

Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur « modéré » du CYP3A4 selon les cut-offs du Guideline (AUC du midazolam x 3,5), mais le seuil de 5 n'est pas si éloigné.

Surtout, les observations de cas cliniques se font de plus en plus fréquentes entre cet azolé antifongique et des substrats à risque du CYP3A4 (cf. IAM avec rivaroxaban, retenue dans le Thesaurus contre l'avis du PRAC, sur la base de nombreux arguments PK/PV).

Le fait marquant qui est soulevé n'est donc pas très surprenant, mais amène deux questions :

- le fluconazole, au vu de sa très large utilisation, ne devrait-il pas rejoindre la liste des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ?
- cette IAM va être retenue avec le ruxolitinib. Mais jusqu'où peut-on (ne pas) la retenir avec les autres ITK ? Car (presque) tous font l'objet d'une précaution d'emploi (voire sont déconseillés) avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, l'étude in vivo avec le kétoconazole étant requise dans tous les dossiers d'AMM.

Une recherche des variations PK sous antifongiques azolés dans la littérature et dans les AMM des différents ITK a été initiée.

Dans les AMM des ITK métabolisés, seuls quelques ITK voient leur exposition très augmentée avec le kétoconazole. Ce sont ceux-là qui sont déconseillés dans le Thesaurus avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Pour les quelques ITK dont l'AUC était augmentée au moins d'un facteur 7 en cas d'association à l'itraconazole, une recherche dans les bases de données de PV (BNPV, Vigibase) avec le fluconazole a été effectuée, mais s'est avérée infructueuse.

## Questions

---

Faut-il retenir l'interaction avec les autres ITK ?

Faut-il extrapoler l'interaction existante ITK + inhibiteurs puissants du 3A4 au fluconazole, inhibiteur modéré du 3A4 (mais pas de la P-gp), et qui est largement prescrit ?

- R --> Les interactions avec les autres ITK seront à étudier au fil de l'eau.  
--> Sur la base des données disponibles, l'interaction n'est pas extrapolée au fluconazole.

## 8. Crizotinib / sofosbuvir + velpatasvir

Patient traité par crizotinib (Xalkori®) et mis sous Epclusa® suite à la découverte d'une hépatite C à l'occasion du bilan oncologique. L'ECG met en évidence une bradycardie sinusale s'accompagnant d'œdèmes des membres inférieurs. Un surdosage en crizotinib est objectivé.

La bradycardie est un effet connu du crizotinib, inclus dans les bradycardisants du Thesaurus.

Les traitements DAA (antiviraux d'action directe) donnent des tableaux un peu particuliers avec l'amiodarone. Il semblerait qu'il ne faille pas considérer ces DAA comme des bradycardisants en tant que tels. En tout cas, l'effet n'est pas listé dans la rubrique Effets indésirables, mais seulement dans ce contexte précis, à la rubrique Mises en Garde et Précautions d'emploi.

Les experts du GTIAM évoquent un effet potentiel du sofosbuvir sur la fréquence cardiaque, comme en témoignent les rapports faits par le réseau de pharmacovigilance en 2015 et 2018 (des cas de troubles du rythme et de la conduction ont été signalés avec le sofosbuvir, associé ou non à un DAA, sans co-administration avec l'amiodarone).

Il est difficile de faire porter à l'Epclusa® la responsabilité de la bradycardie qui s'est peut-être surajoutée à celle, connue, du Xalkori®. En effet, la bradycardie est découverte à l'ECG et elle était peut-être déjà présente sous Xalkori® seul. Les éléments ne sont pas jugés suffisants pour évoquer une IAM pharmacodynamique. Une analyse des cas de bradyarrhythmie avec les médicaments à base de sofosbuvir sans association avec l'amiodarone est prévue prochainement au niveau européen (PRAC).

Le rationnel P-gp apparaît peu convaincant. Le crizotinib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Il est (un peu) substrat de la P-gp (F = 43%). L'hypothèse de l'inhibition de la P-gp par le velpatasvir apparaît peu probable car il augmente l'AUC de la digoxine de 30 %, et son IC50 est de 20,6 µM avec un Cmax (en forme totale) du velpatasvir d'environ 0,3 µM (300 ng/mL).

Les résultats fournis ne précisent pas l'horaire des prélèvements par rapport aux prises, ni si l'on est à la Cmin. Ceci introduit une incertitude, malgré la demi-vie longue du crizotinib.

## Question

---

Faut-il retenir une interaction entre le crizotinib et l'association sofosbuvir/velpatasvir ?

R : sursis à statuer dans l'attente d'une évaluation prévue au niveau européen sur le risque de bradyarrhythmie avec les spécialités contenant du sofosbuvir (hors co-administration avec l'amiodarone).