

Interactions médicamenteuses

L'évaluation et le groupe de travail Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps

Thierry Vial
Président du Groupe Interactions

Beaucoup d'interactions possibles avec un impact clinique variable

- 62% = modifications minimale des paramètres PC < 20%
- 24% = modifications notables sans conséquence clinique
- 14% = modifications cinétiques > 20% et
médicament à marge thérapeutique faible
=> nécessité d'une mention

Mais des risques souvent mal pris en compte ou mal connus

(étude sur 11 associations contre-indiquées)

- Environ 300 millions d'ordonnances analysées
- 58 823 AFCI soit 1,9/10 000
- AFCI prescrites et délivrées les plus fréquentes
 - Triptans et ergots de seigle (25 836)
 - Dopaminergiques / neuroleptiques antiémétiques (8994)
 - Macrolide / ergot de seigle (7045)
 - Cisapride / macrolide (2523)

**Risque théorique élevé, risque réel faible...
mais une gravité potentielle et une évitabilité évidente**

Bases de données sur les IAM

Les limites

- Souvent alarmistes
- Trop d'interactions référencées
- Validation insuffisante/extrapolation abusive
 - Au sein d'une classe pharmacothérapeutique
 - Quelle que soit la voie d'administration
- Conduite à tenir précise souvent absente
- Mises à jour insuffisantes

Nécessité d'un référentiel validé et actualisé

Groupe de travail GTIAM (Afssaps)

- Créé en 1983
- Examen rapide des nouveaux principes actifs
- Actualisation régulière
- Révision systématique de certaines classes
- Sources de données multiples
 - Données publiées (veille biblio.)
 - Données interne des laboratoires
 - Données de la pharmacovigilance
 - Avis d'experts

Etudes in vitro
Cas cliniques
Notifications de PV
Etudes épidémiologiques
Etudes cliniques PK/PD
Essais cliniques

Groupe de travail et référentiel

Objectifs

- **Sélectivité:** cliniquement significatives uniquement
- **Attractivité:** lecture facilitée avec présentation concise et sans ambiguïté
- **Compréhensibilité:** didactique et opérationnel
- **Reconnaissance:** être le référentiel officiel
- **Accessibilité:** mise à disposition facilitée

Principes de validation d'une IAM (1)

Interaction cliniquement significative

- **Documentation d'une modification de l'effet**
 - Risque majoré d'effet indésirable (fréquence, sévérité)
 - Diminution de l'effet thérapeutique
 - Augmentation préjudiciable de l'effet thérapeutique
- **Modification du rapport B/R avec pour conséquence**
 - Une stratégie thérapeutique différente
 - Une surveillance renforcée du traitement

Principes de validation d'une IAM (2)

Extrapolation possible, sous conditions

■ Interaction pharmacodynamique

- Mécanisme d'action / Profil particulier d'effet indésirable
- Risques établis avec médicaments similaires

■ Interaction pharmacocinétique

- Voie métabolique unique
- Effet commun sur l'inhibition d'un P-450 in vitro/in vivo
- Marge thérapeutique étroite
- Risque vital
- Etudes formelles difficilement réalisables

Dans les 2 cas: forte probabilité du risque ou risque vital

Les extrapolations: exemples

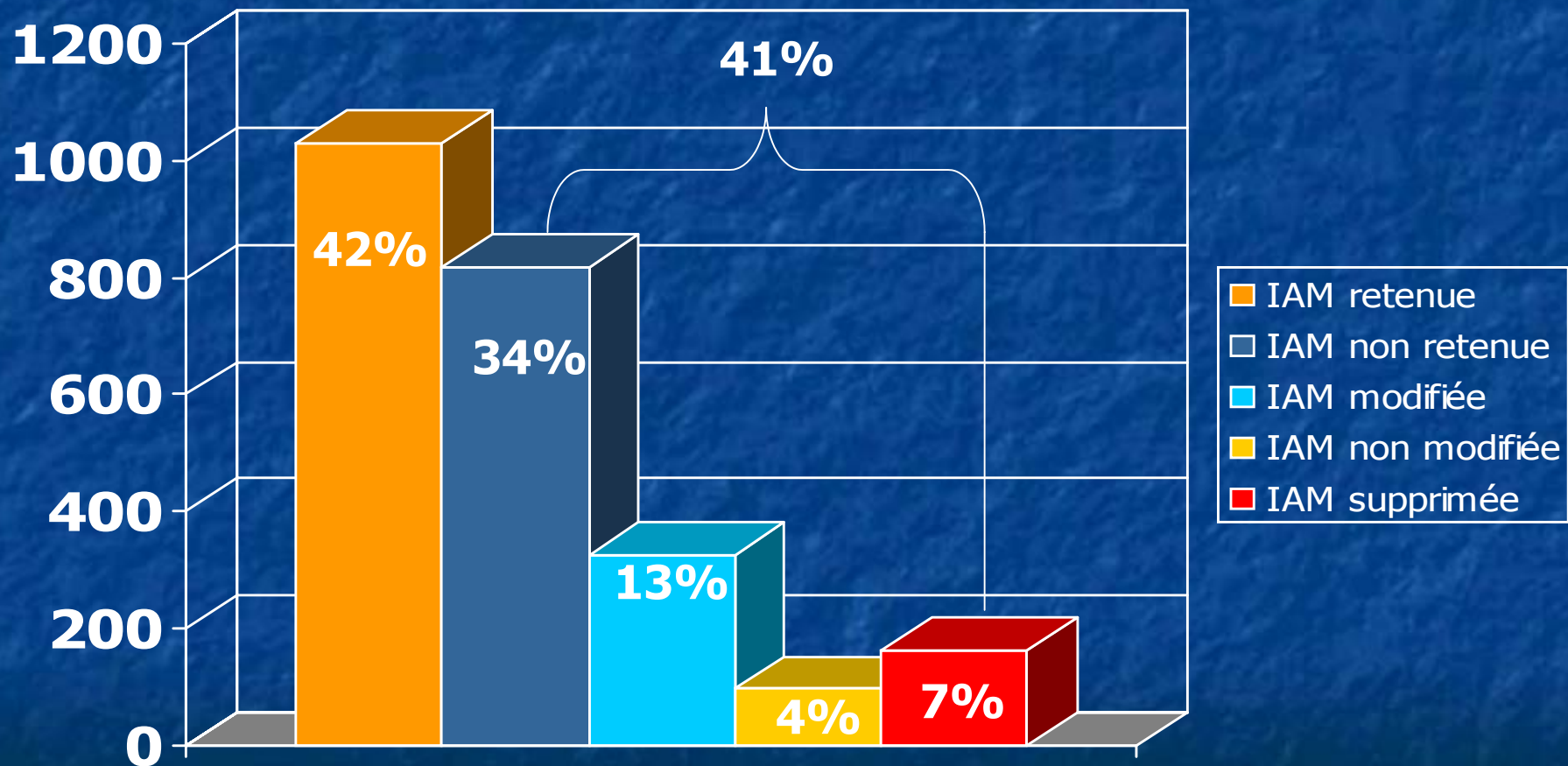
■ Acceptables

- COX2 et AINS classiques
- Sartans/IEC et lithium
- Sérotoninergiques entre eux
- Potentiel inhibiteur enzymatique commun (antiprotéases, azolés antifongiques, macrolides)

■ Non acceptables

- Sartans/IEC et spironolactone
- IMAO et antidépresseur non sérotoninergique
- IRS et triptans

Nature des décisions du GTIAM



Éléments pris en compte pour élaborer le niveau de contrainte et la conduite à tenir

- Nature du médicament
- Nature et gravité du risque
- Intensité de l'effet inducteur / inhibiteur
- Possibilité de surveillance / prévention
- Nature de la pathologie traitée
- Existence d'alternatives thérapeutiques

Niveaux de contrainte (1)

■ Contre-indication

- Risque potentiel grave ou imprévisible
 - Ex: torsades de pointe, ergotisme, rhabdomyolyse
- Alternatives possibles
 - Ex: statines / macrolide ou imidazolés antifongiques
- Place du médicament dans l'indication
 - Ex: DHE/triptans
- Association inutile voire dangereuse selon l'indication
 - Ex: antiarythmiques et bêta-bloquants

■ Association déconseillée

- Contre-indication relative
- Risque potentiellement sévère mais association justifiée
- La surveillance doit être renforcée
 - Ex: AINS/AVK, IEC/lithium, L-dopa/neuroleptiques

Niveaux de contrainte (2)

■ Précaution d'emploi

- Cas le plus général
- Médicaments parfois à marge thérapeutique étroite
- Mais des précautions sont possibles
 - Suivi clinique / biologique / dosage du médicament
 - Adaptation des doses
 - Ex: ciclosporine, AVK, antiépileptiques

■ A prendre en compte

- Simple signalement d'un risque potentiel
- Addition d'effet secondaire
- Pas de conduite à tenir spécifique
- A définir pour chaque malade
- Ex: effet sédatif, effet atropinique

Niveaux de contrainte adaptés aux circonstances thérapeutiques

Renforcement, interactions nouvelles ou messages spécifiques

Bêta-bloquants et insuffisance cardiaque

- **Niveau de contrainte renforcé:**
antihypertenseurs centraux (ASDEC), antiarythmiques classe I (CI)
- **Nouvelles interactions retenues:**
antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, baclofène
bêta-bloquant locaux, digitaliques
- **Contre indication exclusive:**
metoprolol/fluoxétine-paroxétine-quinidine (P450-2D6)

Niveaux de contrainte adaptés aux circonstances thérapeutiques

Assouplissement

- IEC et spironolactone
- Association de médicaments torsadogènes
 - Neuroleptiques entre eux
 - Neuroleptiques et anti-arythmiques
 - Neuroleptiques et anti-infectieux
- Neuroleptiques et dopaminergiques

Neuroleptiques et dopaminergiques

La réévaluation

- Association contre indiquée jusqu'en 2000
- Difficile à gérer sur le plan pratique
- Risque de sevrage à l'arrêt des dopaminergiques
- La réflexion a pris en compte
 - Le contexte médical (parkinson ou non)
 - L'indication du neuroleptique (psychose, vomissements)
 - Le type d'antiparkinsonien (L-dopa, dopaminergique)

Neuroleptiques et dopaminergiques

Propositions retenues (1)

- Parkinsonien nécessitant un antipsychotique
 - la clozapine est le seul neuroleptique validé
 - diminuer progressivement les doses d'agonistes dopaminergiques jusqu'à l'arrêt
 - utiliser les doses minimales efficaces de neuroleptiques et L-dopa

L'association l-dopa/neuroleptique
reste possible dans ce contexte (ASDEC)

Neuroleptiques et dopaminergiques

Propositions retenues (2)

- Psychotique traité développant un syndrome EP

=> Pas d'agoniste dopaminergique ou de l-dopa (CI)

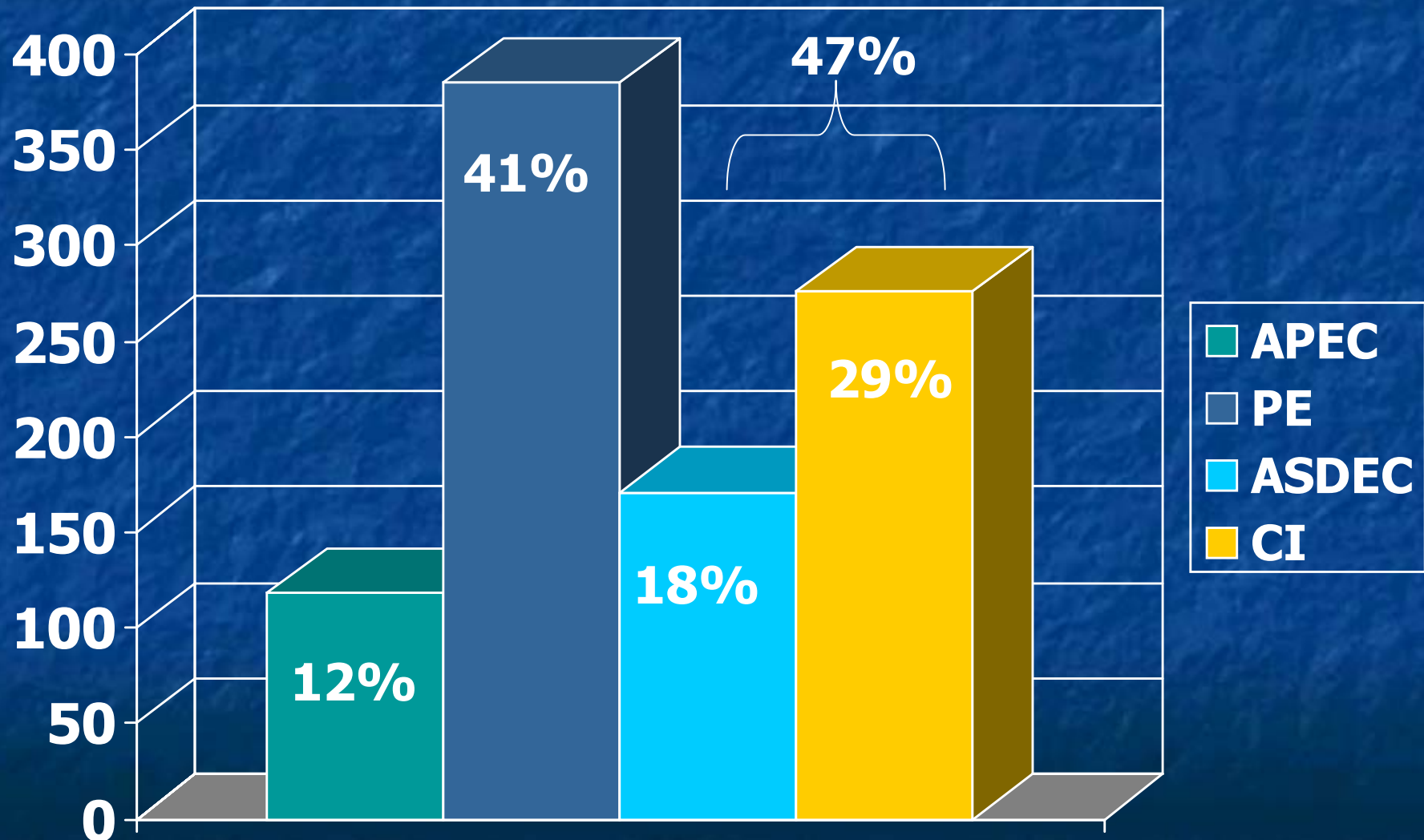
- Parkinsonien traité vomissant

=> Pas d'antiémétique à propriétés neuroleptiques (CI)
(Plitican[®], Primpéran[®], Vogalène[®])

IAM supprimées ou niveaux de contrainte modifiés

- Des IAM observées contraire à l'IAM attendue
 - Méthadone/antirétroviraux
- Des données moins inquiétantes que supposées
 - IRS et sélégiline ou triptans
 - Pénicilline A et allopurinol
- Des données théoriques non confirmées
 - Zidovudine et paracétamol/AINS
- Des mécanismes mieux compris
 - IMAO et antidépresseur non sérotoninergique

IAM retenues depuis 1994



Les difficultés qui persistent

- Limites de doses (vit E, cimétidine)
- Voie d'administration (AINS, bêtabloquant)
- Extrapolation par famille (macrolides)
- Prise en compte des IAM avec les aliments
- Discordances avec le RCP
- Prise en compte des données négatives
- Prise en compte du terrain

Signalement des interactions négatives

- Probabilité d'association médicamenteuse augmentée
- Risque avec d'autres médicaments de la même classe
- Nécessite de disposer
 - De bon arguments pharmacologiques
 - D'étude de bonne qualité méthodologique
 - Doses répétées > dose unique
 - Malades > volontaires sains
 - Durée de l'association suffisante
 - Doses maximales préconisées en thérapeutique
- Exemples
 - Zolmitriptan et propranolol
 - Féxofénadine
 - Dépakine et contraceptifs

Un outil méconnu: les «chapeaux» du thésaurus

- Médicaments à l'origine d'un effet antabuse
- Bradycardisants
- Médicaments à l'origine de TdP
- Sédatifs
- Atropiniques
- Hyperkaliémiants/Hypokaliémiants
- Epileptogènes
- Néphrotoxiques
- Inducteurs/inhibiteurs enzymatiques.....

MÉDICAMENTS SÉDATIFS

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

(acepromazine, aceprometazine, alfentanil, alimemazine, alizapride, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, azatadine, azelastine, baclofène, bromazepam, brompheniramine, brotizolam, buclizine, buprenorphine, camazepam, captodiamine, carbinoxamine, chlórdiazépoxide, chlorphenamine, chlorphenoxamine, chlorproethazine, chlorpromazine, clobazam, clocinazine, clonazepam, clonidine, clorazepate, clotiazepam, cloxazolam, clozapine, codeine, cyamemazine, cyclizine, cyproheptadine, delrazepam, dexchlorpheniramine, dextrométhorphan, dextromoramide, dextropropoxyphène, di(acefylline) diphenhydramine, diazepam, dihydrocodeine, diményhydrinate, diphenhydramine, doxépine, doxylamine, droperidol, estazolam, éthylmorphine, étiofexine, fentanyl, fluanisone, fludiazepam, flunarizine, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazine, flurazepam, guanfacine, halazepam, haloperidol, haloxazolam, histapyrodine, hydromorphone, hydroxyzine, indoramine, isothipendyl, ketazolam, ketotifène, levomepromazine, lorazepam, lormetazepam, loxapine, medazepam, mefenidramium, meprobamate, mepyramine, méthadone, méthyl-dopa, métoclopramide, metopimazine, miansérine, midazolam, mirtazapine, mizolastine, morphine, moxonidine, nalbuphine, nalorphine, naloxone, naltrexone, niazaprine, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, noscapine, olanzapine, oxatomide, oxazepam, oxazolam, oxomemazine, oxycodeone, penfluridol, pentazocine, perphenazine, pethidine, pheniramine, phényltoxamine, pholcodine, piméthixène, pímozide, pinazepam, pipamperone, piperazine, pipotiazine, pizotifène, prazepam, prochlorperazine, prométhazine, propericiazine, remifentanyl, rilmenidine, risperidone, sufentanyl, sulpiride, sultopride, temazepam, tetrazepam, thalidomide, thenyldiamine, thioproperazine, thioridazine, tiapride, tramadol, triazolam, trifluoperazine, trifluoridol, trimipramine, triprolidine, veralipride, zolpidem, zopiclone)

+ AUTRES MÉDICAMENTS SÉDATIFS

	Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.	A prendre en compte
--	---	---------------------

+ CONSOMMATION D'ALCOOL

	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.	Association DECONSEILLÉE Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
--	---	--

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES (SAUF SULTOPRIDE)

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sont, notamment, des antiarythmiques de classe Ia, des antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée. Toutefois, il existe quelques exceptions à cette règle :

- certains anti-infectieux (pentamidine, halofantrine, luméfántrine...) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués avec les autres torsadogènes. Une contre-indication a été maintenue pour le sultopride.

(amiodarone, amisulpride, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphenanil, disopyramide, dofetilide, droperidol, érythromycine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, luméfántrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pímozide, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, thioridazine, tiapride, veralipride, vincamine)