

Numéro unique de document : G042017013

Date document : 16/05/2017

Direction : Evaluation

Pôle : Clinique AMM

GT 04 - IAM - N° 2017-01
Séance du lundi 6 mars 2017

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
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 la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Bortézomib et bêta-bloquants (suite)	Pour discussion
2.2	Aripiprazole et autres neuroleptiques	Pour discussion
2.3	Racécadotril bradykinine et IEC	Pour discussion
2.4	Paroxétine / dabigatran	Pour discussion
2.5	Tamoxifène / inhibiteurs du CYP2D6	Pour discussion
2.6	Paracétamol / inhibiteurs 5-HT3	Pour discussion
2.7	Phényléphrine voie nasale	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Dossier BACTRIM® (sulfaméthoxazole/triméthoprime)	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Autres	
5.1	Sorbitol et doses seuil pour les IAM et association aux cationésines sulfosodiques ou calciqu ou	
5.2	Bêta-bloquants / diltiazem ou vérapamil	
5.3	Simvastatine / dabigatran	
5.4	Eliglustat	

Dossier (1)

Nom du dossier < nom>	Bortézomib et bêta-bloquants	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
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"/>
<p>Il s'avère que la BNPV contient une soixantaine d'observations évoquant une cardiotoxicité du bortézomib. Le GTIAM se propose d'examiner si les bêta-bloquants seraient susceptibles de majorer cette cardiotoxicité.</p> <p>Sursis à statuer.</p>		

Dossier (2)

Nom du dossier < nom >	Aripiprazole et autres antipsychotiques	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	

Critères de passage

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 du dossier

L'aripiprazole est un neuroleptique dopaminergique D2 avec une composante sérotoninergique. Son mécanisme d'action reviendrait à antagoniser les antipsychotiques conventionnels ou atypiques, dopaminolytiques. Il a été associé à des comportements suicidaires précoces, quel que soit l'ordre d'introduction des neuroleptiques.

Extrait du rapport du CRPV en charge de l'enquête

« L'aripiprazole (ARI), antipsychotique commercialisé en France en 2004, est le premier et le seul agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2, les antipsychotiques (AP) étant tous antagonistes D2 – sauf la clozapine. Un point sur l'aripiprazole associé à un antipsychotique classiquement antidopaminergique a été effectué par le CRPV de Marseille en octobre 2015, dans la continuité d'un cas marquant du CRPV de Bordeaux. Il semble y avoir une convergence d'arguments pharmacologiques et pharmaco-épidémiologiques sur cette association non logique (association d'un agoniste partiel avec un antagoniste) conduisant notamment à une perte de chance pour le patient. Conformément à l'avis rendu lors de cette séance (procès-verbal CTPV du 20/10/2015), l'ANSM a ouvert, en novembre 2015, une enquête de pharmacovigilance portant spécifiquement sur l'association des spécialités à base d'aripiprazole avec d'autres neuroleptiques. Le CRPV de Marseille a réalisé cette évaluation, non pas uniquement au travers du prisme des notifications spontanées, mais de façon globale, s'agissant d'une question complexe alliant pharmacologie fondamentale, expérimentale, clinique, pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie. L'objectif de ce rapport est de faire une synthèse i) sur les données d'effets indésirables collectés et analysés par le réseau national des CRPV de janvier 2004 au 31/12/2016 ii) sur celles transmises par le laboratoire dans le cadre de cette demande iii) sur celles de la littérature iv) sur les recommandations et les pratiques de cette association en clinique.

Un total de 53 cas de décès ont été analysés (BNPV & laboratoire). Certains cas de décès sont rapportés sans cause apparente. Cependant, il existe une prédominance des affections psychiatriques à types de suicide (17 cas) dont 50% surviennent dans les suites d'une introduction d'ARI (dans un délai moyen < 1 mois) sur un traitement par AP préexistant.

1/ Par le réseau national des 31 CRPV, 345 cas (graves dans 57%, âge moyen 40 ans, 51% de femmes) ont été recueillis et évalués, correspondant à 583 effets indésirables (EI) majoritairement neurologiques (92 dont syndrome malin des neuroleptiques (SMN) = 22 cas ; syndrome extrapyramidal (EPS) = 17 cas) et psychiatriques (43) dont état confusionnel = 11, délire = 9.

Parmi ces 43 cas :

- 9 cas surviennent dans un contexte d'ajout d'ARI à un traitement par AP préexistant (1 cas de recrudescence délirante, 1 cas d'hallucinations, 1 cas de panique, 1 cas d'addiction aux jeux, 1 cas de confusion mentale, 1 cas d'état confusionnel, 1 cas d'incohérence, 1 cas de délire, 1 cas d'augmentation de la libido)
- 10 cas surviennent dans un contexte d'ajout d'un AP à un traitement par ARI préexistant (3 tentatives de suicide, 3 cas de confusion mentale, 1 cas de réactivation d'un syndrome paranoïde, 1 cas de décompensation psychiatrique, 1 cas de recrudescence anxieuse, 1 cas de trouble anxieux)
- 9 cas surviennent dans un contexte de switch d'un AP vers ARI (2 cas de suicide abouti, 1 cas de recrudescence anxieuse majeure, 1 cas d'aggravation de troubles compulsifs, 1 cas d'anxiété, 2 cas de confusion mentale, 1 cas de jeux d'argent pathologique, 1 cas de psychose maniaque)
- 2 cas surviennent dans un contexte de switch d'ARI vers AP (1 cas de suicide et 1 cas de confusion mentale)
- 13 cas surviennent dans un contexte d'association permanente entre ARI et un ou plusieurs AP (1 cas de délire de persécution, 1 cas d'agressivité, 2 cas d'état confusionnel, 1 cas de bouffées délirantes, 1 cas de tentative de suicide, 1 cas d'agressivité, 1 cas de jeux pathologique, 1 cas d'excitation maniaque, 1 cas de délire, 1 cas d'hypersexualité, 1 cas de syndrome hyperkinétique, 1 cas d'état confusionnel)

2/ Le laboratoire a transmis pour le territoire français, un total de 23 cas d'inefficacité médicamenteuse dont 8 cas graves, et 334 autres cas concernant 164 femmes et 167 hommes d'âge moyen 40 ans (12-61). Parmi ces cas figurent notamment 65 cas d'insomnie, 59 cas d'anxiété, 36 cas de délires, 36 cas de tentatives de suicides (dont 19 aboutis), 27 cas d'agitation et 11 cas de troubles bipolaires. Dans le reste du monde, 8251 cas correspondant à 18 830 EI ont été transmis (34% psychiatriques, dont insomnie = 464 ; troubles psychotiques = 356 ; 33% neurologiques, dont akathisie = 406, tremblements = 258).

3/ Une revue de la littérature a identifié 22 patients présentant une aggravation de leur symptomatologie psychotique (Takeuchi, 2013) dont les tableaux cliniques sont similaires à ceux rapportés par le réseau français des CRPV.

Des travaux ont montré que ces troubles psychiatriques, dont le mécanisme possible d'interaction est la diminution de l'effet antipsychotique du médicament associé à l'aripiprazole, survient encore plus fréquemment chez les patients avec DSP (Dopamine Supersensitivity Psychosis) (Takase, 2015).

4/ Les recommandations actuelles nationales et internationales privilégient la monothérapie antipsychotique, laissant les associations à des situations restreintes et exceptionnelles. Pourtant les études pharmaco-épidémiologiques issues de la pratique en situation réelle, notamment des publications récentes (de 2014-2015) soulignent la fréquente association d'antipsychotiques (antipsychotic polypharmacy).

Pour ce travail, une analyse a été menée sur les Bases de l'Assurance Maladie Paca Corse de 2013 (4 millions de bénéficiaires), spécifiquement chez les patients exposés à l'aripiprazole (n=14030). Près de 50% ont été exposés à plusieurs antipsychotiques durant l'année. Parmi eux, 5 795 (81.2%) ont eu un chevauchement durable de prescriptions (en moyenne de 110 jours). Le constat fait également par des auteurs est que le switch d'un antipsychotique à un autre est une pratique de plus en plus fréquente. Avec l'aripiprazole aucune étude spécifique, méthodologiquement solide et sur des patients bien phénotypés n'existe, alors qu'un mode opératoire serait utile (Fagiolini et al, 2015). »

L'Etat Rapporteur pour ce médicament au PRAC (janvier 2017) n'a pas accepté d'amender le RCP en évoquant l'illogisme et le risque de perte de chance, comme souhaité par le CTPV suite à l'enquête de Marseille. Il a considéré qu'une traduction clinique de l'interaction n'était pas mise en évidence au vu des données cliniques actuellement disponibles.

Décision

Le GTIAM est conscient de la difficulté d'interprétation de telles données pour conclure à une interaction médicamenteuse. Il est possible que si antagonisme il y a, il s'exerce plutôt chez des patients DSP, et plutôt dans le sens AP --> ARI que dans l'autre (comme c'est le cas avec les morphiniques). Mais les effectifs restent trop faibles. L'association de plusieurs neuroleptiques est chose fréquente. Le bon sens voudrait que l'on n'associe pas une molécule dont l'efficacité repose sur un agonisme partiel des récepteurs dopaminergiques avec les autres antipsychotiques (sauf la clozapine) qui bloquent les récepteurs de la dopamine.

Question posée	Faut-il retenir une interaction entre l'aripiprazole et les autres antipsychotiques ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	6	
Nombre d'avis défavorables	3	
Nombre d'abstention	1	
Avis relatif à la question posée	Positif	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ prochain Thesaurus
	Libellé de l'interaction :	
	ARIPIPRAZOLE + NEUROLEPTIQUES (SAUF CLOZAPINE) Risque de moindre efficacité de l'aripiprazole ou du neuroleptique, par antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques. <u>Association à prendre en compte</u>	

Dossier (3)		
Nom du dossier < nom>	Racécadotril et IEC	
Dossier thématique		
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
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		
<p>Kostis JB et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. <i>Am J Hypertens.</i> 2004;17:103-111.</p> <p>McMurray JJ. et al. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2015;17:242-7</p> <p>Cruden NL, Fox KA et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. <i>Hypertension</i> 2004;44:913-8</p> <p>Sulpizio AC, Pullen MA et al. The effect of acute angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11 inhibition on plasma extravasation in the rat. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2004;309:1141-7.</p>		
Présentation du dossier		
<p>L'association racécadotril/IEC, présente dans le Thesaurus, a été discutée au niveau européen. Les Etats membres (SE, NL) contestent le fait de contre-indiquer cette association en cas d'ATCD d'angio-œdème (AO) sous IEC.</p> <p>L'étude de Gouraud A. et al a montré un sur-risque lors de l'association. Un cas est évocateur, car il fait état de récurrences d'angio-œdèmes en l'absence même d'IEC, simplement à la réintroduction de racécadotril. Il est exact qu'avoir retenu une contre-indication (CI) était inapproprié, car par principe, les IEC sont CI en cas d'ATCD d'AO.</p> <p>NL considère que rien ne permet d'affirmer que la prise d'un IEC majore les AO sous racécadotril. Néanmoins, l'incidence d'AO sous racécadotril est très faible, comparativement aux IEC, et rend l'évaluation de cette interaction d'autant plus délicate.</p>		
Argumentaire FR (1)		
<p>Nephilysin is an endopeptidase (neutral endopeptidase or NEP) which degrades natriuretic peptides and numerous vasoactive peptides, including bradykinin. Inhibiting the degradation of bradykinin is one of the main causes of angioedema.</p> <p>In 2004, a first clinical trial had studied the combination of a NEP inhibitor (NEPI), omapatrilat, and an ACEI in HTA treatment. The number of reported cases of angioedema appeared too high (RR 3,2 IC95% [2,52-3,14]) to allow a clinical use.</p> <p>Although less numerous than with the first NEPI, cases are reported with the combination of valsartan and sacubitril, another NEPI. Indeed, in PARADIGM-HF, the pivotal study of ENTRESTO, angioedema were reported in 0,5 % of patients given valsartan/sacubitril vs 0,2% of patients given enalapril. The frequency was even majored in African-american patients (2,4% vs 0,5%).</p> <p>Lastly, several cases of angioedema were reported with racecadotril, a NEPI, especially when combined to an ACEI, with NEP blockade being the causal factor – see unpublished results, in a population of 500 patients. This signal detection leads to the “reported odds ratio” mentioned in the previous AR. A special focus should be done on the case herein provided, where the patient presented with macroglossia and respiratory distress, in the context of a triple positive rechallenge observed with the combination of racecadotril and an ACEI.</p> <p>Therefore, racecadotril should be avoided in patients given ACEI and contra-indicated when there is a history of ACEI-induced angioedema, in view of the potential severity of clinical features and the existence of alternative therapeutics.</p>		
<p>La Suède a maintenu sa position en l'absence d'éléments suffisants pour contre-indiquer. L'Allemagne, qui a déjà implémenté la CI sur la base du Thesaurus français, a cependant mis en avant qu'une publication sur des données précliniques (Sulpizio 2004) ne serait pas en faveur d'une interaction pharmacologique entre racecadotril et IEC, mais cette étude n'a pas été commentée par la SE dans leur rapport.</p>		

Analyse et commentaires - argumentaire FR (2) - de la publication de Sulpizio :

1 – Pharmacodynamics

The main results show that:

- Captopril at doses *partially* inhibiting lung ACE (>55%) increases extravasation (EXV)
- Ecadotril at doses *almost completely* inhibiting renal NEP (>90%) does NOT increase EXV
- Omapatrilat:
 - . at moderate doses *partially* inhibiting lung ACE (19-76%) does NOT increase EXV
 - . at higher doses *almost completely* inhibiting lung ACE (>90%) and *partially* inhibiting renal NEP (54-78%) actually increases EXV

EXV could be abolished by bradykinin antagonists and partially reversed by a substance P antagonist thus indicating a dual mechanism in the occurrence of this event. In this experimental model, the authors clearly show that extravasation is favoured when both mechanisms (ACEI/NEPI) are involved.

This paper is in line with the quoted paper of Cruden et al. showing that local NEP inhibition augments bradykinin-mediated vasodilatation in heart failure patients maintained on long-term ACEI therapy.

2 – Pharmacovigilance

Regarding the French discussed case, the occurrence of two ACEI-induced episodes of angioedema does not minimize the two other episodes of AO following the intake of racécadotril the day before. This case is supported by those from the MAH safety database (4/6 have a close temporal relationship) although a disproportionality analysis with the reported cases of the German national database (30 ACEI+NEPI/130 NEPI) is unfortunately lacking.

3 - Discussion

Blocking ACE or NEP both leads to the inhibition of bradykinin which induces angioedema. So we do not understand why the combination of two drugs with a “distinct” mechanism of action (ACEI vs. NEPI) would be less harmful than if the drugs had “similar” mechanisms (like two ACEIs), as soon as experimental testing and, importantly, clinical cases stemming from different sources, show an increased incidence of angioedema with the combination. Even if omapatrilat (also?) acts through APP, as shown in the paper from Fryer et al., the primary criteria is (only) a surrogate (MAP AUC). This does not exclude any synergism to exist between NEPI and ACEI.

La Suède reste en défaveur d'une CI absolue et souhaite évoquer le risque dans la rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi, sans citer de pourcentage de fréquence de survenue avec le racécadotril, compte tenu de la rareté de l'événement. Les ATCD d'angio-oedème, quelle qu'en soit l'origine, ne devraient pas non plus être une CI absolue mais se présenter comme une source de risque majoré de développer un AO sous racécadotril.

En conclusion, le GTIAM constate que l'on peut difficilement évaluer un risque de potentialisation avec une fréquence d'AO sous racécadotril aussi faible. Le libellé existant contre-indiquant le racécadotril en cas d'AO sous IEC est inutile puisque indépendant de l'association. Surtout, le GTIAM s'accorde sur un point crucial: la facilitation de l'émergence d'AO en cas d'ATCD de prise de médicaments susceptibles d'en provoquer, indépendamment du ou des mécanismes mis en jeu.

Le groupe de travail retient l'idée d'un chapeau qui s'intitule « Médicaments, bradykinine et angio-œdème » et incluant les substances à l'origine d'une vasodilatation induite par la bradykinine.

Outre les IEC, majoritairement impliqués, et le racécadotril, ces substances comprennent les gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), les mTORi (sirolimus, temsirolimus, évérolimus), l'estramustine, l'altéplase, les ARA II.

Le libellé proposé est le suivant :

« Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type d'angio-œdème, notamment de la face et du cou, résultant entre autres de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les IEC, les antidiabétiques de la classe des gliptines, certains immunosuppresseurs (dits mTORi), le racécadotril (antidiarrhéique), l'estramustine (cytotoxique), l'altéplase (thrombolytique), les ARA II. Les conséquences de l'angio-oedème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angio-oedème peut survenir indépendamment d'une association simultanée entre ces médicaments. Il conviendra de rechercher des antécédents de survenue de cet effet, quel que soit le médicament. Le cas échéant, on pèsera la nécessité d'introduire un médicament susceptible de provoquer un angio-oedème, a fortiori en association avec un autre médicament doté de ce risque. »

Question posée	Etes-vous favorable à la création d'un chapeau « <i>Médicaments, bradykinine et angio-œdèmes</i> » dans le Thesaurus, qui remplace l'actuelle interaction « racécadotril + IEC » et l'élargit à toutes celles mentionnant cet effet indésirable ?	
Votes	10	
Nombre de votants sur nombre global	10	
Nombre d'avis favorables	10	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	positif	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ prochain Thesaurus
	Libellé de l'interaction :	
	<p>MEDICAMENTS A RISQUE D'ANGIO-OEDEME + AUTRES MEDICAMENTS A RISQUE D'ANGIO-OEDEME Risque de majoration de cet effet indésirable pouvant être fatal. Eviter l'utilisation isolée en cas d'antécédent d'angio-œdème iatrogénique, quel que soit le médicament en cause, et a fortiori l'association de tout médicament susceptibles d'en provoquer. ASSOCIATION DECONSEILLEE</p>	

Dossier (4)		
Nom du dossier < nom >	Paroxétine et dabigatran	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
	Critères de passage	
	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	
	Weiss J et al. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 2003;305:197-204. - - - Yasui-Furukori N et al. Digitalis intoxication by paroxetine co-administration. <i>Lancet</i> 2006;367:78.	
	Présentation du dossier	
	Le CRPV de Lille a été interrogé par un médecin sur une éventuelle adaptation posologique du dabigatran en cas d'administration avec la paroxétine. Le prescripteur avait été informé d'un risque d'inhibition de la P-gp par l'antidépresseur, P-gp dont le dabigatran est le substrat de référence.	
	La paroxétine inhibe in vitro la P-gp avec un IC50 de 29,8µM. En comparant cette mesure à la concentration maximale intestinale de paroxétine attendue (0,1 X Dose / 250 = 73 µM) (poids moléculaire de la paroxétine = 329), on n'écarte pas un risque d'interaction cliniquement significative, l'IC50 de la paroxétine étant < 73µM.	
	Une recherche bibliographique a retrouvé un cas d'intoxication digitalique, qui aurait été induite suite à l'administration de paroxétine. La digoxine est un autre substrat de référence de la P-gp, plus sensible à l'inhibition de ce transporteur au niveau rénal tandis que le dabigatran, eu égard à sa faible biodisponibilité, est plus sensible à l'inhibition de la P-gp entérocytaire.	
	Le cas publié porte sur une patiente traitée depuis 2 ans par digoxine (0,25 mg/j) et warfarine (1 mg/j) et hospitalisée pour un état dépressif majeur. A J3 de son admission, un traitement par paroxétine est initié (20 mg/par jour). A J5, elle	

est prise de nausées, de vomissements et de vertiges, suivis de délire, hallucinations et désorientation à J7. A J10, elle n'est pas en capacité de se déplacer ni de s'alimenter. A J11, une intoxication aux digitaliques est évoquée. La digoxinémie mesurée est à 5,2 ng/ml (valeurs normales : 0,5-2 ng/ml). Un ECG révèle des contractions ventriculaires précoces et un BAV complet. Pas de perturbations hydro-électrolytiques. Tous les traitements sont arrêtés à J12. La patiente récupère progressivement. A J21, la digoxine et la warfarine sont réintroduites sans conséquence fâcheuse.

Il paraît difficile de recommander une adaptation posologique avec l'association dabigatran / paroxétine, en l'absence d'étude clinique dédiée renseignant sur l'amplitude de cette interaction. Néanmoins, des comparaisons peuvent être faites avec d'autres inhibiteurs de P-gp de référence, et dont la puissance d'inhibition est probablement supérieure à la paroxétine. C'est le cas de la clarithromycine, (IC50= 4,1µM) qui augmente l'AUC du dabigatran de 19%. Aucune recommandation d'adaptation de posologie du dabigatran n'est proposée dans l'actuel RCP de la spécialité Pradaxa® mais une surveillance clinique étroite, notamment chez le patient avec une insuffisance rénale légère à modérée.

Décision

A statuer. Une analyse complémentaire de cas issus de la BNPV sur l'association de la paroxétine à des substrats de P-gp, dont la digoxine et le dabigatran, est proposée par le CRPV de Lille.

Question posée	Au vu des effets observés avec la digoxine, faut-il ou non retenir une interaction entre la paroxétine et les substrats de la P-gp ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	A statuer. Des analyses complémentaires seront réalisées et discutées à un prochain GTIAM.	

Dossier (5)		
Nom du dossier < nom >	Tamoxifène et inhibiteurs du CYP2D6	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Numéro de dossier NL		
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>		
Critères de passage		
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		
Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1758-64.		
Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 5;97(1):30-9.		
Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetic in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007;24: 3837-45		
Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:61-74.		
Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen in relation to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. J Clin Oncol. 2007; 25: 5187-5193		

Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol*. 2009; 27:CRA508

Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen *JAMA*. 2009;302:1429-36

Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c693

Donneyong MM, Bykov K, Bosco-Levy P, et al. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *BMJ* 2016; 354 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5014> (Published 30 September 2016)

Kiyotani, K, Mushiroda T., Imamura CK et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:137-45

Présentation du dossier

La fluoxétine et la paroxétine sont les deux antidépresseurs les plus prescrits de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et sont aussi les plus puissants inhibiteurs du CYP2D6. Certains ISRS, dont la paroxétine, sont de plus privilégiés pour leur effet bénéfique sur les bouffées de chaleur, un effet indésirable fréquent du tamoxifène. L'association tamoxifène / fluoxétine ou paroxétine est donc largement prescrite. Le lien entre la pharmacogénétique et l'existence d'une interaction métabolique a été établi sur la base des études ci-après résumées.

L'efficacité du tamoxifène repose sur sa biotransformation, CYP2D6-dépendante, en endoxifène, dont l'activité anti-estrogénique est supérieure à celle du tamoxifène. Le 4-hydroxy tamoxifène, lui aussi CYP2D6-dépendant, est un métabolite intermédiaire équipotent, mais présent à des concentrations dix fois moindres.

Les concentrations circulantes d'endoxifène sont diminuées de moitié chez des patientes déficitaires hétérozygotes, et des trois quarts chez celles qui sont déficitaires homozygotes, comparativement à celles dont la fonctionnalité du CYP2D6 n'est pas altérée.

Les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6, comme la paroxétine ou la fluoxétine, réduisent des deux tiers aux trois quarts les concentrations d'endoxifène chez les patientes avec enzyme fonctionnelle, les ramenant au niveau de celles mesurées chez des patientes déficitaires homozygotes.

Les patientes sous tamoxifène porteuses d'allèles non fonctionnels du CYP2D6 ont des critères de survie significativement plus courts et un risque de récives doublé, comparativement à celles avec allèles fonctionnels.

Les concentrations d'endoxifène sont apparues un critère intermédiaire pertinent, car en relation avec le taux d'échec du traitement. La décision de déconseiller le tamoxifène avec la fluoxétine ou la paroxétine s'est basée sur l'observation, chez des patientes avec CYP2D6 fonctionnel, de la diminution de 65 à 75% de l'endoxifène circulant avec ces deux antidépresseurs. Cette diminution était du même ordre de grandeur chez les patientes homozygotes porteuses de deux allèles déficitaires, et chez lesquelles le risque de récives était doublé. On pouvait donc pareillement craindre un doublement des récives si l'un de ces antidépresseurs était associé au tamoxifène. Le GTIAM a retenu cette interaction fin 2007, et elle a été mise en ligne en 2008, au niveau association déconseillée.

En 2009 sont parues deux nouvelles études rétrospectives. Une étude cas-témoin incluant 1298 patientes post-ménopausées, avec un suivi d'au moins 2 ans, a montré que le risque de récives en cas de traitement par médicaments inhibiteurs du CYP2D6 était presque doublé, passant de 7,5 à 13,9% ce qui confortait les premiers résultats. Chez 1325 patientes post-ménopausées, avec un suivi médian de 6 ans, le risque de récives était augmenté de 40% en présence d'un allèle déficient, et ce risque était quasi doublé (90%) si la mutation touchait les deux allèles. En 2010, une troisième étude a montré, chez 2430 patientes post-ménopausées suivies sur 2,4 ans, une relation linéaire entre la durée de l'association tamoxifène / paroxétine et les décès par cancer du sein. Selon que la paroxétine recouvrait 25, 50 ou 75% du traitement par tamoxifène, la mortalité chez 630 patientes augmentait de 24, 54 et 91%, respectivement. Cette relation linéaire ne se retrouvait pas chez les 253 patientes sous fluoxétine, mais la mortalité était la plus élevée dans ce sous-groupe. La relation entre l'association tamoxifène / inhibition du CYP2D6 et augmentation de la mortalité par cancer du sein a été considérée comme établie.

Fin septembre 2017, une étude rétrospective semble remettre en question l'existence d'une interaction entre le tamoxifène et les inhibiteurs du CYP2D6, qui était jusqu'alors reconnue par la communauté internationale. Cette étude a comparé deux cohortes de 6067 et 8465 patientes définies selon l'ordre des traitements, tamoxifène puis antidépresseur ou l'inverse. La mortalité, toutes causes confondues, ne diffère pas quel que soit l'antidépresseur, paroxétine ou fluoxétine vs. les autres ISRS, et ce, dans chaque cohorte. Les inconvénients de cette étude sont

soulignés par l'un des signataires de l'étude de Kelly et al., mais apparaissent discutables. Le suivi moyen est de 2,2 ans, ce qui était le cas de 3 études sur 4, y compris la leur. La mortalité toutes causes est un critère moins précis que celle par cancer du sein. Néanmoins, l'âge moyen est de 55 ans, ce qui rend peu crédible l'existence d'un biais pour cause de décès autres que le cancer du sein durant la période d'observation. Au plan méthodologique, l'utilisation de deux cohortes évite le biais d'incidence/prévalence, que l'antidépresseur soit prescrit pour réduire les bouffées de chaleur (après la mise en route du tamoxifène) ou que les patientes souffrent de dépression réactionnelle à leur pathologie (antidépresseur initié avant le tamoxifène). Cette étude rétrospective, conduite sur un effectif totalisant plus de 2 fois les effectifs antérieurs, apparaît donc solide au plan méthodologique. Elle ne met pas en évidence de surmortalité en cas d'inhibition du CYP2D6, par rapport aux autres antidépresseurs de la classe des ISRS. Et elle jette le doute sur les conséquences cliniques réelles de cette interaction.

Toutefois, l'un des résultats appelle un commentaire. La significativité de l'interaction ($p=0,01$) est retrouvée avec la fluoxétine et la paroxétine, mais non avec les autres ISRS, chez les patientes qui ont 51 ans ou moins ($OR = 1,19$ [IC95% 0,93-1,52]). Il faut rester prudent dans l'interprétation. Mais ce seuil n'a pas été choisi par hasard, puisque 51 ans est l'âge moyen de la ménopause. Or, l'efficacité du tamoxifène est supérieure chez des patientes non ménopausées présentant une tumeur positive aux récepteurs estrogéniques, et bien sûr avec un CYP2D6 pleinement opérant. Si interaction médicamenteuse il y a, c'est dans cette population qu'elle serait la plus délétère.

A supposer que d'autres études de bon niveau de preuve viennent s'ajouter à celle-ci, le GTIAM pourrait nuancer cette interaction. Mais celle-ci diffère de la précédente dans la mesure où les autres ISRS offrent une alternative thérapeutique équivalente. L'interaction clopidogrel/IPP a été retenue sur des critères peu satisfaisants, et surtout sans alternatives aussi efficaces que les IPP. Avec l'interaction tamoxifène et paroxétine ou fluoxétine, eu égard aux inconnues qui demeurent, il n'y a sans doute pas lieu de modifier l'actuelle recommandation.

En conclusion, mettre en évidence une éventuelle réduction de l'efficacité du tamoxifène à cause d'une interaction est d'autant plus difficile que le bénéfice du traitement est quantitativement modeste. Idéalement, des études prospectives devraient être conduites :

- * avec randomisation sur l'ISRS, selon qu'il inhibe ou non le CYP2D6,
- * dans une population où l'effet du tamoxifène serait maximal, c'est-à-dire :
 - chez des femmes non ménopausées,
 - avec une tumeur positive aux récepteurs estrogéniques,
 - sans déficit enzymatique sur l'enzyme.

L'absence de contrôle de tous ces paramètres montre la limite des études pharmaco-épidémiologiques. La recherche d'une relation effet-dose du tamoxifène, en cas de traitement par paroxétine ou fluoxétine, devrait aussi être évaluée, afin de vérifier si la remontée attendue de l'endoxifène circulant, dans un contexte iatrogénique et pas seulement génétique, s'accompagne d'une efficacité du tamoxifène comparable à celle du groupe recevant les « autres » ISRS.

Une étude menée chez des patientes porteuses d'un ou deux allèles déficitaires (36) a effectivement montré que l'augmentation des doses de tamoxifène, de 20 à 30 et 40 mg respectivement, augmente au bout de huit semaines les concentrations d'endoxifène circulant à des niveaux comparables à ceux de patientes sans déficit enzymatique et recevant la dose usuelle de 20 mg de tamoxifène.

Dans l'attente d'une étude randomisée, l'augmentation de la dose de tamoxifène pourrait être proposée, à titre conservatoire, aux patientes les plus susceptibles d'en bénéficier, à commencer par les rares ayant pu faire l'objet d'un génotypage montrant un déficit en CYP2D6. Mais lorsque le traitement antidépresseur a été mis en route avant le tamoxifène, il n'est pas rare que les patientes souhaitent conserver leur antidépresseur. Les psychiatres respectent en général ce choix, car aller contre, même pour de bonnes raisons, peut influencer défavorablement sur l'issue du traitement. Dans ce cas, l'augmentation de la dose du tamoxifène pourrait compenser la diminution d'endoxifène. Cette situation introduit une notion importante, qui est l'ordre d'initiation des traitements. En dépit des résultats de l'étude de Donneyong, la paroxétine ou la fluoxétine ne devraient pas être initiées chez une femme déjà sous tamoxifène, quel que soit son âge et les caractéristiques de la tumeur.

Ces points sont majeurs et devraient faire l'objet d'un groupe ad hoc avec des oncologues spécialistes du cancer du sein, dont la prévalence, en augmentation croissante, notamment chez les femmes jeunes, est préoccupante.

Question posée	L'étude récemment publiée de Donneyong et al. justifie-t-elle l'assouplissement de l'actuel niveau de contrainte de l'interaction tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine ?
Votes	10

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	Avis défavorable à la modification de l'actuelle interaction.

Dossier 6

Nom du dossier < nom >	Paracétamol / inhibiteurs 5-HT3 (sétrons)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Critères de passage	
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"/>

Références documentaires

Pickering G et al. Clin Pharmacol Ther 2006;79:371-8
 Pickering G et al. Clin Pharmacol Ther 2008;84:47-51
 Pickering G et al. Fund Clin Pharmacol, mars 2011
 Bandschapp O et al. Pain 2011;152:1304–10
 Jokela R et al. Clin Pharmacol Ther 2010;87:672-8

Présentation du dossier

L'examen d'un dossier européen de paracétamol évoque une interaction de cet analgésique avec les sétrons. Les données apparaissent contradictoires. Le GTIAM a déjà discuté de cette IAM sans la retenir. Une interaction entre le tramadol, analgésique notoirement sérotoninergique, et le seul ondansétron, est présente dans le Thesaurus.

Extrait du GTIAM 97 du 19/09/2011 :

Une équipe française a fait état, dès 2006 d'une diminution (voire d'une annulation) de l'effet antalgique du paracétamol associé au tropisétro ou au granisétron chez le volontaire sain. La même équipe a publié une étude randomisée, en cross over, double aveugle versus placebo évaluant l'impact du tropisétro sur l'effet antalgique du paracétamol en post-opératoire (ORL). « *This randomized, double-blind, controlled study aims at studying this interaction in post-operative patients after ear surgery. Thirty-six patients were included in two parallel groups with intravenous paracetamol and either tropisetron or placebo administered at the end of surgery. Numerical pain evaluations are performed every 30 min, six times after awakening. The difference between the sums of numerical scales of both groups is not significant, but the tropisetron group displays higher pain scores despite additional rescue analgesia. The limits of this trial call for a much larger study to further investigate this pharmacodynamic interaction.* »

Il semblerait que l'effet anti-5HT des sétrons diminue la qualité de l'analgésie, y compris celle du paracétamol. C'est aussi ce qu'a retrouvé une équipe suisse (Pain 2011) avec l'association tropisétro / paracétamol, en utilisant un modèle expérimental humain. Le léger effet antalgique de l'un et l'autre disparaît lors de l'association. En tout état de cause, l'interaction n'est pas, ou très peu, pharmacocinétique.

Toutefois, une équipe finlandaise (CPT 2010) a aussi effectué une étude randomisée chez 134 patientes devant subir une hystérectomie sous laparoscopie. L'effectif a été divisé en 3 groupes parallèles recevant soit du paracétamol à l'induction de l'anesthésie puis toutes les 6 heures pendant 24 heures, et en post-opératoire un placebo ou de l'ondansétron, soit un placebo d'emblée avec toujours un placebo par la suite. L'auto-administration d'oxycodone servait à évaluer l'analgésie. L'effet antalgique du paracétamol a bien été retrouvé, par contre il n'a pas été mis en évidence d'amointrissement de cet effet antalgique en présence d'ondansétron.

Décision

Le niveau de preuve d'une éventuelle interaction médicamenteuse reste ténu à ce stade, ou pour le moins contradictoire. L'effet, lorsqu'il existe, reste mineur, et le traitement de la douleur se fait en principe à la demande du patient. »

Avis défavorable en l'absence de nouvelles données.

Question posée	Faut-il retenir une interaction ente le paracétamol et les sétrons ?
Votes	10

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	Avis défavorable

Dossier (7)	
Nom du dossier < nom >	Dossier BACTRIM® (sulfaméthoxazole / triméthoprime)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Critères de passage	
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	
Schelleman H et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. Nature, 2010, 88: 214-22.	
Asplund K et al. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. Diabetologia 1983;24:412-17.	
Sjöberg S et al. Lack of pharmacokinetic interaction between glibenclamide and trimethoprim-sulfamethoxazole. Diabetic medicine. 1987;4:245-47.	
Johnson JF et al. Symptomatic hypoglycemia secondary to a glipizide-trimethoprim/sulfamethoxazol drug interaction. Annals of pharmacotherapy, 1990;24:250-1.	
Girardin E et al. Hypoglycémie induites par les sulfamides hypoglycémiant. Ann Med Interne 1992;143:11-17.	
Kradjan W et al. J Clin Pharmacol. Lack of interaction between glipizide and cotrimoxazole, 1994;34:997-1002.	
Présentation du dossier	
Dans le cadre d'une demande de variation nationale pour les spécialités Bactrim®, sulfaméthoxazole / triméthoprime, le laboratoire propose d'ajouter dans la rubrique « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions », une précaution d'emploi avec les sulfamides hypoglycémiant.	
Les données du laboratoire se limitent à 3 publications peu concluantes :	
- Komatsu K et al (2000, Drug Metab Dispos) proposent une « prédictibilité » de l'interaction entre le tolbutamide et différents sulfamides. Cette étude in vitro anticipe une augmentation de l'AUC du tolbutamide de 1,6 fois à 4,8 fois avec le sulfaméthizole et le sulphaphénazole, respectivement. L'amplitude attendue est moindre avec la sulfadiazine, le sulfasoxazole. Avec les autres sulfamides, sulfaméthoxazole, sulfadiméthoxine et sulfamonométhoxine, cette augmentation a été estimée < 1,5 fois.	
- Elliot D et al. (2007, BJCP) confirment in vitro l'implication majeure du CYP2C9 dans le métabolisme du gliclazide mais aussi l'impact de son polymorphisme et des interactions médicamenteuses dans la variabilité de l'activité de cette enzyme et, par conséquent, l'impact sur la tolérance de ce sulfamide hypoglycémiant.	
- Ho J et al. (2011, CMAJ) ont publié une revue générale sur la tolérance du cotrimoxazole. Sur le risque associé aux co-administrations, les auteurs reviennent sur les propriétés inhibitrices du CYP2C8 et du CYP2C9 du triméthoprime et du sulfaméthoxazole, respectivement, avec le risque ainsi d'augmenter l'exposition plasmatiques de médicaments substrats de ces enzymes comme le répaglinide et les sulfamides hypoglycémiant pour le CYP2C8 pour le CYP2C9, respectivement.	
Au vu de ces données très insuffisantes, une recherche complémentaire a été réalisée.	
- dans un premier temps, dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)	

- puis dans la littérature.

1 - Cas d'hypoglycémie enregistrés dans la BNPV

Cas cotrimoxazole / gliclazide

Sur les 52 cas extraits, 13 sont des hypoglycémies et se résument comme suit :

- 1 cas succinct pouvant évoquer une interaction :
- 7 cas peu convaincant (absence de réintroduction des hypoglycémiant après l'épisode dans 3 cas)
- 5 cas ininterprétables (narratif absent ou trop succinct)

Cas cotrimoxazole / glibenclamide

Sur les 30 cas extraits, 7 sont des hypoglycémies et se résument comme suit :

- 1 cas succinct pouvant évoquer une interaction
- 3 cas ininterprétables (narratif absent ou trop succinct)
- 3 cas peu convaincants en raison de l'existence d'une autre cause plus probable

Cas cotrimoxazole /glipizide

Aucun cas d'hypoglycémie sur les 3 cas extraits

Conclusion

Sur l'ensemble des observations analysées, seules 2 d'entre elles, succinctes, peuvent évoquer une interaction se traduisant par une hypoglycémie. Compte tenu de l'ancienneté d'utilisation de ces médicaments, ces observations à elles seules ne permettent pas de retenir cette interaction. Elles ont donc été confrontées aux données de la littérature.

2/ Bibliographie

◇ *Schelleman H et al.*

The objective of this study was to evaluate whether orally administered anti-infectives increase the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. We performed two case-control studies and two case-crossover studies using US Medicaid data. All the anti-infectives examined were associated with an elevated risk of severe hypoglycemia. Using cephalexin as the reference category, in glipizide users, statistically significant associations were found with co-trimoxazole (odds ratio (OR) = 3.14; 95% confidence interval (CI): 1.83–5.37); clarithromycin (OR = 2.90; 95% CI: 1.69–4.98); fluconazole (OR = 2.53; 95% CI: 1.23–5.23); and levofloxacin (OR = 2.09; 95% CI: 1.35–3.25). In glyburide users, with cephalexin as the reference, statistically significant associations were found with clarithromycin (OR = 5.02; 95% CI: 3.35–7.54); levofloxacin (OR = 2.83; 95% CI: 1.73–4.62); co-trimoxazole (OR = 2.68; 95% CI: 1.59–4.52); fluconazole (OR = 2.20; 95% CI: 1.04–4.68); and ciprofloxacin (OR = 2.08; 95% CI: 1.23–3.52). In conclusion, exposure to all studied anti-infective agents were associated with subsequent severe hypoglycemia. Using cephalexin as the reference, drug-drug interactions were evident with ciprofloxacin (in glyburide users only), clarithromycin, co-trimoxazole, fluconazole, and levofloxacin.

◇ *Asplund K et al.*

In the largest series of patients with glibenclamide associated hypoglycaemia reported so far, 51 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee and six additional cases are reviewed and related to sales and prescription data of glibenclamide. Median age of the patients with hypoglycaemia was 75 years and 21% were 85 years or above. For comparison, the median age of a random sample (1 in 288 of all patients prescribed glibenclamide) was 70 years and only 5% were 85 years or older. In eight out of 40 cases where duration of glibenclamide treatment was recorded, the hypoglycaemic event occurred during the first month of treatment. The median daily dose of glibenclamide prescribed was 10 mg both in the hypoglycaemic cases and in the prescription sample. Coma or disturbed consciousness was the most common clinical presentation in this series and the minimum blood glucose value was 1.3 mmol/l (median). Twenty-two patients responded immediately to treatment, 24 had protracted hypoglycaemia of 12-72h duration and 10 died. Fatal outcome was observed even with small doses of glibenclamide (2.5-5 mg/day). Previous strokes and cardiac disorders were isolated as two independent determinants of a serious course of the hypoglycaemia. Other contributing factors included impaired renal function, low food intake, diarrhoea, alcohol intake and interaction with other drugs. Thus, it is not uncommon for glibenclamide, like the first-generation sulphonylureas, to cause serious, protracted and even fatal hypoglycaemic events.

◇ *Sjöberg S et al.*

Eight patients aged 57-86 years with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) taking long-term glibenclamide treatment (5-15 mg/day) were given oral trimethoprim-sulphamethoxazole due to an acute bacterial infection. After 4-6 days of combined treatment, the total plasma glibenclamide concentrations were determined every second hour for 12 h, and the

area under the curve (AUC) was computed. A second plasma glibenclamide profile was obtained 2-4 weeks after withdrawal of trimethoprim-sulphamethoxazole. The levels of plasma glibenclamide did not differ between the two occasions, nor did the simultaneously determined levels of blood glucose and plasma insulin. It is concluded that there is no consistent pharmacokinetic interaction between glibenclamide and trimethoprim-sulphamethoxazole in NIDDM patients.

◇ *Johnson JF et al.*

Sulfonamides have been reported to augment the hypoglycemic effects of chlorpropamide, glyburide, and tolbutamide. This case report is the first to describe a possible interaction with glipizide. An 83-year-old man receiving glipizide 10mg bid developed symptomatic hypoglycemia within three days of adding trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) to his regimen. All other factors, including laboratory data, dietary intake, activity level, and concurrent use of other medications, were stable and noncontributory. This patient may have been at increased risk for this interaction secondary to his age and history of alcohol abuse. The mechanism of the interaction is probably inhibition of glipizide metabolism rather than protein-binding displacement. This case suggests that, when TMP/SMX is combined with glipizide, patients should be closely monitored, especially those at high risk for hypoglycemia.

◇ *Girardin E et al.*

Hypoglycémies induites par les sulfamides hypoglycémisants. Recensement par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance français de 1985 à 1990. Nous avons analysé les cas d'hypoglycémie induite par un sulfamide hypoglycémisant, informatisés par les 30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance, en France, de 1985 à 1990. Quarante-deux cas sont recensés : 46 avec le gliclazide, 40 avec le glibenclamide, 5 avec le glipizide, 1 avec le glibornuride et 6 avec les sulfamides de première génération. Les hypoglycémies notifiées sont souvent graves. Soixante et un p. 100 des patients sont des femmes. La moyenne d'âge est de 78,9 ans. Le nombre moyen de médicaments pris est de 3,4. Les facteurs de risque sont une réduction de l'apport alimentaire (4,2 p. 100), une insuffisance rénale (4,2 p. 100), une erreur de prescription (3,2 p. 100), un surdosage volontaire ou accidentel (5,2 p. 100), la prise d'alcool (1,1 p. 100), de possibles interactions médicamenteuses (50 p. 100), des facteurs non précisés (32,6 p. 100). Les interactions les plus fréquentes impliquent le miconazole (8 cas), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (9 cas), les fibrates (7 cas), le cotrimoxazole (5 cas), la metformine (4 cas), les anti-histaminiques (112 cas). Le mécanisme de ces interactions est discuté.

◇ *Kradjan W et al.*

To identify the effects of co-trimoxazole on the elimination and disposition kinetics of glipizide, eight healthy male volunteers were studied in an unblinded, randomized, cross-over trial with two phases (no treatment or co-trimoxazole 160/800 mg twice a day). During each phase, subjects were treated at home for 7 days with one of the treatment regimens, followed by a 24-hour hospitalization for a single-dose challenge with 10-mg oral glipizide and detailed blood studies. A 7-day washout period was interspersed between the phases. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were determined and compared using the Student's t-test for paired observations. Glipizide area under the curve (ALIC), clearance, and half-life for treatment and control phases were 5758 ± 1874 versus 5176 ± 1505 ig/L/hour ($P = .21$), 0.41 ± 0.15 versus 0.45 ± 0.14 mL/min/kg ($P = .27$), and 5.13 ± 2.10 versus 3.95 ± 1.37 hours ($P = .04$), respectively. Twenty-four-hour glucose AUCs for treatment and control phases were 112.24 ± 8.76 versus 114.86 ± 11.98 mmol/L/hour ($P = .55$), respectively. The only parameter reaching statistical significance was glipizide half-life, but the difference is of doubtful clinical significance because of difficulty in identifying a clear elimination phase in several subjects. It is concluded that co-trimoxazole administration did not significantly alter glipizide disposition and elimination kinetics in this study population.

3/ Avis du CRPV de Montpellier

Les études épidémiologiques montrent un risque majoré avec les SU lors de l'utilisation concomitante de co-trimazole avec le glipizide ou le glibenclamide (OR significatifs de 2.68 à 6.6) (1-3, 5). Les effets hypoglycémisants sont aussi augmentés par le triméthoprime dans l'étude de Schelleman. Des séries de cas mettent en évidence cette interaction (Girardin, Asplund, Johnson). De nombreux cas isolés sont aussi rapportés dans la littérature avec SMX/TR et soulignent souvent d'autres facteurs de risques surajoutés, fréquents chez les sujets diabétiques (âge, IR, ...). Si les possibilités d'implication de la compétition au niveau des protéines plasmatiques entre SU et SMX/TR demeurent toujours discutées, les interactions au niveau métabolique sont mieux documentées. L'implication dans le métabolisme des SU des CYP 2C9 est bien validée, selon les molécules une participation du CYP 3A4 et/ou du CYP 2C19 est variable. En ce qui concerne SMX et TR, ils sont métabolisés par les CYP 2C9 (SMX) et CYP 2C8 (TR). Il est important de noter que ces 2 composés se comportent comme des inhibiteurs des CYP 2C9 et CYP2C8, inhibant leur propre métabolisme et celui des molécules associées. Parmi les sulfonamides, le SMX inhibe *in vitro* le métabolisme du tolbutamide à des concentrations de l'ordre de 72 mg/l (Ki 283 µM) (14), ce qui permet d'envisager une inhibition *in vivo* car il est mesuré des concentrations de 40-60 mg/l pour une dose unique de 800 mg (RCP Bactrim®). L'inhibition du TR sur le métabolisme du répaglinide est quant à elle clairement démontrée (18-19). Si les augmentations d'AUC restent modestes (de +20% à environ 60%) selon les études, il existe des différences du

risque de cette interaction chez les patients ayant des capacités métaboliques faibles. Dans l'article de Kradjan *et al.*, une augmentation significative de la demi-vie du glipizide est observée (SMX 800 mg/TR 160 mg 2 fois par jour pendant 7 jours). Dans ce risque d'interaction, il est essentiel de prendre en compte l'effet SU-like du SMX, interaction pharmacodynamique, majorant l'augmentation de l'insulino-sécrétion qui, associée à d'autres facteurs de risque (âge, dénutrition, autres médicaments,..) rend l'association SU/SMX/TR pourvoyeuse d'hypoglycémies

Décision

Malgré le peu de cas pertinents permettant d'imputer la survenue de l'hypoglycémie à l'association du cotrimoxazole à un sulfamide antidiabétique, les résultats des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru d'hypoglycémie pouvant avoir des conséquences graves, notamment chez le sujet âgé, dénutri ou insuffisant rénal

Question posée	Le GTIAM est-il favorable ou pas à la retenue d'une interaction entre les sulfamides hypoglycémisants et le sulfaméthoxazole/ triméthoprime ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		10
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance MAJ prochain Thesaurus
	Libellé de l'interaction :	
	SULFAMETHOXAZOLE / TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS Rares survenues d'hypoglycémies, notamment chez le sujet âgé, dénutri ou insuffisant rénal. <u>Association à prendre en compte</u>	

Dossier (8)

Nom du dossier < nom >	Autres
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Critères de passage	
Besoin d'une connaissance 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

Antoniou T et al. Association between statin use and ischemic stroke or major haemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation. CMAJ 2016

1/Simvastatine / dabigatran

Deux études cas-témoins, sur une population de patients âgés de plus de 65 ans, ont recherché un lien, en rapport avec un mécanisme P-gp-dépendant, entre une majoration des effets indésirables du dabigatran (AVC ischémique ou saignements graves) et certaines statines. La lovastatine et la simvastatine ont été distinguées des autres statines, pour leur effet inhibiteur de la P-gp, d'après les auteurs. Un sur-risque a été retrouvé pour les saignements graves (AOR 1,46, 95% CI 1,17-1,82) mais pas pour les AVC ischémiques (AOR 1,33, 95% CI 0,88-2,01). Les pourcentages d'événements sont faibles, comparativement à l'effectif global de 45991 patients (397 AVC, 1117 saignements majeurs). L'AOR le plus élevé reste modeste. Mais surtout, le déséquilibre numérique en faveur de deux statines a priori non P-gp dépendantes (atorvastatine et rosuvastatine), mais au demeurant responsables à elles deux de plus de 80% des événements), ainsi que la faiblesse de

l'hypothèse métabolique sur la P-gp, rendent ces résultats discutables. L'Europe n'a d'ailleurs pas retenu d'interaction suite à cette publication.

2/ Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque / vérapamil ou diltiazem

Dans le même esprit que pour l'association antiarythmiques de classe I et bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque, la contre-indication avec le vérapamil ou le diltiazem doit être revue à la baisse. Cette contre-indication avait été motivée par les propriétés très bradycardisantes de ces deux antagonistes des canaux calciques, qui sont d'autant plus délétères chez un insuffisant cardiaque traité par bêta-bloquant. Car le vérapamil et le diltiazem ne sont pas utilisés uniquement comme antiarythmiques. Et les pharmaciens voient passer de multiples ordonnances où ils sont utilisés comme antihypertenseurs, avec des bêta-bloquants à faible dose donnés dans des indications autres que l'insuffisance cardiaque. La contre-indication actuelle empêche la délivrance. Il est proposé de revenir à l'association déconseillée antérieure.

Les autres sujets (eliglustat, sorbitol et dose seuil pour les interactions) seront discutés ultérieurement.