

Numéro unique de document : G042016043  
Date document : 05/01/2017  
Direction : Evaluation  
Pôle : Clinique AMM  
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

**GT 04 - IAM - N° 2016-04**  
**Séance du lundi 5 décembre 2016**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Haleh BAGHERI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eric BRANGER	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurent CHOUCHANA	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle DEBRUYNE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aurore GOURAUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence LAGARCE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine SIMON	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Michel TOD	expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Déroulement de la séance

### 1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance fait l'objet d'un enregistrement audio, conformément à la réglementation.

Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt majeur (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié. De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit non identifié avec les dossiers à l'ordre du jour.

Un membre présente un lien d'intérêt de type 1 mais était absente le jour de la séance.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêt, et au moins 1 fois par an avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que, conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêt des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

## Programme de séance

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Règlement intérieur	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Ulipristal et délai de reprise des (estro)progestatifs contraceptifs.	Pour discussion
2.2	DDI-predictor	Pour présentation et discussion
2.3	Cas marquants CTPV	Pour discussion
2.4	Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque et anti-arythmique de classe I : suppression de la CI ?	Pour discussion
2.5	Imatinib et anticoagulants oraux (AVK, AOD)	Pour discussion
<b>3.</b>	Voriconazole (Vfend®): inhibiteur puissant du CYP3A4 ?	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
<b>5.</b>	<b>Autres</b>	

## Dossier (1)

Nom du dossier < nom >		<b>Ulipristal, délai de reprise de la contraception hormonale et mesures de protection</b>					
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Nom de l'évaluateur / membre		B. SAINT-SALVI					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input checked="" type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques							<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire							<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier							<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique							<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

- Brache V et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. Hum Reprod 2015;30:2785-93
- Cameron ST, Berger C, Michie L, et al. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study. Hum Reprod 2015;30:1566-1572.
- Glasier AF. Starting hormonal contraception after using emergency contraception: what should we recommend? Human reproduction 2015;30:2708-10

### Présentation du dossier

La firme détentrice de l'AMM d'EllaOne® (ulipristal 30 mg en contraception d'urgence - UPA) avait fait remarquer que le « wash-out » de 12 jours avec les progestatifs s'appliquait à l'indication fibrome (Esmya®), et non à la contraception d'urgence (CU). Le Thesaurus avait alors été rectifié en ce sens, en reprenant l'information de l'AMM.

Suite à cette modification, la cellule Interactions a été sollicitée par des experts en orthogénie. Ils constatent, selon les sources, l'absence d'homogénéité du délai requis entre la prise d'ulipristal en CU et la reprise de la contraception orale. Les recommandations (Collège de Gynécologie Obstétrique, HAS) s'étagent entre 5 et 14 jours, en passant par 12. Ce délai inclut la durée d'utilisation d'une contraception barrière dans l'intervalle.

La dernière version du Thesaurus a pris acte de ces divergences en proposant une CAT volontairement vague, reflet de l'imprécision actuelle, en attendant le réexamen du dossier : « Utiliser une méthode contraceptive additionnelle de type mécanique pendant quelques jours après l'arrêt de l'ulipristal. »

### Éléments alimentant la réflexion

Il existe une interaction réciproque entre l'ulipristal et les progestatifs contraceptifs. L'ulipristal peut rendre inefficace la contraception hormonale si elle est reprise trop précocement, tout comme le progestatif contraceptif peut rendre inefficace l'ulipristal, qui agit en retardant l'ovulation de 5 jours.

Deux études et un éditorial, regroupés dans une même issue de Human Reproduction, sont disponibles à l'analyse.

1/ Une étude effectuée dans deux centres distincts (Brache et al) montre que la reprise d'une contraception par désogestrel (DSG) le jour après la CU réduit significativement l'efficacité de l'UPA. L'effectif de l'étude est faible (n=49), le design est complexe, utilisant trois groupes répartis sur deux séquences randomisées avec double placebo UPA/DSG. Les résultats sont néanmoins éloquentes : 1 ovulation sur 29 se produit dans les 5 jours qui suivent la prise d'UPA seul, tandis qu'elle survient dans 13 cas sur 29 quand la prise d'UPA est suivie par 20 jours de traitement par DSG 75 µg (séquence UPA + DSG vs UPA + Pbo). Les résultats sont comparables avec l'autre séquence (UPA + Pbo vs UPA + DSG), avec 0/13 ovulations vs 7/13.

En revanche, on ne constate pas d'effet délétère de l'UPA sur la mise en quiescence de l'ovaire par le DSG.

2/ Une autre étude (Cameron et al), randomisée en double aveugle vs placebo, confirme l'absence de retentissement de la prise d'UPA sur l'efficacité d'un contraceptif combiné (Microgynon® - 30 µg EE + 75 µg LNG, 2 comprimés le lendemain de la prise d'UPA, puis prise quotidienne. L'étude présente des limites (variabilité inter-observateurs, échographies et dosages tous les trois jours ne permettant pas de dater précisément la date de l'ovulation).

### Discussion

Ces études de faible effectif, mais méthodologiquement satisfaisantes, montrent que la reprise d'une contraception hormonale juste après la CU par UPA (dite « quick-start ») s'accompagne d'une réduction drastique d'efficacité de l'UPA si la prise du progestatif a lieu dans les 5 jours qui suivent la CU.

Sachant qu'il faut 7 jours pour que le contraceptif hormonal mette l'ovaire en quiescence (avis OMS et recommandations internationales), il convient :

- de respecter le délai d'action de l'UPA, soit 5 jours, SANS mise en route d'une contraception quick-start et SANS avoir de rapports sexuels NON protégés pendant ces 5 jours,
- de mettre en route une contraception hormonale au terme des 5 jours, et de l'accompagner d'une méthode de contraception de type mécanique (barrière) le temps nécessaire pour instaurer l'efficacité contraceptive, soit 7 jours, ou
- de maintenir la contraception mécanique jusqu'au retour des règles, dans le cas où la patiente ne souhaite pas prendre de contraception hormonale.

### Remarques circonstanciées

A noter qu'après la prise d'UPA, le retour des règles peut être décalé d'une semaine, le retard pouvant atteindre deux semaines voire plus. Le risque de grossesses augmente d'autant plus que la durée requise pour une méthode barrière est longue, l'observance s'infléchissant avec le temps.

Il faut aussi envisager que l'UPA soit repris durant cet intervalle de 5 jours, dans l'éventualité d'autres rapports sexuels non protégés. A chaque nouvelle prise, l'ovulation est retardée de 5 jours. C'est la dernière prise d'ulipristal qui initie le temps zéro.

Ainsi, une femme usuellement sous contraceptif hormonal doit être informée que si la CU résulte de l'oubli d'un ou plusieurs comprimés de l'ancienne plaquette, celle-ci doit être abandonnée, et une nouvelle plaquette démarrée à J+5.

Dans le cas de l'utilisation d'ulipristal en traitement préopératoire ou séquentiel des symptômes des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer, l'AMM d'ESMYA® rappelle que les progestatifs hormonaux sont déconseillés. Et qu'une autre méthode de contraception est recommandée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 12 jours après la fin du traitement (ce qui correspondait à la demande de la firme, cf. supra).

Il s'avère que ce délai est trop long. En effet, dans ce cas, il ne s'agit pas de contraception d'urgence, et la carence des 5 jours nécessaires pour bloquer l'ovulation n'est pas requise. La patiente est en principe protégée d'une grossesse puisqu'elle a dû prendre une autre méthode contraceptive pendant la durée du traitement. Il suffit de s'en tenir aux 7 jours de mise en route d'une contraception hormonale, avec une méthode contraceptive mécanique additionnelle.

### Décision

- Dans l'indication CU, la durée requise de protection par une méthode mécanique (dite barrière) est de  $5 + 7 = 12$  jours, au cas où une contraception hormonale est initialisée ou reprise à J + 5. Il faut en effet compter 7 jours pour la mise en quiescence de l'ovaire.
- En l'absence de (re)prise d'une contraception hormonale après la CU, la méthode barrière doit être maintenue jusqu'au retour des règles.
- Dans l'indication fibrome, il ne s'agit pas de contraception d'urgence, et la carence de 5 jours nécessaire au maintien de l'efficacité de l'ulipristal n'est pas requise. La patiente est en principe protégée d'une grossesse, puisqu'elle a dû prendre une autre méthode contraceptive pendant la durée du traitement. Il suffit d'utiliser une méthode barrière pendant les 7 jours de mise en route d'une contraception hormonale (ce délai de 7 jours peut varier, il est de 9 jours avec la spécialité QLAIIRA® à base d'estradiol et de deux jours seulement pour une spécialité progestative type MICROVAL®)
- Chez les femmes ménopausées, la prise éventuelle d'un progestatif macrodosé, pendant le traitement au long cours par ulipristal, relève d'un mésusage par antagonisme pharmacologique, et devrait être rappelé dans la rubrique « Mises en garde » de l'AMM.

<b>Question posée</b>	Les délais préconisés par le GTIAM selon les divers paramètres qui entourent l'utilisation de l'UPA améliorent-ils la protection contre une grossesse non désirée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	FAVORABLE à la modification du libellé de la CAT de l'IAM ulipristal + (estro)progestatifs contraceptifs	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par GTIAM</b>	<b>Échéance</b> MAJ Thesaurus janvier 2017
	Libellé de l'interaction	
	<b>ULIPRISTAL (en contraception d'urgence)</b> <b>+ PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS, ASSOCIES OU NON A UN ESTROGENE</b> Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de reprise d'un contraceptif hormonal moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence. <b><u>Association déconseillée</u></b>	

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée à J5 de la dernière prise d'ulipristal :

Utiliser une contraception additionnelle de type mécanique pendant les 12 jours qui suivent la (dernière) prise de l'ulipristal (au cas où il y en aurait eu plus d'une)

**ULIPRISTAL (dans l'indication fibrome)**

**+ PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS, ASSOCIES OU NON A UN ESTROGENE**

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

**Association déconseillée**

Dans le cas où la (re)prise d'une contraception hormonale est envisagée, utiliser une contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception hormonale

**+ PROGESTATIFS NON CONTRACEPTIFS, ASSOCIES OU NON A UN ESTROGENE**

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

**A prendre en compte**

**Dossier (2)**

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>		<b>DDI-predictor</b>					
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Nom de l'évaluateur / membre		Michel Tod					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques						<input type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire						<input type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier						<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique						<input checked="" type="checkbox"/>	

Présentation de l'outil « DDI-predictor » qui permet une prédiction des interactions pharmacocinétiques  
Par le Pr Michel Tod, pharmacologue au CHU de Lyon.

La prédiction quantitative du rapport d'AUC d'une interaction médicamenteuse médiée par les cytochromes repose actuellement sur les modèles PBPK ou sur un modèle mécanistique à l'équilibre. Dans les deux cas, les paramètres décrivant l'interaction (fm, Ki) sont estimés in vitro. L'approche développée depuis 2007, avec modèle mécanistique à l'équilibre, décrit les paramètres de l'interaction par une estimation in vivo, et non in silico comme en PBPK, ce qui évite les problèmes liés à l'extrapolation in vitro-in vivo (IVIVE). Cette méthode validée permet de prédire des interactions par induction ou inhibition d'un ou plusieurs cytochromes (3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2), ainsi que l'impact du polymorphisme génétique et de la cirrhose sur ces interactions. Elle est implémentée dans le site [www.ddi-predictor.org](http://www.ddi-predictor.org) (accès libre, sans inscription).

La présentation s'est attachée à expliquer le principe de l'approche, ses avantages et inconvénients par rapport à l'existant, et sa place éventuelle dans l'évaluation du risque interactif de deux médicaments.

Le GTIAM a soulevé plusieurs questions, qui ont donné lieu à des réponses très satisfaisantes, compte tenu des connaissances et du recul acquis sur de nombreuses IAM.

Cette méthode se présente comme un complément intéressant à la méthode PBPK, et nécessite d'être davantage investiguée, en y confrontant par exemple, en interne, des résultats de données non publiées.

### Dossier (3)

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>		<b>Cas marquants (3)</b>					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- imiquimod / rituximab</li> <li>- bortézomib / thalidomide</li> <li>- pristinamycine / ibrutinib</li> </ul>					
Dossier thématique							
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Nom de l'évaluateur / membre		J.M. Vailloud / L. Chouchana / B. Saint-Salvi / S. Hueber					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques						<input type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire						<input type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier						<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique						<input checked="" type="checkbox"/>	

#### Références documentaires

- Fiche CIOMS PC20160413
- Fiche CIOMS PV20160357
- Fiche CIOMS PV20160280

#### 1/ Cas PC20160413

##### Narratif

Ce cas est rapporté par le CRPV Henri Mondor. Il s'agit d'une patiente de 80 ans, traité depuis plus d'un an pour un lymphome à cellules du manteau, stade IV en rémission, avec du rituximab (dernière cure le 27.05.16) + ibrutinib et bendamustine. La patiente a été traitée entre le 03.05.16 et le 28.05.16 par la spécialité Aldara® dans l'indication carcinome baso-cellulaire superficiel (sur la jambe droite). Le traitement a été stoppé à la suite de la survenue d'effets indésirables (EI) type fatigue, céphalées, insomnies, impression de malaise et surtout mouvements incontrôlés du bras gauche ayant conduit à l'hospitalisation le 28.05.16. Un mal épileptique partiel a été diagnostiqué, à type de crises cloniques du membre supérieur, avec introduction d'un traitement antiépileptique. Le décès de cette patiente est survenu une dizaine de jours plus tard, le 08.06.16, à la suite de convulsions et d'un coma.

Un courrier a été adressé au titulaire d'AMM de l'Aldara® pour demander une revue cumulative des EI relatifs aux crises et troubles convulsifs (non mentionnés à l'heure actuelle en 4.8).

Au vu des données chronologiques (délai d'apparition des effets, évolution), de la prise concomitante de l'Aldara® (modificateur de la réponse immunitaire avec induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines connus pour leur effet proconvulsivant) et d'agents néoplasiques comme le rituximab (liaison à l'antigène CD20 des lymphocytes B), se pose la question d'une éventuelle interaction entre l'Aldara® et le rituximab. A ce titre, la firme pourrait effectuer une revue

de la littérature sur la modification de la réponse immunitaire (efficacité et tolérance de l'Aldara chez les patients relevant aussi du rituximab).

Après revue avec le CRPV des cas enregistrés avec cette association, il semble qu'il y ait plutôt un risque de moindre efficacité en cas d'association imiquimod / rituximab.

On rappelle qu'un terrain néoplasique est propice aux convulsions. La liaison à l'antigène CD20 des lymphocytes B constitue-t-elle un rationnel particulier qui pourrait expliquer une IAM entre imiquimod et rituximab, davantage qu'avec l'ibrutinib ou la bendamustine ?.

La requête demandée à la firme semble légitime si des mécanismes immunologiques proconvulsivants sont effectivement en cause.

Il est proposé un sursis à statuer dans l'attente des réponses à la question posée.

## **2/ Cas PV20160357**

Le CRPV Cochin Saint-Vincent de Paul rapporte un cas de décès chez un patient de 58 ans avec suspicion d'interaction.

### Narratif

Patient aux antécédents de coronaropathie post-radique avec triple pontage et valve aortique depuis 2014, traité par bisoprolol 5mg/j, en rythme sinusal à 71 bpm sans troubles du rythme ni insuffisance cardiaque. Initiation le 26 août d'un traitement VTD (Velcade® 2,5 mg / dexaméthasone 40 mg à J1-J4-J8-J11 / thalidomide 100 mg tous les jours) pour myélome multiple. Echographie cardiaque : RAS (ventricule gauche non dilaté ni hypertrophié, FE 60%).

Le 16 septembre, C2J1, majoration de l'asthénie et des œdèmes des membres inférieurs. Le 19 septembre, 13h30, administration en SC du C2J4 de Velcade®. Dans la soirée, fatigue et malaise. Le lendemain matin, appel du SAMU qui découvre un patient hypotendu avec une bradycardie sinusale à 40 bpm. Transfert en réanimation en état de choc cardiogénique (la bradycardie sinusale semble être le primum movens). Nombreux épisodes de bradycardie paroxystiques conduisant à une défaillance multiviscérale et au décès le 21 septembre 2016 (devant l'état général, pas d'indication à la pose d'une oxygénation par membrane extra-corporelle).

Il existe une interaction pharmacodynamique avec l'association de deux médicaments bradycardisants (thalidomide/bisoprolol). Mais le GTIAM considère que le tableau clinique n'est pas lié à une interaction.

La bradycardie à 40, logique au vu de l'association thalidomide/bêta-bloquant, ne suffit pas à expliquer pas le tableau.

La lecture du compte-rendu de réanimation montre que l'état de choc était réfractaire aux amines, avec notamment une insuffisance chronotrope associée à un choc périphérique. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était modérément altérée (40%). L'état général altéré du patient a conduit à ne pas effectuer de réanimation lourde, ni même à instaurer un électro-entraînement temporaire. La complexité de l'altération hémodynamique observée n'est pas compatible avec une bradycardie isolée qui serait la résultante d'une interaction pharmacodynamique entre deux bradycardisants (bisoprolol/thalidomide) et le bortezomib. Présenté de façon isolée, ce cas clinique ne justifie pas de retenir une interaction entre médicaments bradycardisants et bortezomib.

La toxicité cardiaque directe du bortezomib, étayée par plus d'une soixantaine d'observations, permet d'éclairer ce cas et d'écarter l'imputabilité de sa survenue suite à une interaction médicamenteuse.

## **3/ Cas PV20160280**

Le CRPV de Cochin-Saint-Vincent de Paul rapporte le cas d'un patient décédé des suites d'un choc septique et pour lequel une interaction entre la pristinamycine et l'ibrutinib est soulevée.

### Narratif

Patient de 61 ans aux antécédents de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, d'hypothyroïdie, et d'insuffisance rénale chronique. Il est traité depuis 2015 par ibrutinib (Imbruvica®) à la dose de 640mg/j depuis un an, pour un lymphome non hodgkinien diagnostiqué en 2003, avec échec des traitements antérieurs. Devant une toux productive non fébrile, instauration de l'amoxicilline/acide clavulanique. La toux persistant, le traitement est remplacé par la pristinamycine pendant quelques jours (durée exacte non précisée). La dégradation de l'état général justifie son hospitalisation en réanimation. Administration de cotrimoxazole, tazobactam, pipéracilline. Pas d'amélioration, mais au contraire évolution vers un sepsis généralisé des suites d'une pneumopathie interstitielle attribuée à l'ibrutinib, dans un contexte d'hypoplasie médullaire (anémie, neutropénie). Le patient décède environ un mois après l'introduction de la pristinamycine et 15 jours après l'arrêt de l'ibrutinib.

L'éventualité d'une interaction entre la pristinamycine et l'ibrutinib (biodisponibilité orale 3-4 % et métabolisé fortement par le CYP3A4) est posée, avec un éventuel surdosage en ibrutinib.

La mesure de la concentration résiduelle en ibrutinib, 24 heures après l'arrêt du médicament, n'est pas contributive, dans la mesure où la pristinamycine avait été interrompue depuis déjà quelques jours au moment du dosage. Le GTIAM rappelle que la pristinamycine n'a jamais démontré un effet inhibiteur du CYP3A4. Elle est impliquée dans une interaction avec la colchicine, comme les macrolides dans leur ensemble (et tous ne sont pas inhibiteurs du CYP3A4).

Avis défavorable à la retenue d'une interaction.

<b>Question posée</b>	Faut-il retenir une IAM entre : - l'imiquimod et le rituximab ? - le bortézomib et le thalidomide ? - l'ibrutinib et la pristinamycine ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	11
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis défavorable à la retenue d'une IAM pour - pristinamycine et ibrutinib - bortézomib et thalidomide  Sursis à statuer pour l'association - imiquimod et rituximab

#### Dossier (4)

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>		<b>Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque et anti-arythmique de classe I : suppression de la CI ?</b>					
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Nom de l'évaluateur / membre		J.M. Vailloud / B. Saint-Salvi					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques							<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire							<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier							<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique							<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Les pharmaciens d'officine sont souvent confrontés à des ordonnances qui associent des anti-arythmiques (AA) de classe I, notamment le flécaïnide (AA Ic), à des bêta-bloquants (BB) à faible dose, celles préconisées dans l'insuffisance cardiaque (IC)... sauf qu'ils sont donnés dans d'autres indications. Quand du Selozok®, par exemple, est co-prescrit, hors IC, avec de la Flécaïne, le logiciel émet le signal d'une contre-indication (CI).

Pour rappel, plusieurs études longitudinales ont montré une surmortalité chez les patients IC lors de l'utilisation d'AA de classe I. Ceux-ci sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque. Et pour renforcer cette CI, il a été décidé de

contre-indiquer les BB dans l'IC avec les AA I. Cette interaction est typiquement une interaction tautologique, mais qui trouvait ici sa justification du fait de l'utilisation des BB dans beaucoup d'autres indications.

En réalité, ce type de CI, si elle se généralisait, imposerait d'être étendue aux traitements de n'importe quelle pathologie, dès l'instant que la dite pathologie est contre-indiquée avec une classe thérapeutique.

Il est proposé de supprimer cette interaction qui n'en est pas une, et qui est source d'incompréhension lors de la délivrance.

<b>Question posée</b>	Faut-il supprimer la CI entre les bêta-bloquants et les antiarythmiques de classe I ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Avis favorable à la suppression de cette interaction

### Dossier (5)

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>		<b>Imatinib et anticoagulants oraux (AVK, AOD)</b>					
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Numéro de dossier NL							
Nom de l'évaluateur / membre		B. Saint-Salvi					
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>		16h00-16h15					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques							<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire							<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier							<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique							<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Haouala A, Widmer N et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood 2011;117:75-87

Zhang D, He K et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. Drug Metab Dispos 2013;41:827-35

Fitzgerald JL. Drug interactions of direct oral anticoagulants. Drug Saf 2016;39:841-45

### Présentation de la problématique

La mise au point sur les anticoagulants d'action directe (AOD), faite en mars 2014 par l'ANSM, n'a pas associé la cellule « interactions médicamenteuses ». L'analyse de l'actuel document permet de faire le point sur certaines inexactitudes ou interactions manquantes, avant sa réactualisation, prévue pour mars 2017.

Le CRPV de la Pitié-Salpêtrière constate, d'après le point fait en 2014, qu'une IAM entre l'imatinib et **tous** les AOD, via la P-gp, est théoriquement attendue. Or le Thesaurus dissocie le rivaroxaban et l'apixaban du dabigatran en termes de

profil métabolique, les IAM des deux premiers étant CYP3A4-dépendantes, à l'inverse de celles du dabigatran, probe substrat de la P-gp.

Sur quoi se base-t-on dans l'AMM d'Elivis® pour affirmer que l'apixaban est un substrat de la P-gp ? Sur une seule étude effectuée avec le naproxène. Or, on ne retrouve aucune étude dédiée avec des inhibiteurs connus de la P-gp, type vérapamil ou ciclosporine ou quinidine, assortie de contrôle positif (digoxine) ni, surtout, aucune mention dans la littérature de cette propriété du naproxène sur ce transporteur.

Le rivaroxaban et l'apixaban ne seraient donc pas des substrats de la P-gp, et le seraient-ils, l'impact clinique d'une éventuelle inhibition de ce transporteur est probablement peu pertinent. En effet, leur biodisponibilité est élevée, à l'inverse de celle du dabigatran qui est faible, ce qui minimise le rôle de la P-gp. Dans ces conditions, il est logique que le Thesaurus ne mentionne pas d'IAM P-gp dépendante.

L'imatinib n'est pas davantage un substrat de la P-gp\*. En revanche, il est un inhibiteur modéré tout autant que substrat du CYP3A4, et il y a ainsi un double risque PK/PD avec les 2 AOD anti-Xa. Il apparaît donc nécessaire :

- de retenir une IAM PK Glivec + Xarelto/Elivis (via le CYP3A4)
- d'élargir l'IAM déjà retenue entre imatinib et AVK\*\* à TOUS les anticoagulants oraux.

\*Un article paru dans la revue Blood mentionne que l'imatinib est un substrat de la P-gp. Le tableau de l'équipe de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève mentionne aussi cette propriété. Cependant, les données existantes ne semblent pas le confirmer, comme cela est discuté ci-après.

1/ Le tableau « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine », réalisé par l'équipe genevoise, n'est pas prédictif d'une interaction a priori. Il consiste en la compilation de résultats établis pour la plupart in vitro, et dont la reproductibilité et la pertinence clinique sont rarement démontrés. Le terme de « voie métabolique majeure » est en soi discutable, puisqu'il ne prend pas en compte deux paramètres décisifs que sont la fraction métabolisée et la marge thérapeutique.

La recherche d'une affinité P-gp est requise dans les dépôts d'AMM, et les substrats ou inhibiteurs potentiels sont fréquents. Mais lorsqu'on confronte les  $K_i$ , IC50,  $K_m$ ..., qui les ont définis comme tels, aux concentrations circulantes chez l'homme, il arrive souvent que cette propriété montrée in vitro soit dépourvue de traduction clinique. Or, ce sont des résultats in vitro, dépourvus de mise en perspective, que ce tableau fournit. Il est une source d'information précieuse, lorsqu'elle s'ajoute à d'autres éléments, mais il ne doit pas être un point de départ, surtout isolé.

Il faut par exemple croiser ce tableau avec celui de Flockhart qui est davantage corrélé à la clinique, les observations étant la clé de voûte de la réalité d'une interaction. Ces tableaux doivent être utilisés comme des outils a posteriori, lorsque l'on recherche un rationnel à la survenue d'événements concomitants à une association.

2/ La revue parue dans Blood n'apporte pas de nouvel élément. Elle consiste en un vrac de résultats PK donnés sans analyse critique, valeurs absolues ou statistiques.

Trois publications sont référencées dans cet article pour soutenir que l'imatinib est un substrat de la P-gp. Mais aucune ne mentionne cette propriété. Les deux premières ont testé le transporteur ABCG2 (plus connu sous le nom de BCRP), et non ABCB1 (dit aussi MDR1 ou P-gp). Quant à la troisième, elle a étudié l'effet de l'imatinib sur l'OCT1. Ces références ne sont pas valides.

3/ On note que, dans l'AMM de l'imatinib, il n'est nulle part question d'un effet éventuel sur la P-gp.

\*\*Sur le plan pharmacodynamique, il existe en effet un risque hémorragique non négligeable avec l'imatinib, quelles que soient les indications, GIST comme LMC). Il doit être évité avec les anticoagulants en général. D'où l'orientation vers une héparine qui reste l'anticoagulant le plus facile à gérer en cas d'hémorragie.

<b>Question posée</b>	Faut-il retenir une interaction PK entre l'imatinib et les AOD anti-Xa métabolisés par le CYP3A4 ?
	Faut-il retenir une interaction PD entre l'imatinib et les AOD ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	

<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Avis favorable pour retenir une interaction entre l'imatinib et les AOD. Le libellé proposé est :</p> <p>IMATINIB + ANTICOAGULANTS ORAUX (AVK, AOD) Augmentation du risque hémorragique. Pour l'apixaban et le rivaroxaban, risque de diminution de leur métabolisme par l'imatinib, se surajoutant au risque pharmacodynamique.</p> <p><b>Précaution d'emploi</b> Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. Pour les antivitamines K, contrôle plus fréquent de l'INR.</p>
---	---

### Dossier 6

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>		Voriconazole (Vfend®): inhibiteur puissant du CYP3A4 ?					
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>					
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>					
Nom de l'évaluateur /membre		BSS					
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Eric Branger					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
<b>Critères de passage</b>							
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques							<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire							<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier							<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique							<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Présentation de la problématique</b>							
<p>La firme commercialisant la spécialité Vfend® soumet un dossier afin que soient réexaminés les résultats des études d'interaction avec le voriconazole. Le potentiel inhibiteur <i>puissant</i> du CYP3A4 est contesté au vu des variations d'AUC de certains substrats testés, qui sont comprises entre 2,5 et 5 fois. Selon la firme, compte tenu des cut-off donnés par le Guideline EU sur les interactions, cela justifierait de le considérer comme un inhibiteur modéré.</p> <p>Toutefois, les AUC de deux substrats, le sirolimus et l'alfentanil, augmentent de plus de 10 fois lorsqu'ils sont associés au voriconazole, et cette augmentation de leur exposition pourrait être encore supérieure avec un plan expérimental en doses répétées.</p> <p>Le CYP3A4 est inactivé à hauteur de 99 % par le voriconazole, ce qui fait de cet antifongique azolé un des inhibiteurs du CYP3A4 parmi les plus puissants.</p> <p>Le fait que d'autres substrats voient leur aire sous la courbe augmenter moins de 5 fois signe que leur fraction métabolisée (fm ou CR) est minoritaire dans le métabolisme global.</p>							
<b>Question posée</b>		Faut-il considérer le voriconazole comme un inhibiteur modéré du CYP3A4 ?					
<b>Votes</b>							
Nombre de votants sur nombre global					11		
Nombre d'avis favorables					0		
Nombre d'avis défavorables					11		
Nombre d'abstention							
<b>Avis relatif à la question posée</b>		Le voriconazole reste inclus parmi les inhibiteurs puissants du CYP3A4.					