

Numero unique de document : GT222015013

Date document: 19/02/2015

Direction de l'Evaluation

Pôle : Clinique /AMM

Personne en charge : Stéphanie Hueber

## GT Interactions Médicamenteuses

### N° GT222015013

Séance du 12 janvier 2015 de 14h à 18h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr. Eric BRANGER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Danièle DEBRUYNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Anne DISSON-DAUTRICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Aurore GOURAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Philippe GRANATO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth MASSOU dit BOURDET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Elisabeth POLARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Bernard PRADINES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Martine TEBACHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Jean-Marie VAILLOUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Thierry VIAL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	Evaluateur/secrétaire/rédacteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Ordre du Jour		Pour adoption	<b>non</b>	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Vinblastine et clarithromycine		Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>
2.2	Aripiprazole et inhibiteurs du CYP3A4		Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>

2.3	Vaccins vivants atténués et cytotoxiques		Pour discussion		
2.4	Méthotrexate à fortes doses et Inhibiteurs de la pompe à protons		Pour discussion		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Dossier Tégretol® (carbamazépine)		Pour discussion	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## 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, le secrétaire de séance ouvre la séance. Il rappelle aux membres que la séance est enregistrée (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'intérêts majeurs (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertoriée par le gestionnaire de séance. Un membre présente un lien d'intérêt de type 1 qui ne l'empêche pas de participer aux débats sur le dossier concerné ainsi qu'au vote.

De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts 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'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

<b>2.1 Nom du dossier</b>	<b>Vinblastine et clarithromycine</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

<b>Critères de passage</b>	
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 :

Vidal 2014

Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec; 18(6) : 1304-7 (abstract).

Stockley's Drug Interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Karen Baxter – 8th edition. 2008 Pharmaceutical Press.

Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol*. 2014 Dec ; 54 (12) : 1407-20.

Zhou XJ, Zhou-Pan XR, Gauthier T, Placidi M, Maurel P, Rahmani R. Human liver microsomal cytochrome P450 3A isozymes mediated vindesine biotransformation. *Metabolic drug interactions. Biochem Pharmacol*. 1993 Feb 24;45(4) : 853-61.

Zhou-Pan XR, Séréé E, Zhou XJ, Placidi M, Maurel P, Barra Y, Rahmani R. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism : drug interactions. *Cancer Res*. 1993 Nov 1;53 (21) : 5121-6.

Kivistö KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Pharmacol*. 1995 Dec; 40(6): 523-30.

Tobe SW, Siu LL, Jamal SA, Skorecki KL, Murphy GF, Warner E. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995 ; 35(3) : 188-90 (abstract).

Torresin A, Cassola G, Penco G, Crisalli MP, Piersantelli N. Vinca Alkaloids and macrolides in human immunodeficiency virus-related malignancies : a safe association. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996; 39 (1-2): 176-7.

Yano R, Tani D, Watanabe K, Tsukamoto H, Igarashi T. Evaluation of potential interaction between vinorelbine and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2009 Mar ; 43(3) : 453-8.

Base Nationale de Pharmacovigilance

Drugdex® - Micromedex – Thomson Reuters

Vinblastine sulphate. Mayne Pharma plc. Summary of product characteristics, January 2003.

Vincristine sulfate. Mayne Pharma plc. UK Summary of product characteristics, April 2004

## Présentation de la problématique

### 1/ Rappel

Au GTIAM 22201402, l'association de la vincristine à la clarithromycine avait été discutée suite à une demande émanant du CRPV de Nice. Devant émettre une recommandation pour un prescripteur sur cette interaction, le CRPV de Nice s'est rendu compte de l'absence d'information dans les RCP des produits et dans le Thesaurus. Or, Drugdex mentionne le risque d'accumulation de vincristine par inhibition de son métabolisme par la clarithromycine.

L'interaction entre la vincristine et des inhibiteurs puissants du CYP3A4, et même des vinca-alcaloïdes d'une manière générale, a déjà fait l'objet d'évaluations antérieures par le GTIAM mais n'intègre pas la clarithromycine.

Au GTIAM 23, une association déconseillée a été retenue avec l'itraconazole (plusieurs publications montraient l'existence d'une IAM entre l'itraconazole et la vincristine).

Au GTIAM 81, l'interaction s'est étendue au posaconazole suite à la mise sur le marché du NOXAFIL®.

Au GTIAM 88, l'interaction est discutée avec les inhibiteurs de protéase mais avec un niveau moins fort (rapport Yéni 2008).

Sachant que la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4, le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre la vincristine (et par extrapolation, les vinca-alcaloïdes) et ces 3 macrolides ?

En cas d'avis favorable, quel niveau le GTIAM propose-t-il de retenir ?

**A l'issue de la séance, le GTIAM ne s'était pas prononcé soulevant la nécessité de réaliser des investigations supplémentaires.**

### 2/ Nouvelles analyses des données

De nouvelles recherches ont été effectuées par le CRPV de Dijon.

#### 2.1 Données pharmacologiques

##### Les vinca-alcaloïdes :

Le métabolisme des vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinflunine, vinorelbine) passe par l'isoenzyme CYP3A. Cette voie métabolique peut être altérée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou recevant des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes (1; 2).

Il est mentionné pour la vinflunine et la vinorelbine, la formation d'un seul métabolite actif, respectivement la 4-O-déacetyl-vinflunine et la 4-O-déacetyl-vinorelbine par une autre voie (1).

De nombreux médicaments substrats du CYP3A4 sont aussi substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) (3).

##### Les macrolides

La clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine sont considérées comme des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (1 ; 5 ; 6).

La clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine sont aussi des inhibiteurs de la P-gp (1; 4).

#### 2.2 Méthodologie

La recherche bibliographique a été effectuée au 15 janvier 2015 en utilisant systématiquement pour tous les couples macrolide/vinca-alcaloïde, les ouvrages et bases de données suivants : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), Stockley's Drug Interactions (8<sup>ème</sup> édition), Drugdex, PubMed et la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

## 2.3 Résultats

1 Pubmed : la revue de la littérature à partir de la base Pubmed a permis de retrouver :

- 2 publications d'étude pharmacocinétique de *Zhou et Zhou-Pan et al* en 1993 s'intéressant plus particulièrement au métabolisme hépatique de la vindésine et de la vinblastine. Ces études montrent qu'*in vitro*, l'érythromycine inhibe, via le cytochrome P450 3A, le métabolisme de la vinblastine et de la vindésine (5, 6).
  - 1 publication de *Kivistö et al* en 1995 indiquant que les enzymes de la sous famille des CYP3A sont impliquées dans le métabolisme de nombreux médicaments anticancéreux dont les vinca alcaloïdes (7).
  - 1 publication de *Tobe et al* en 1995 citée dans l'ouvrage *Stockley's Drug Interactions*. A la fin d'une étude de phase I, trois patients suivis pour un carcinome rénal traités par ciclosporine à la posologie quotidienne de 10 ou 13 mg/kg par jour et érythromycine à la posologie de 1 g par jour pendant 3 jours ont développé une toxicité sévère après avoir reçu de la vinblastine à la posologie de 7 à 10 mg/m<sup>2</sup> au 3<sup>ème</sup> jour. La ciclosporine était utilisée afin d'inverser la résistance aux traitements et l'érythromycine était administrée pour atteindre de plus forts taux de ciclosporine avec de plus faibles doses. Afin d'éviter une toxicité de la ciclosporine, un patient avait reçu de l'érythromycine sans ciclosporine mais il développa à nouveau une toxicité à la vinblastine (neutropénie sévère, constipation, myosite, myalgies sévères) typique de ce qui est observé à plus fortes doses de vinblastine. Pour les deux autres patients, une toxicité négligeable a seulement été observée chez un patient lorsqu'il lui a été administré ultérieurement de la vinblastine seule, et l'autre patient avait reçu de la ciclosporine et de la vinblastine à deux occasions précédemment sans problème. Les auteurs suggèrent que l'érythromycine devrait être évitée lors de perfusion de vinblastine (8).
  - 1 publication de *Torresin et al* en 1996 citée dans l'ouvrage *Stockley's Drug Interactions*. Les auteurs rapportent avoir utilisé de la clarithromycine en association avec des vinca alcaloïdes, à posologie standard, chez au moins 6 patients, sans élément en faveur d'une augmentation de toxicité (9).
  - 1 publication de *Yano et al* en 2009 qui rapporte une augmentation du risque de neutropénie sévère chez des patients en cours de chimiothérapie par la vinorelbine à qui de la clarithromycine est administrée en comparaison à des patients traités par la vinorelbine seule. Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez des patients traités par vinorelbine pour un cancer du poumon non à petites cellules entre le 30 mai 2003 et le 31 janvier 2008. L'interaction vinorelbine-clarithromycine a été définie comme étant une augmentation significative du risque de neutropénie sévère quand les deux médicaments étaient administrés de manière concomitante. Un total de 12 (63,2%) et 11 (27,5%) épisodes de neutropénie de grade 3/4 sont survenus parmi les patients qui avaient et n'avaient pas reçu de la clarithromycine, respectivement. L'incidence des neutropénies de grade 4 était plus élevée dans le groupe ayant reçu de la clarithromycine que parmi les patients n'ayant pas reçu de clarithromycine (31,6% vs 2,5% ; p : 0,0033). La dose de vinorelbine, l'administration concomitante de clarithromycine et le sexe féminin étaient corrélées de manière significative avec la survenue de la neutropénie sévère avec des odds ratios non ajustés de 0,07 (95% IC 0,01-0,59), 4,52 (95% IC 1,41-14,45) et 4,55 (95% IC 1,39-14,29), respectivement. Le mécanisme évoqué passerait par un effet de la clarithromycine sur le métabolisme de la vinorelbine via le CYP3A4 et/ou la P-gp. Les auteurs recommandent, si possible, d'éviter l'administration de la clarithromycine chez les patients devant être traités par la vinorelbine. Ils recommandent également de réaliser des études prospectives de pharmacocinétique afin de confirmer cette interaction (10).
- 2 **BNPV** : en interrogeant la BNPV, aucune observation d'interaction médicamenteuse n'a été retrouvée (11).
- 3 **Autres ouvrages et base de données de référence** : les résultats de la recherche bibliographique effectuée dans les autres ouvrages et bases de données (RCP, *Stockley's Drug Interactions*, Drugdex) n'ont pas permis de retrouver des cas publiés.

## Conclusion

Au vu de l'ensemble de ces données et bien qu'il existe très peu de cas cliniques rapportés dans la littérature, une interaction entre la vincristine (et par extrapolation les vinca-alcaloïdes) et ces 3 macrolides selon le libellé suivant est proposé :

Nature du risque : Majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique

Proposition de niveau de contrainte : Précaution d'emploi

Conduite à tenir : Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie de l'antimitotique

#### **Questions posées aux membres du GTIAM**

Sur la base de ces données et analyses, le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre la vincristine (et par extrapolation, les vinca-alcaloïdes) et la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine, des inhibiteurs puissants du CYP3A4?

#### **Avis GTIAM**

Un tour de table afin de recueillir l'avis de chaque membre a été effectué. Un membre évoque l'existence d'alternatives à ces macrolides et donc la possibilité de proposer un autre antibiotique dans la conduite à tenir. Un membre évoque l'existence d'alternatives à ces macrolides. Un autre membre s'interroge sur la puissance d'inhibition de ces substances. La réponse à cette question a été la suivante : l'azithromycine et la josamycine sont nettement moins inhibiteurs que l'érythromycine, la clarithromycine, et la télithromycine. Les deux dernières étant en tête du peloton.

Les avis sont favorables à la proposition d'une association faisant l'objet d'une précaution d'emploi. Toutefois, pour la conduite à tenir un membre propose d'ajouter la possibilité d'utiliser un autre antibiotique. Proposition à laquelle adhèrent les membres.

De plus, un membre a soulevé l'extrapolation de l'interaction avec l'itraconazole avec le kétoconazole, absente actuellement du Thesaurus. Le kétoconazole inhibe autant le CYP3A4 que l'itraconazole.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre la vincristine (et par extrapolation, les vinca-alcaloïdes) et la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine, des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		aucun
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	FAVORABLE.	
<i>Avis majoritaires</i>	Favorable pour retenir une interaction entre la vincristine, et par extrapolation avec les vinca-alcaloïdes, et les 3 macrolides érythromycine, clarithromycine et télithromycine. Le Libellé est le suivant: <b>CLARITHROMYCINE, ERYTHROMYCINE, TELITHROMYCINE + VINCA-ALCALOÏDES</b> Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique. <b><u>Précaution d'emploi</u></b> Surveillance clinique et biologique étroite. Eventuellement, utiliser un autre antibiotique.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable ou non à la retenue d'une interaction entre les vinca-alcaloïdes et le kétoconazole par extrapolation à partir des données sur	

	l'itraconazole ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global	8	
Nombre d'avis favorables	8	
Nombre d'avis défavorables	aucun	
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	FAVORABLE.	
Avis majoritaires	Favorable_pour l'ajout d'une interaction avec le kétoconazole est également adopté avec le même libellé que pour l'itraconazole. Le Libellé est le suivant:  <b>KETOCONAZOLE</b> <b>+ VINCA-ALCALOÏDES</b> Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par le kétoconazole. <b><u>Association DECONSEILLÉE</u></b>	
Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>2.2 Nom du dossier</b>	<b>Aripiprazole et inhibiteurs du CYP3A4</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	

<b>Critères de passage</b>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Aung GL, O'Brien JG, Tien PG, Kawamoto LS. Increased aripiprazole concentrations in an HIV-positive male concurrently taking duloxetine, darunavir, and ritonavir. <i>Ann Pharmacother</i> 2010 ;44(11):1850-1854.
Citrome L, Macher JP, Salazar DE, Mallikaarjun S, Boulton DW. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2007;27(3):279-83.
Kubo M, Koue T, Inaba A, Takeda H, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Influence of itraconazole coadministration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. <i>Drug Metab Pharmacokinet</i> 2005;20(1):55-64.
Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2007;100(1):4-22.
Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. <i>Curr Drug Metab</i> 2008; 9(5):410-8.
Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. <i>Ther Drug Monit</i> 2009;31(2):233-8.
Micromedex® Drugdex, Truven Health Analytics Inc.
Martindale via Micromedex
HIV-druginteractions.org, University of Liverpool.

## Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une DMI pour Sporanox® (itraconazole), le laboratoire a proposé l'ajout d'une mention en association faisant l'objet de précaution d'emploi avec l'aripiprazole. Cela, afin d'harmoniser son RCP avec le RCP d'Abilify qui expose ce risque.

Si le GTIAM s'est porté favorable pour l'harmonisation des RCPs, toutefois, la question a été soulevée de la pertinence clinique des interactions de l'aripiprazole avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 dont fait partie l'itraconazole, et par conséquent, de l'intégration d'un libellé sur ce risque dans le Thesaurus.

Ce dernier point a fait l'objet d'une analyse approfondie par le CRPV de Rennes dont les résultats sont exposés ci-dessous.

### 1 Données de la littérature

L'aripiprazole est métabolisé par les CYP 3A4 et 2D6, son métabolite principal, le déhydroaripiprazole étant lui-même actif et métabolisé à son tour par le 3A4. Le métabolisme de l'aripiprazole serait assuré à part égale par chacun des CYP (Kubo 2005). La demi-vie d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures et celle du déhydro-aripiprazole de 95 heures, pouvant être doublée chez des métaboliseurs lents (Martindale).

Les recommandations concernant les réductions de doses en cas d'association de l'aripiprazole avec des inhibiteurs du 3A4 reposent uniquement sur des arguments théoriques hormis pour le kétoconazole, la seule référence citée étant la monographie de l'Abilify®, relatant les résultats de l'influence d'un traitement par kétoconazole 200mg/jour pendant 14 jours sur la pharmacocinétique (PK) de l'aripiprazole et de son principal métabolite (Martindale, Drugdex, HIV-druginteractions.org). En effet, le RCP de l'Abilify® mentionne « *Dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'ASC et la Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6. L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec Abilify® n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'Abilify® doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'Abilify avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandées* ».

Une recherche bibliographique via *Pubmed* en croisant les termes aripiprazole et les principaux inhibiteurs du 3A4 (antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase et macrolides) n'a permis de retrouver qu'un seul cas clinique décrivant la survenue de symptômes neurologiques chez un patient traité par aripiprazole 50 mg/jour, duloxétine et inhibiteurs de protéase (Aung et al 2010). Un dosage sanguin de l'aripiprazole confirmait le surdosage (1100 ng/ml pour une norme entre 100 et 200 ng/ml). Les auteurs concluaient que l'interaction entre aripiprazole et inhibiteurs de protéase pouvait avoir des conséquences cliniques, et soulignaient le rôle aggravant de l'inhibition du 2D6 par la duloxétine dans la survenue du surdosage.

Kubo et al ont mené une étude de pharmacocinétique chez 24 volontaires sains japonais pour estimer l'influence de l'inhibition du CYP 3A4 sur la pharmacocinétique de l'aripiprazole, conduisant alors le CYP2D6 à devenir la voie métabolique principale. L'inhibition du 3A4 était obtenue par administration d'itraconazole 100 mg/jour pendant 21 jours (inhibition confirmée la valeur du ratio 6 $\beta$ -hydroxycortisol /cortisol urinaires) et une recherche du génotype des sujets vis-à-vis du 2D6 était réalisée. Les sujets recevaient une administration unique de 3 mg d'aripiprazole pendant deux périodes, la première sans itraconazole, la deuxième avec itraconazole.

L'impact de l'inhibition du 3A4 était plus marqué chez les métaboliseurs intermédiaires pour le 2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'AUC<sub>336h</sub> de l'aripiprazole et de son métabolite était augmentée d'environ 45% lors de l'administration d'itraconazole. Les auteurs concluaient qu'il était peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative.

Deux revues assez générales sur les interactions médicamenteuses impliquant les antipsychotiques atypiques n'apportent pas d'éléments permettant d'estimer l'impact clinique des inhibiteurs/inducteurs des CYP 3A4 et 2D6 sur la PK de l'aripiprazole (Spina and de Leon 2007 ; Urichuk et al 2008).

Les autres études retenues décrivent l'impact de médicaments inducteurs du 3A4 sur la PK de l'aripiprazole (comme la carbamazépine ou la rifampicine) (Citrome et al 2007 ; Waade et al 2009). L'impact d'une inhibition ou polymorphisme sur le 2D6 semble avoir plus d'impact sur la PK de l'aripiprazole qu'une inhibition sur le 3A4. Cette constatation semble confirmée par les quelques cas d'interactions retrouvés dans la BNPV.

### 2 Données de la BNPV

Différentes requêtes (à la date du 5/01/2015) :

- Aripiprazole AND %THROMYCINE% ou %thromycine% : 1 observation BX20110538 : SMN mais sans IAM entre aripiprazole et inhibiteur du 3A4
- Aripiprazole AND %CONAZOLE% en suspect ou en interaction : aucune observation
- 19 observations avec aripiprazole en interaction ; 7 observations d'interaction pharmacocinétique sur les CYP :
  - 5 concernent une IAM entre aripiprazole et un inhibiteur du 2D6 (3 fois Seroplex®).
  - 1 concerne une absence de réponse thérapeutique à l'aripiprazole par induction de son métabolisme par la rifampicine. A noter la co-administration de fluconazole (DJ20081168).
  - 1 concerne la survenue d'effets indésirables attribuables à l'aripiprazole qui était bien toléré avant l'adjonction d'un traitement par ritonavir (PB20100859).

### 3 Conclusion

Devant le faible nombre de cas rapportés, et dans la littérature, et dans la BNPV, deux hypothèses peuvent être formulées :

- L'association entre inhibiteurs du 3A4 et aripiprazole ne conduit pas à des interactions cliniquement significatives ; une information dans le Thesaurus ne se justifie pas.
- Les prescripteurs sont attentifs aux potentielles interactions et adaptent les doses d'aripiprazole selon les recommandations de la monographie quand l'antipsychotique est prescrit avec des inhibiteurs du 3A4 ; une information renforçant cette attention dans le Thesaurus pourrait se justifier.

A noter qu'il existe un peu plus d'arguments en faveur d'une répercussion clinique d'une induction du 3A4 ou d'une inhibition du 2D6 sur la PK de l'aripiprazole qu'il faudrait peut-être prendre en compte dans le Thesaurus.

#### Questions posées aux membres du GTIAM

A partir de ces données, le GTIAM est-il favorable à la retenue d'une interaction entre l'aripiprazole et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 en vue de son implémentation dans le Thesaurus?  
En cas d'avis favorable, quel niveau et quelle recommandation?

#### Avis GTIAM

**Un tour de table afin de recueillir l'avis de chaque membre a été effectué. Un membre évoque des données chez le rat, et un autre la marge thérapeutique large de l'aripiprazole.**

**Aux hypothèses émises par le rapporteur, les avis suivant ont été donnés :**

- *L'association entre inhibiteurs du CYP3A4 et aripiprazole ne conduit pas à des interactions cliniquement significatives ; une information dans le Thesaurus ne se justifie pas.*

Avis favorable des membres compte tenu de la marge thérapeutique large de ce produit et d'absence de données cliniques pertinentes.

- *Les prescripteurs sont attentifs aux potentielles interactions et adaptent les doses d'aripiprazole selon les recommandations de la monographie quand l'antipsychotique est prescrit avec des inhibiteurs du 3A4 ; une information renforçant cette attention dans le Thesaurus pourrait se justifier.*

Les membres ne soutiennent pas cette hypothèse.

- A noter qu'il existe un peu plus d'arguments en faveur d'une répercussion clinique d'une induction du 3A4 ou d'une inhibition du 2D6 sur la PK de l'aripiprazole qu'il faudrait peut-être prendre en compte dans le Thesaurus.

Les membres sont favorables à la poursuite des investigations sur l'association de l'aripiprazole avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou avec des inducteurs enzymatiques. Par conséquent, ces sujets feront l'objet d'une



discussion dans un prochain GTIAM.

<b>Question posée</b>	Le GTIAM est-il favorable pour retenir une interaction entre l'aripiprazole et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 en vue de son implémentation dans le Thesaurus?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		aucun
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	A statuer	
<i>Avis majoritaires</i>	<b>Défavorable pour retenir une interaction entre l'aripiprazole et les inhibiteurs du CYP3A4. Toutefois, il propose des recherches et analyses complémentaires sur l'association de l'aripiprazole avec des inhibiteurs du CYP2D6 et les inducteurs enzymatiques puissants.</b>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Les membres proposent des recherches et analyses complémentaires sur le retentissement clinique dû à l'association de l'aripiprazole avec des inhibiteurs du CYP2D6 et les inducteurs enzymatiques puissants.	

<b>2.3 Nom du dossier</b>	<b>Vaccins vivants atténués (VVA) et cytotoxiques</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

	<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 type="checkbox"/>

#### Références documentaires :

#### Présentation de la problématique

Suite à une procédure de PSUR Worksharing, ayant pour objectif d'harmoniser les RCP européens des spécialités contenant de la bendamustine, le RCP de ces spécialités indique en rubrique 4.3 "Contre-indication" et 4.5 " Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction », la mention suivante :

*"L'utilisation concomitante avec un vaccin anti-tumorale ou d'autres vaccins à virus vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés".*

Actuellement, l'association des vaccins vivants atténués avec les cytotoxiques est déconseillée (RCP de la plupart des cytotoxiques et Thesaurus ANSM). Or, le Comité des vaccinations du Haute Conseil de la Santé Publique recommande dans son rapport sur la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques (Rapport 2012) de ne pas administrer de VVA chez

des patients recevant ou ayant reçu un cytotoxique.

Extrait du rapport :

*"Les vaccins recommandés pour les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne sont les vaccins du calendrier vaccinal et les vaccins grippe, pneumocoque. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci..."*

Il est donc proposé d'aligner les mentions légales de ces produits aux recommandations du HCSP.

Toutefois, certains d'entre eux ont des indications hors oncologie, notamment l'hydroxycarbamide, le méthotrexate et la mitoxantrone.

#### ■ Avec l'hydroxycarbamide

Une AMM a été octroyée à l'hydroxycarbamide, en procédure centralisée, avec comme indication « *la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses chez le patient souffrant de drépanocytose symptomatique* ». Aucune contre-indication avec les vaccins vivants atténués n'est mentionnée et la rubrique 4.5 indique que : *"L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter la réaction indésirable au virus vaccinal car les mécanismes de défense normaux peuvent être supprimés par le traitement par hydroxycarbamide. Une vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par hydroxycarbamide peut entraîner des infections sévères. En général, la réponse vaccinale du patient en termes d'anticorps développés peut être diminuée. Le traitement par Siklos et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels"*.

Ce qui revient à une association déconseillée, voire une précaution d'emploi.

Les 3 experts contactés, membres du Comité de vaccination du HCSP, ont apportés des éléments de réponse quant à l'utilisation et la tolérance des vaccins vivants atténués, notamment le vaccin anti-marielle avec l'hydroxycarbamide dans cette population de patients. Ces données seront implémentées dans la prochaine version du rapport sur les vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques du Haut Conseil.

#### Questions posées aux membres du GTIAM

1/ Le GTIAM est-il favorable ou pas à contre-indiquer l'association des cytotoxiques avec les vaccins vivants atténués ?

2/ Compte tenu de l'utilisation de l'hydroxycarbamide dans une indication hors oncologie, et afin de s'aligner à la fois sur les pratiques cliniques et les mentions légales du produit concerné, êtes-vous favorables ou pas à une interaction de moindre niveau pour cette substance et dans cette indication ? A quel niveau ?

Ainsi, cette spécificité amène à envisager une interaction à double niveau.

#### Avis du GTIAM

Un tour de table afin de recueillir les avis de chaque membre a été effectué.

A la question posée, le GTIAM est favorable à contre-indiquer l'association des cytotoxiques avec les vaccins vivants atténués en prenant en compte, toutefois, la spécificité de l'hydroxycarbamide chez le patient drépanocytaire.

De plus, à la question :

*Compte tenu de l'utilisation de l'hydroxycarbamide dans une indication, hors oncologie, et afin de s'aligner à la fois sur les pratiques cliniques et les mentions légales du produit concerné, êtes-vous favorables ou pas à une interaction de moindre niveau pour cette substance dans cette indication ?*

Le GTIAM s'est positionné favorable pour déconseiller l'association de l'hydroxycarbamide dans son utilisation chez le patient drépanocytaire.

(voir la proposition de libellé, ci-dessous)

#### ■ Avec le méthotrexate, en dermatologie et rhumatologie, et la mitoxantrone en neurologie

Les RCP de ces produits, et dans leurs indications hors oncologie, mentionnent une contre-indication avec le vaccin de la fièvre jaune et une association déconseillée avec les autres vaccins vivants.

A préciser que le RCP européen de la spécialité IMETH (méthotrexate, UK pays de référence), contre-indique l'utilisation du méthotrexate avec les vaccins vivants atténués.

A ce stade, aucune recherche spécifique sur la tolérance de ces vaccins chez les patients traités de façon chronique par ces produits n'a été effectuée. Le méthotrexate et la mitoxantrone sont des cytotoxiques/immunosuppresseurs, malgré des posologies plus faibles qu'en oncologie, leur effet thérapeutique est mis à contribution sur du long terme ce qui n'est pas sans conséquence

sur leur profil de sécurité.

### Questions posées aux membres du GTIAM

Compte tenu de l'utilisation du méthotrexate et de la mitoxantrone dans une indication hors oncologie, le GTIAM est-il favorable ou pas à contre-indiquer les VVA ou à une interaction de moindre niveau?

### Avis du GTIAM

Un tour de table afin de recueillir les avis de chaque membre a été effectué. L'incertitude quant à la tolérance des vaccins vivants atténués chez des patients traités chroniquement par le méthotrexate ou la mitoxantrone hors oncologie, ne permet pas au groupe de se positionner favorablement pour une interaction de moindre niveau. Une contre-indication est retenue entre ces substances, indépendamment de leurs indications, et les VVA.

<b>Question posée</b>	A la question le GTIAM est-il favorable ou pas à contre-indiquer l'association des cytotoxiques avec les vaccins vivants atténués ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		aucun
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Favorable</p> <p>Par conséquent, l'interaction entre les vaccins vivants atténués et les cytotoxiques présente un double niveau avec une spécificité pour l'hydroxycarbamide.</p> <p>Le libellé proposé est le suivant :</p> <p><b>VACCINS VIVANTS ATTENUES (contre FIEVRE JAUNE, VARICELLE, ZONA, ROUGEOLE, OREILLONS, RUBEOLE, TUBERCULOSE, ROTAVIRUS, GRIPPE) + CYTOTOXIQUES</b></p> <p>Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.</p> <p><b><u>CONTRE-INDICATION</u> et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie</b></p> <p>A l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire (voir ci-après).</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Question posée</b>	Compte tenu de l'utilisation de l'hydroxycarbamide dans une indication, hors oncologie, et afin de s'aligner à la fois sur les pratiques cliniques et les mentions légales du produit concerné, le GTIAM est-il favorable ou pas à une interaction de moindre niveau pour cette substance dans cette indication ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		aucun
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		

	Favorable
<i>Avis majoritaires</i>	Favorable pour <u>déconseiller</u> l'association de l'hydroxycarbamide dans son utilisation chez le patient drépanocytaire. <b>VACCINS VIVANTS ATTENUÉS (contre FIEVRE JAUNE, VARICELLE, ZONA, ROUGEOLE, OREILLONS, RUBEOLE, TUBERCULOSE, ROTAVIRUS, GRIPPE)</b> <b>+ HYDROXYCARBAMIDE</b> Dans son indication chez le patient drépanocytaire, risque théorique de maladie vaccinale généralisée.  <b><u>Association DECONSEILLÉE</u></b> L'association ne devra être envisagée que si les bénéfices sont estimés comme étant supérieurs à ce risque. S'il est décidé d'interrompre le traitement par hydroxycarbamide pour effectuer la vaccination, un délai de 3 mois après l'arrêt est recommandé.
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <span style="float: right;"><b>Échéance</b></span>
<b>2.4 Nom du dossier</b>	<b>Méthotrexate à fortes doses et inhibiteurs de la pompe à protons</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Critères de passage</b>	
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 :

1. Reid, T., Yuen, A., Catolico, M. & Carlson, R. W. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **33**, 82–84 (1993).
2. Bauters, T. G. M., Verlooy, J., Robays, H. & Laureys, G. Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report. *Pharm. World Sci. PWS* **30**, 316–318 (2008).
3. Tröger, U., Stötzel, B., Martens-Lobenhoffer, J., Gollnick, H. & Meyer, F. P. Drug points: Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ* **324**, 1497 (2002).
4. Beorlegui, B. *et al.* Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann. Pharmacother.* **34**, 1024–1027 (2000).
5. Joerger, M. *et al.* Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **62**, 71–80 (2006).
6. Suzuki, K. *et al.* Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 44–49 (2009).
7. Breedveld, P. *et al.* Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res.* **64**, 5804–5811 (2004).
8. McBride, A., Antonia, S. J., Haura, E. B. & Goetz, D. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature. *J. Pharm. Pract.* **25**, 477–485 (2012).
9. Santucci, R. *et al.* Severe Intoxication with Methotrexate Possibly Associated with Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors. *Anticancer Res.* **30**, 963–965 (2010).
10. Bezabeh, S., Mackey, A. C., Kluetz, P., Jappard, D. & Korvick, J. Accumulating Evidence for a Drug–Drug Interaction Between Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. *The Oncologist* **17**, 550–554 (2012).
11. Whelan, J., Hoare, D. & Leonard, P. Omeprazole does not alter plasma methotrexate clearance. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **44**, 88–89 (1999).
12. Santucci, R., Levêque, D., Lescoute, A., Kemmel, V. & Herbrecht, R. Delayed Elimination of Methotrexate Associated with Co-Administration of Proton Pump Inhibitors. *Anticancer Res.* **30**, 3807–3810 (2010).

13. Reeves, D. J., Moore, E. S., Bascom, D. & Rensing, B. Retrospective evaluation of methotrexate elimination when co-administered with proton pump inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **78**, 565–571 (2014).
14. Chan, A. J. & Rajakumar, I. High-dose methotrexate in adult oncology patients: a case-control study assessing the risk association between drug interactions and methotrexate toxicity. *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.* **20**, 93–99 (2014).
15. Ferrari, S. *et al.* Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *J. Transl. Med.* **11**, 268 (2013).
16. Chioukh, R. *et al.* Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **42**, 2041–2048 (2014)

## Présentation de la problématique

1/ Point de 2009

### 1.1 Données bibliographie

Le premier cas clinique publié suggérant une interaction entre le MTX haut dosage et l'oméprazole date de 1993<sup>1</sup>. Il s'agissait d'un patient traité par MTX 12g/m<sup>2</sup> pour un ostéosarcome chez qui il avait été observé un retard d'élimination du MTX lors du premier cycle de chimiothérapie alors qu'il était traité de manière concomitante par oméprazole. Lors des 3 cycles suivants, après l'arrêt de l'IPP, la cinétique d'élimination du MTX était redevenue normale. Quelques autres cas cliniques, impliquant principalement le MTX haut dosage ont été publiés étayant l'hypothèse de cette interaction<sup>2-4</sup>. Plus récemment, 2 études<sup>5,6</sup> portant sur 76 et 74 patients traités par MTX haut dosage (soit respectivement 304 et 171 cycles de chimiothérapie) retrouvent des concentrations plasmatiques de MTX significativement plus élevées chez les patients co-traités par un IPP. Dans la première étude, l'effet des IPP sur la cinétique du MTX est supérieur à celui observé avec les AINS (diminution de la clairance du MTX de 27% vs 16%).

Le méthotrexate et de son métabolite le 7-hydroxyméthotrexate sont en parti éliminés via un transporteur membranaire : BCRP1. En 2004, une étude montrait que *in vitro* et chez la souris, les dérivés benzimidazoles interfèrent avec ce transporteur, modifiant ainsi la cinétique d'élimination du MTX<sup>7</sup>. Chez l'homme, d'autres mécanismes ont également été évoqué pour expliquer cette interaction. On peut citer parmi les hypothèses les plus fréquemment proposées, l'inhibition rénale de l'élimination du MTX via le blocage de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase par les IPP, mais aussi la surexpression du transporteur MRP3 au niveau hépatique induite par les IPP avec pour conséquence l'augmentation de l'élimination du MTX dans la circulation sanguine plutôt que dans la bile. Enfin, l'activité des IPP sur le transporteur HOAT4 impliqué dans les interactions MTX/AINS, probénécid et pénicilline n'a pas encore été étudiée.

Pour rappel, les chimiothérapies par MTX haut dosage sont associées à une néphrotoxicité dans 1.8% des cas et sont fatales chez 0.1% des patients malgré l'application de mesures de prévention (hyperhydratation, alcalinisation des urines, suivi biologique du taux de MTX, traitement par folinate de calcium)

### 1.2 Données de la BNPV

Sur les 58 cas issus de la requête (%prazole% suspect ou interaction et methotrexate suspect ou interaction), seuls 4 cas sont compatibles avec une interaction IPP/MTX. En effet, dans de nombreux cas, il s'agit d'une prise de MTX dans le cadre de maladie inflammatoire et à faible dose et constamment associé à un AINS rendant l'évaluation de l'imputabilité de l'IPP délicate.

Cas pouvant évoquer une interaction médicamenteuse

- 1 cas agranulocytose T020070210 (MTX vo 7.5mg/semaine et Inexium)
- 1 cas défaillance rénale TS0500084 (MTX IV 6g, Mopral)
- 1 cas ulcération buccale et œsophagienne PV0600336 (MTX vo 7.5mg/semaine, Inexium 40mg/j Biprofénid 300mg/j). Interaction évoquée dans le commentaire.
- 1 cas défaillance rénale LY20090011 (MTX IV 5g, Inipomp 20mg/j)

### 1.3 Conclusion

Compte tenu de la gravité des EI potentiels et de la possibilité d'alternative thérapeutique avec les antiH2 ou d'interruption transitoire de l'anti acide, il nous semble légitime de signaler cette interaction.

Libellé retenu :

Methotrexate + Inhibiteur de la pompe à proton :

« Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination »

Association déconseillé avec le MTX aux doses > 20mg/j

Association à prendre en compte aux doses inférieures.

2/ Mise à jour 2015

### 2.1 Bibliographie

La revue de la littérature retrouve 8 nouvelles publications sur le sujet.

### 2.1.1 Cas cliniques ou série de cas

- Mc Bride *et al*, publie 1 nouveau cas clinique décrivant la survenue d'un retard d'élimination du MTX associée à une toxicité rénale et neurologique, lors d'une seconde cure (12g/m<sup>2</sup>) réalisée pour un ostéosarcome. La prise en charge a associé hémodialyse et carboxypeptidase G2. L'élimination du MTX lors de la première cure avait été satisfaisante, le patient était alors co-traité par ranitidine. Dans l'intercure, la ranitidine avait été remplacé par un IPP (oméprazole puis lansoprazole), poursuivi au moment de la seconde cure, il recevait par ailleurs dexaméthasone, hydromorphone et prochlorpérazine. Les auteurs attribuent la modification de la cinétique du MTX à une interaction avec l'IPP<sup>8</sup>

- Santucci, R. *et al* publie en 2010 une série de 6 cas français, non détaillés ici car les auteurs ont également publié une étude comparative rétrospective sur le sujet, dans laquelle toute ou partie de ces cas sont repris (dates d'inclusion se chevauchant)<sup>9</sup>.

- En 2012, Bezabeh *et al*. proposent une revue de la littérature ainsi qu'une extraction de la base de données de PV américaine, des cas de possible interaction IPP/MTX, depuis leur commercialisation et jusqu'au 31/07/2011. Cette requête retrouve 7 cas avec l'oméprazole, 5 cas avec l'esoméprazole et 2 cas avec le pantoprazole. Le MTX était utilisé dans une indication oncologique dans 11 cas, dans 2 cas une normalisation de la clairance du MTX lors des cures réalisées sans IPP est signalée (dosages sanguins de MTX indisponible dans les autres cas)<sup>10</sup>.

Pour être exhaustif, il faut signaler un cas plus ancien (1999), non cité dans le premier rapport, qui relate 2 épisodes successifs de retard d'élimination du MTX lors des premières et secondes cures (12g/m<sup>2</sup>) du traitement d'un ostéosarcome. Lors de la première cure, le patient était traité par IPP (oméprazole), arrêté lors de la seconde. Les auteurs concluent en l'absence d'effet de l'oméprazole sur la cinétique d'élimination du MTX<sup>11</sup>.

### 2.1.2 Etudes épidémiologiques

- En 2010, la même année que la publication de leur série de 6 cas, l'équipe française de **Santucci *et al***. publie une étude rétrospective (2005-2008) ayant inclus 79 patients (197 cycles de MTXHD)<sup>12</sup>. Après exclusion des cycles où une erreur dans le protocole d'hydratation/alcalinisation ou une possible interaction médicamenteuse impliquant le MTX était identifié, un retard d'élimination était retrouvé lors de 32 cycles (16%). Globalement, une prescription d'IPP (oméprazole, esoméprazole, pantoprazole, lansoprazole), était retrouvée lors 41 cycles (20%). L'association IPP/MTX était présente dans 53.1% des cycles avec retard d'élimination vs 15% des cycles sans retard, soit OR 6.66 [3.13-14.17]. Les deux groupes sont comparables sur le plan de l'âge, du sexe et de la dose de MTX administrée, mais on ne dispose pas de l'information sur la fonction rénale initiale des patients. Par ailleurs, les statistiques utilisées ne sont pas adaptées puisqu'elles ne tiennent pas compte de la répétition des mesures chez un même patient.

- En 2014, Reeves *et al* proposent une étude de méthodologie assez similaire à la précédente (étude rétrospective incluant 56 patients soit 201 cycles de chimiothérapie par MTXHD)<sup>13</sup>. Selon le temps post perfusion pris en compte, un retard d'élimination du MTX est retrouvé dans 20 à 30% des cycles, la définition du retard d'élimination est cependant un peu plus large que dans l'étude précédente. Une co-prescription d'IPP (pas d'information sur le ou les IPP concernés) est présente lors de 47,3% des cycles. Les cycles où l'utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant modifier l'élimination du MTX est identifiée sont inclus dans l'étude. Cette variable est prise en compte dans l'analyse, de même que l'âge, le poids, la taille, le sexe, la fonction rénale initiale des patients et la dose de MTX reçue. Surtout, la statistique utilisée tient compte des mesures répétées. Dans cette étude, la prise d'IPP ne constitue pas un facteur de risque de retard d'élimination du MTX. La clairance rénale de la créatinine en début de cycle est le seul facteur prédictif qui ressorte de l'analyse.

- la même année est publiée une étude canadienne<sup>14</sup> portant sur 73 patients recevant leur premier cycle de chimiothérapie par MTXHD (>1g/m<sup>2</sup>). Un retard d'élimination du MTX définie uniquement sur un taux à 72h > 0.1µmol/L était retrouvé chez 23 patients (31.5%). Globalement, l'utilisation d'un IPP (DCI inconnues) était signalée chez 41% des patients. Dans cette étude, la co-prescription d'un IPP n'était pas associée à un retard d'élimination (OR 1.5 [0.55-4.06]).

On peut également évoquer une étude rétrospective lyonnaise non encore publiée, portant sur plus de 6 ans de recueil et incluant 179 patients traités par MTXHD (412 cycles). Globalement, une co-prescription d'IPP était retrouvée dans 30% des cycles, de ranitidine dans 46% et aucun antiacide dans les autres cycles. Un retard d'élimination du MTX était retrouvé dans 20.9% des cycles avec une majorité (73%) ayant un taux plus élevé qu'attendu uniquement à 72h. La prise d'un IPP était signalée lors de 30.9% des cycles sans retard d'élimination vs 30.2% des cycles avec retard. A ce stade, l'analyse n'a pas pris en compte la notion de données répétées, mais le seul paramètre statistiquement significatif entre les deux groupes est la clairance rénale avec une plus grande proportion de patients ayant initialement une clairance altérée dans le groupe ayant présenté un retard d'élimination.

Finalement, une étude de 2013<sup>15</sup>, discute de l'intérêt de l'utilisation des IPP (en l'occurrence esoméprazole) comme molécule chimiosensibilisante dans l'ostéosarcome. L'étude clinique inclus 98 patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante par MTX 12g/m<sup>2</sup> et traités par 60mg/j d'esoméprazole dans les 2 jours précédents la cure. La comparaison est faite avec un cohorte historique traitée par le même protocole. Bien que cette étude ne porte pas spécifiquement sur l'analyse de l'interaction IPP/MTX, les auteurs signalent un taux de retard d'élimination du MTX de 3% (ce qui paraît peu au regard des taux rapportés dans les autres études citées plus haut), sans information sur la définition utilisée et mentionnent simplement que le profil global de tolérance n'était pas différent de celui de la

cohorte historique.

### 2.2 Etude du mécanisme de l'interaction.

Tout récemment, Chioukh *et al* proposent une nouvelle étude portant sur les mécanismes possibles de cette interaction a analysé *in vitro*, le potentiel inhibiteur de 3 IPP (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) sur les transporteurs hOAT1 et hOAT3<sup>16</sup>. Ces deux isoformes de ce transporteur prédominant au niveau des tubules rénaux et sont impliqués dans la sécrétion tubulaire active du MTX. Les auteurs montrent que les 3 IPP testés inhibent *in vitro* le transport du MTX par hOAT3 avec une IC 50 comprise entre 4 et 7µM, ce qui semble compatible avec des taux sériques habituels. La pertinence clinique de ces données *in vitro* restent toutefois difficilement évaluable.

### 2.3 Conclusion

A ce stade, les données cliniques sont controversées et les données pharmacologiques ne permettent pas de conclure formellement, le métabolisme du MTX étant complexe, impliquant à l'évidence plusieurs transporteurs et la part de chacun dans l'élimination *in vivo* lors des cures de MTXHD restant à déterminer.

Le rapporteur propose donc un statu-quo sur le niveau d'interaction retenu auparavant avec un suivi bibliographique du sujet.

### **Questions posées aux membres du GTIAM**

A partir de ces données, le GTIAM est-il favorable ou pas à lever le niveau de l'interaction, qui est actuellement déconseillée, et donc de contre-indiquer l'association du méthotrexate à fortes doses avec les inhibiteurs de la pompe à protons ?

### **Avis GTIAM**

**Un tour de table afin de recueillir l'avis de chaque membre a été effectué. A l'unanimité, les membres suivent l'avis du rapporteur qui est donc défavorable à lever le niveau de l'interaction actuellement déconseillée.**

Question posée	Le GTIAM est-il favorable ou pas à contre-indiquer le méthotrexate forte dose avec les inhibiteurs de la pompe à protons ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		Aucun
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Défavorable	
<i>Avis majoritaires</i>	<b>Défavorable à contre-indiquer l'association du méthotrexate à fortes doses avec les inhibiteurs de la pompe à protons. L'association déconseillée est donc maintenue.</b>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>