

# Interactions médicamenteuses

A propos de quelques nouvelles  
associations délétères



Thierry Vial  
Centre de Pharmacovigilance  
Lyon

**Journée Acophra  
1<sup>er</sup> octobre 2009**

# Les interactions: un enjeu de santé publique

## Données épidémiologiques

---

- Étude EMIR: incidence des hospitalisations dues à un EI  
3,6% [IC95% : 2,77-4,43]
  - 48,5% des EI étaient évitables ou potentiellement évitables
  - 30% des cas étaient dus à une possible interaction

## Interactions recensées par la notification

---

- Interaction retenue dans 3% des cas notifiés
  - Critère de gravité plus fréquent (71% vs. 56%)
  - Patients plus âgés (70,5 ans vs. 54 ans)

- Gravité potentielle
- Évitable évidente

# Interactions des AVK

---

- ⇒ 1 à 5 cas de saignements majeurs pour 100 PA
- ⇒ Hémorragie sous AVK: 15 000 hospitalisations/an
- ⇒ L'introduction récente d'un nouveau médicament
  - est un facteur de risque indépendant d'augmentation de l'INR
  - multiplie par 2,3 ce risque
  - explique environ 10% des causes d'augmentation de l'INR

# Médicaments fréquemment associés à une interaction avec les AVK (INR > 4,5)

Etude cas témoins dans 2 services de gériatrie d'Ile de France

159 patients recrutés

Analyse des facteurs médicamenteux de déséquilibre de l'INR

2 fois plus de nouvelles prescriptions dans le groupe INR > 4,5

| Variable                 | Cas N = 53 (%) | Témoins N = 106 (%) | p       |
|--------------------------|----------------|---------------------|---------|
| <b>Médicament récent</b> |                |                     |         |
| Amiodarone               | 5 (9,4)        | 0                   | 0,001   |
| Paracétamol              | 10 (18,9)      | 1 (0,9)             | < 0,001 |
| Tramadol                 | 3 (5,7)        | 0                   | 0,04    |
| Fluoroquinolone          | 6 (11,3)       | 1 (1,9)             | 0,01    |
| Lactulose                | 6 (11,3)       | 0                   | 0,001   |

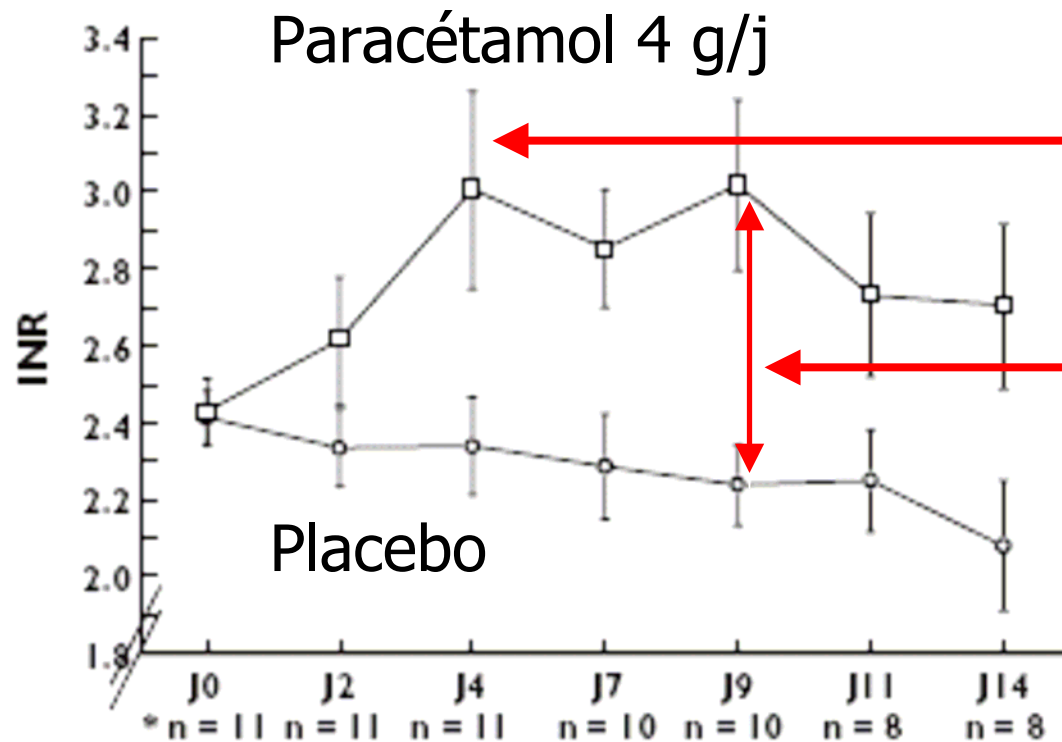
# Paracétamol et AVK

---

- Des années d'hésitation ....
  - Des cas isolés critiquables
  - Plusieurs études épidémiologiques biaisés
- Une étude cas témoin convaincante (1998)
  - Paracétamol, facteur de risque indépendant d'un INR > 6
  - Effet dose dépendant avec un risque x 10 si dose > 9 g/sem
- 3 études cliniques déterminantes

# Interaction paracétamol – AVK

## Effet d'un traitement de 14 jours (4g/j)



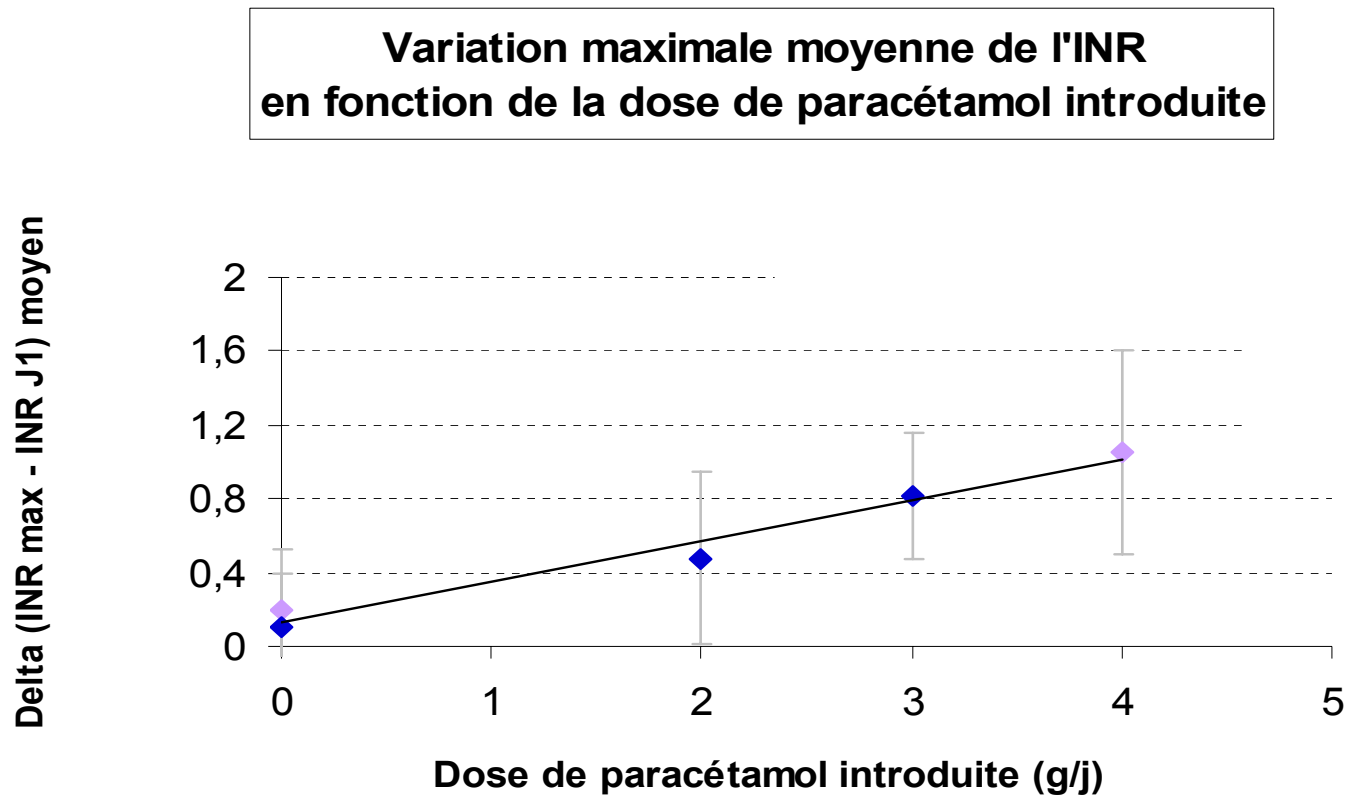
Augmentation de l'INR  
dès le 4ème jour

Augmentation moyenne  
de 0,8 point d'INR  
si 4 g/j

3 patients sortis  
d'étude car INR > 3,5

# Interaction paracétamol – AVK

## Influence de la dose



Aubourg R. (données préliminaires)

# Paracétamol et AVK

---

## Risque à prendre en compte si

- 4 g/j pendant plus de 4 j
- Plus de 2 g/j si traitement prolongé
- Contexte infectieux / inflammatoire
- Suspicion de carence en glutathion
  - Age avancé
  - Dénutrition
  - Éthylisme chronique

# Les statines

Une classe thérapeutique à haut  
risque en cas de surdosage

# Caractéristiques des statines

---

- Particularités métaboliques
  - Simvastatine et atorvastatine
    - Sensibles aux effets des inhibiteurs du Cyp 3A4
    - Effet inhibiteur plus marqué sur simvastatine
  - Fluvastatine et rosuvastatine
    - Voie métabolique moins sensible aux interactions (Cyp 2C9)
  - Pravastatine
    - Très faible métabolisme hépatique, forte élimination rénale
- Conséquences pour simvastatine/atorvastatine
  - Risque de surdosage si présence d'un inhibiteur du 3A4
  - Majoration du risque d'effet indésirable musculaire

# Principales interactions des statines

|                 | <b>Atorva</b>         | <b>Simva</b>          | <b>Fluva</b>         | <b>Rosuva</b>        | <b>Prava</b>         |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Clarithromycine | X 5 (PE)              | X10 (CI)              |                      |                      | X 2 (PE)             |
| Erythromycine   | X 1,5 (PE)            | x 6 (CI)              | RAS                  | RAS                  | X 2 (PE)             |
| Télithromycine  | ? (CI) <sup>(1)</sup> | X 9 (CI)              |                      |                      | RAS                  |
| Vérapamil       | ? (PE) <sup>(1)</sup> | X 5 (PE)              | RAS                  | ?                    | RAS                  |
| Itraconazole    | X 3 (CI)              | X 20 (CI)             | RAS                  | 1,4                  | RAS                  |
| Kétoconazole    | ? (CI) <sup>(1)</sup> | ? (CI) <sup>(2)</sup> |                      | RAS                  |                      |
| Ciclosporine    | X 7 (PE)              | X 6 (PE)              | RAS                  | 7 (CI)               | X 5                  |
| Amiodarone      | RAS                   | X 2 (PE)              | ?                    | ?                    | RAS                  |
| Pamplemousse    | X 2,5 (PE)            | X 16 (ASDEC)          | RAS                  | ?                    | RAS                  |
| Acide fusidique | ASDEC <sup>(2)</sup>  | ASDEC <sup>(2)</sup>  | ASDEC <sup>(2)</sup> | ASDEC <sup>(2)</sup> | ASDEC <sup>(2)</sup> |

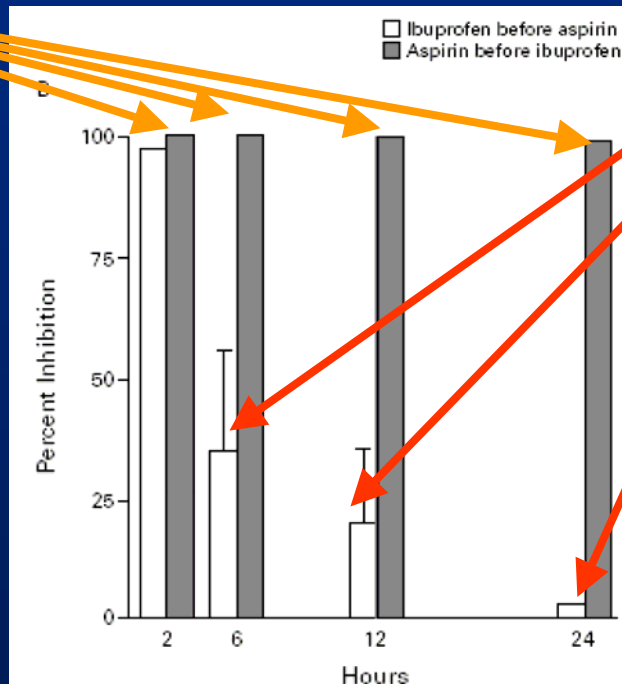
(1) Extrapolation

(2) Cas cliniques isolés

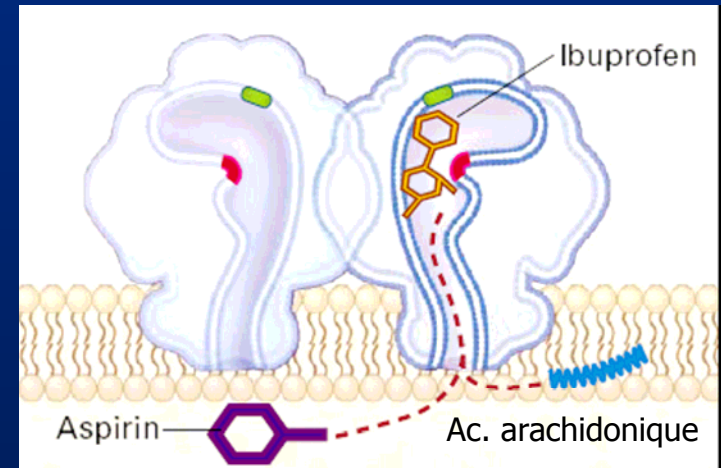
# Effet de l'ibuprofène sur les effets antiagrégants de l'aspirine ?

Aspirine 2 h avant ibuprofène

Ibuprofène 2 h avant aspirine



Étude ex vivo de l'agrégation plaquettaire

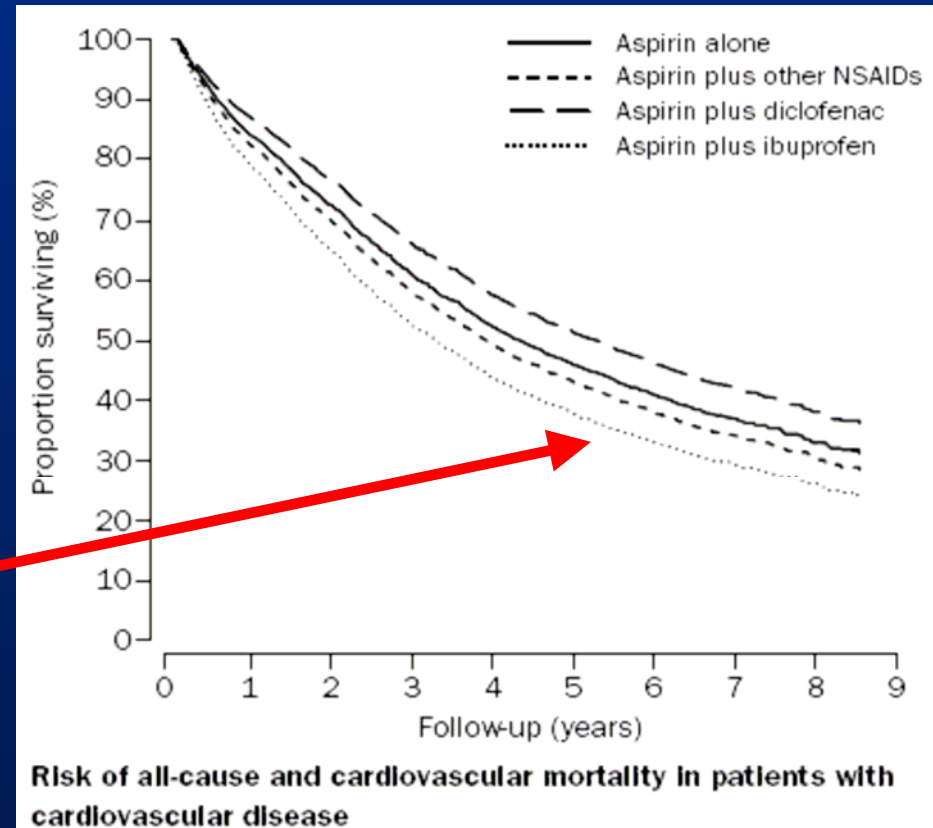


Compétition sur la cyclo-oxygénase plaquettaire, (site de formation du thromboxane)

# Interaction aspirine – ibuprofène

## Réduction de la cardioprotection ?

- 7107 patients admis pour un premier épisode d'accident vasculaire ischémique
- Traités par aspirine faible dose
- Suivi à 8 ans
- AAS + ibuprofène vs. AAS seul
  - Mortalité globale:  
HR: 1,93 (IC95% 1,30–2,87)
  - Mortalité CV  
HR: 1,73 (IC95%: 1,05–2,84)



# Interaction aspirine – ibuprofène

## Quelles recommandations ?

---

- Des études encore contradictoires
- Pas de conséquence si prises ponctuelles
- Si nécessité de prises régulières d'un AINS
  - Prendre l'aspirine 30 minutes avant l'ibuprofène et 8h après la dernière prise d'ibuprofène
  - Ou préférer un autre antalgique, d'autant plus si le patient est à haut risque cardiovasculaire

# L'inhibition enzymatique

Une cause inhabituelle  
d'inefficacité

# Tamoxifène et antidépresseurs

---

- Antiestrogène indiqué dans le cancer du sein
  - Prévention des récives
  - Formes évoluées
- Antidépresseur prescrit chez 1/3 des patientes
  - 10-25% de dépression majeure dans cette population
  - Amélioration des bouffées de chaleur dues au tamoxifène

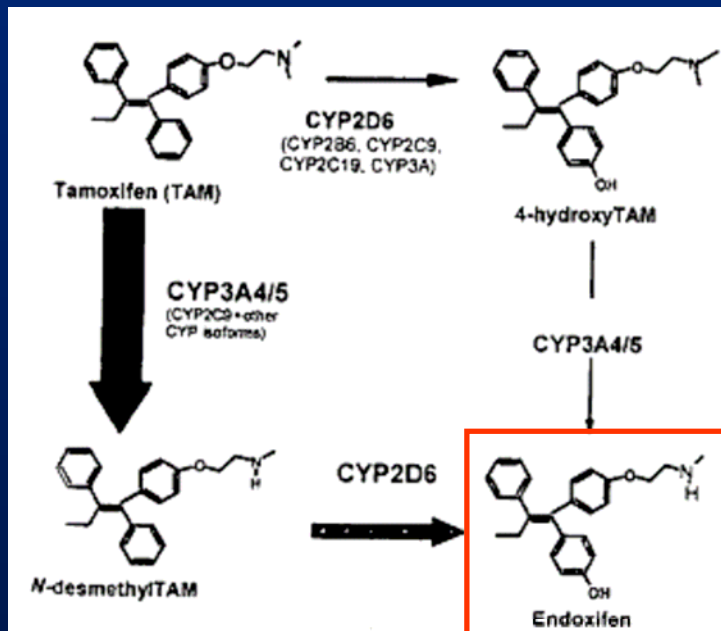
# Tamoxifène et inhibiteurs du 2D6

Tamoxifène  Endoxifène  
Cyp 2D6

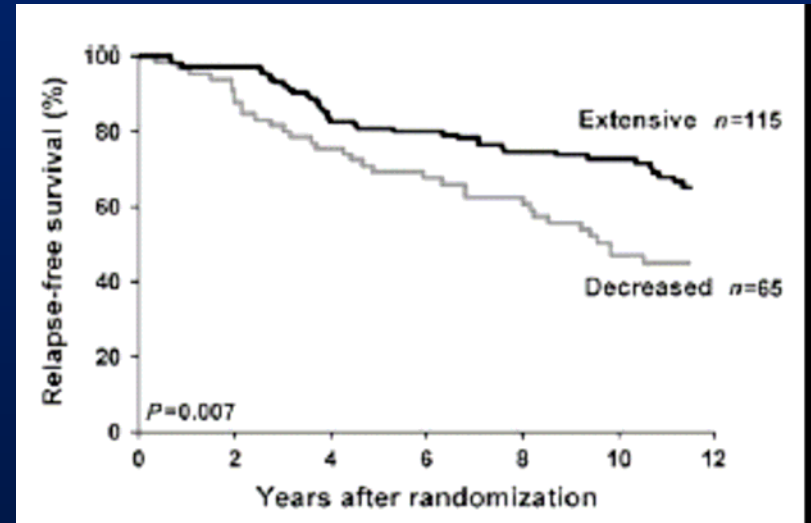
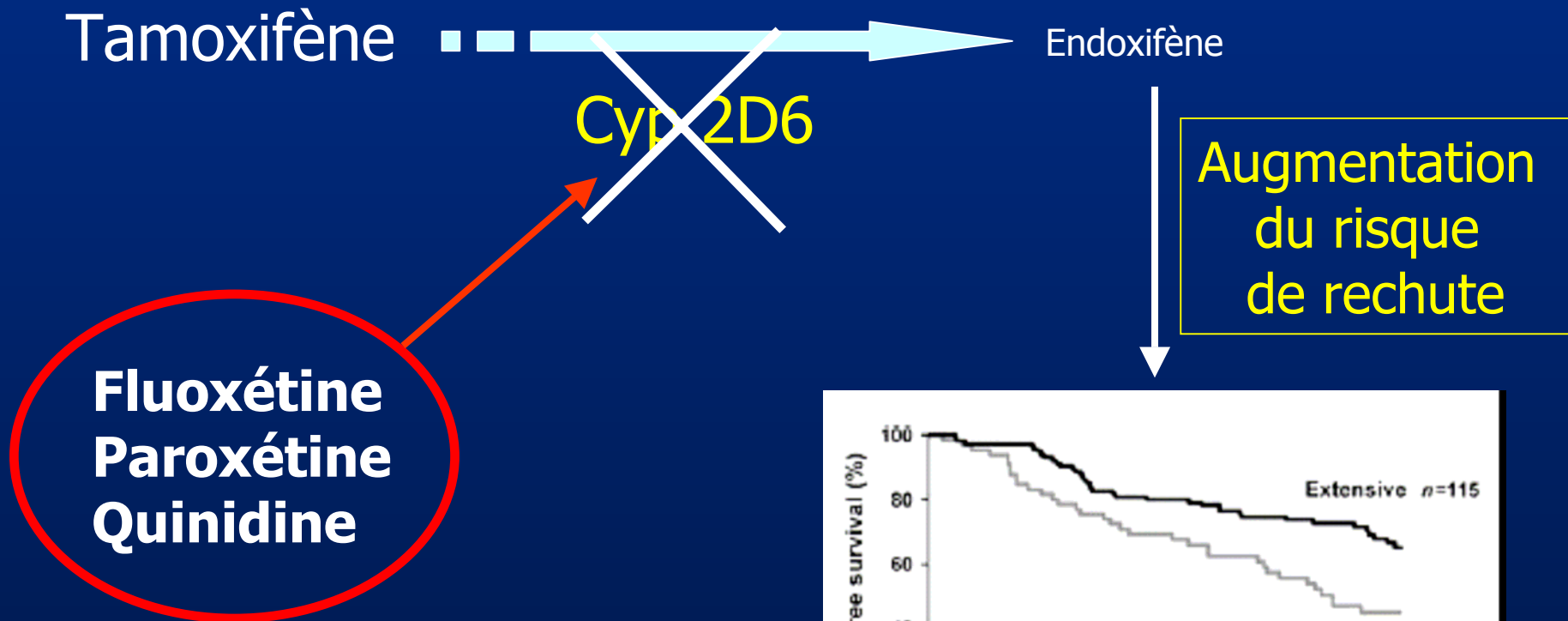


Activité anti-estrogène  
100 fois supérieure au  
tamoxifène

Diminution du risque  
de rechute



# Tamoxifène et inhibiteurs du 2D6



# Tamoxifène et IRS

---

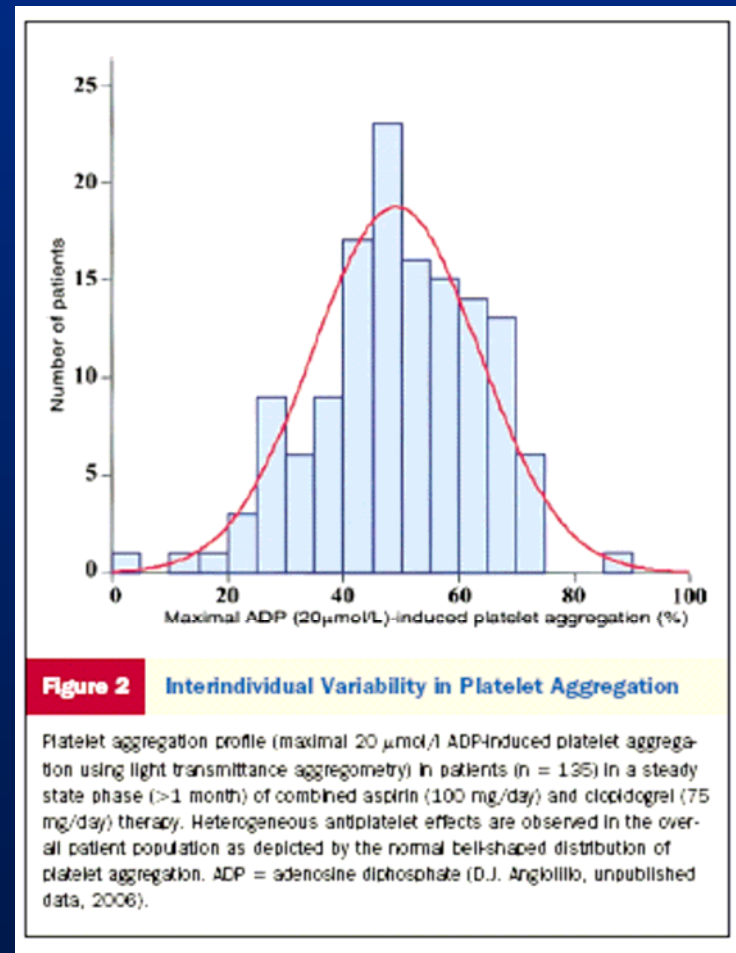
- Risque de récurrence multiplié par environ 1,9 si co-traitement avec un inhibiteur du 2D-6 (Medco, 2009)
- Association nouvellement déconseillée avec les inhibiteurs puissants du 2D6
  - Fluoxétine
  - Paroxétine
- Utiliser d'autres IRS ou d'autres antidépresseurs

# Interaction clopidogrel et IPP

Données actuelles de l'évaluation

# Particularités de la réponse thérapeutique au clopidogrel

- Variabilité interindividuelle de l'effet du clopidogrel
- “Résistance” thérapeutique chez 5 à 45% des patients

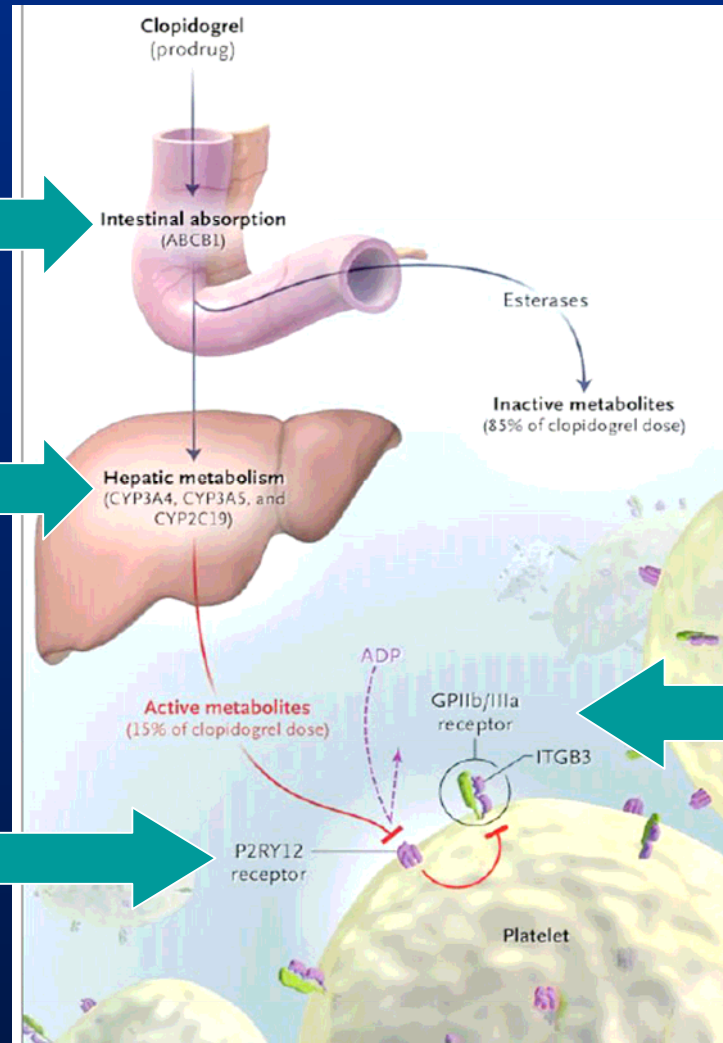


# Facteurs génétiques contribuant à la variabilité des effets du clopidogrel

Absorption (P-gp)

Activation (P-450)

Récepteur à l'ADP



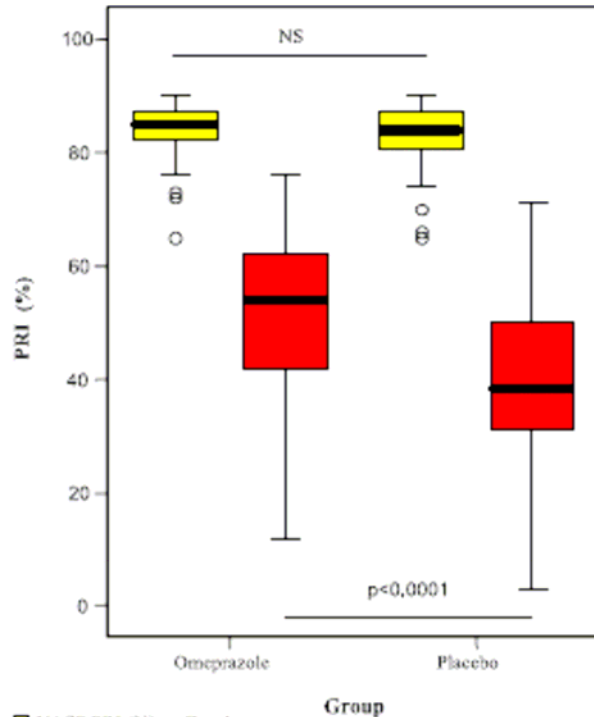
Récepteur GPIIb/IIIa du fibrinogène

# Oméprazole et clopidogrel

Clopidogrel  $\xrightarrow{\text{P-450 2C19}}$  Métabolite actif

↑ inhibition  
Oméprazole

~~Effet antiagrégant  
plaquettaire~~



**Figure 2** Mean PRI on Days 1 and 7 in the Two Groups

# Travaux ayant conduit à s'interroger sur le rôle délétère potentiel des IPP

---

- **Études de l'agrégation plaquettaire avec clopidogrel + IPP**
  - Effet délétère de l'oméprazole (Gilard, 2008)
  - Pas d'effet de pantoprazole et esoméprazole (Sibbing, 2009; Siller-Matula, 2009)
- **Études épidémiologiques: ↑ récidence IDM, SCA ou décès ?**
  - Sur-risque avec les IPP en tant que classe thérapeutique (Pezalla, 2008)
  - Sur-risque seulement avec oméprazole et rabéprazole ? (Ho, 2009)
  - Absence d'effet délétère du pantoprazole ? (Juurlink, 2009)
  - Sur-risque d'évènement CV majeur avec tous les IPP ? (Stanek 2009)
    - IPP vs pas d'IPP : 25,1% vs 17,9%
    - Oméprazole (n=2307) : 25,1%
    - Esoméprazole (n=3257) : 24,9%
    - Lansoprazole (n=785) : 24,3%
    - Pantoprazole (n=1653) : 29,2%

# Analyse post-hoc: étude CAPRIE

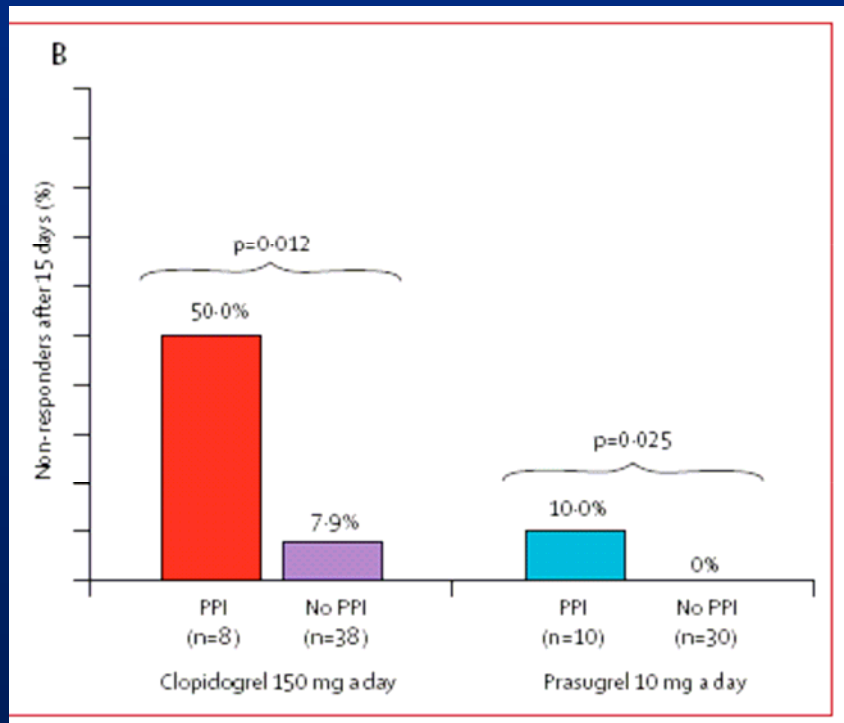
- 19 185 patients à risque d'évènement thrombotique
- Clopidogrel 75 mg versus ASA 325 mg
- Suivi de 1 à 3 ans
- Critère composite (AVC, IDM, décès)
- Analyse post-hoc selon la présence d'un IPP

| +       |            |                      |              |                          |              |  |
|---------|------------|----------------------|--------------|--------------------------|--------------|--|
|         | Sub-group  | Clopidogrel<br>n (%) | ASA<br>n (%) | Hazard Ratio<br>(IC 95%) | p            |  |
| Any PPI | No = 18316 | 884 (9,61)           | 975 (10,7)   | <b>0.89 (0.81-0.98)</b>  | <b>0.019</b> |  |
|         | Yes = 869  | 55 (13,8)            | 45 (9,57)    | <b>1.41 (0.95-2.09)</b>  |              |  |

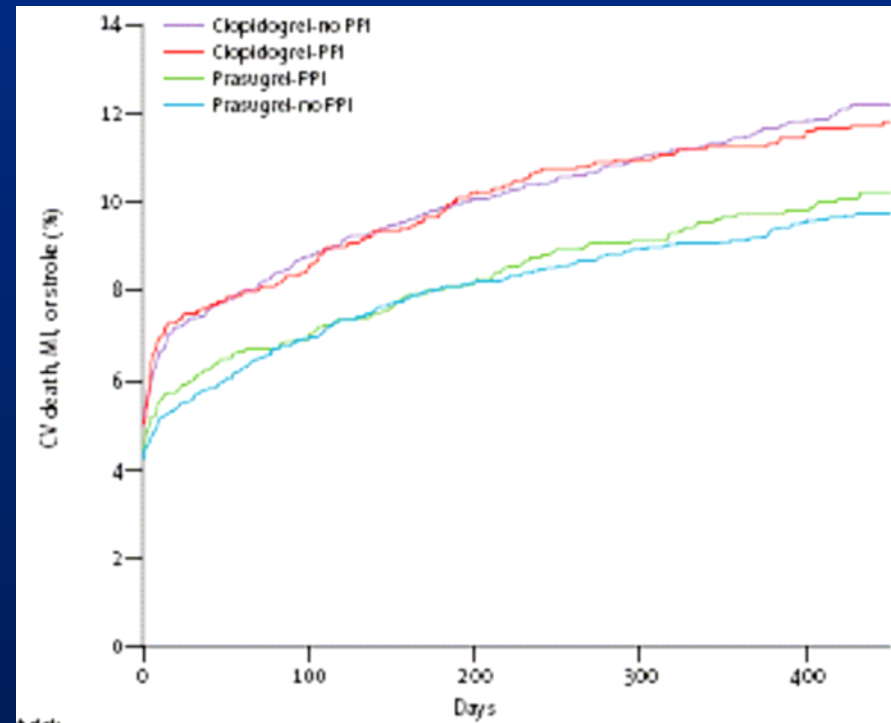
Patients ne recevant pas d'aspirine en association

# Analyse post-hoc études TIMI

## Clopidogrel versus prasugrel (O'Donoghue, 2009)



Agrégation plaquettaire à J15



Critère principal: décès CV, IDM, AVC

Plus de 95% des patients reçoivent de l'aspirine en association

# Conclusions (provisaires ?)



European Medicines Agency

London, 29 May 2009

EMA/328956/2009

## **Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors**

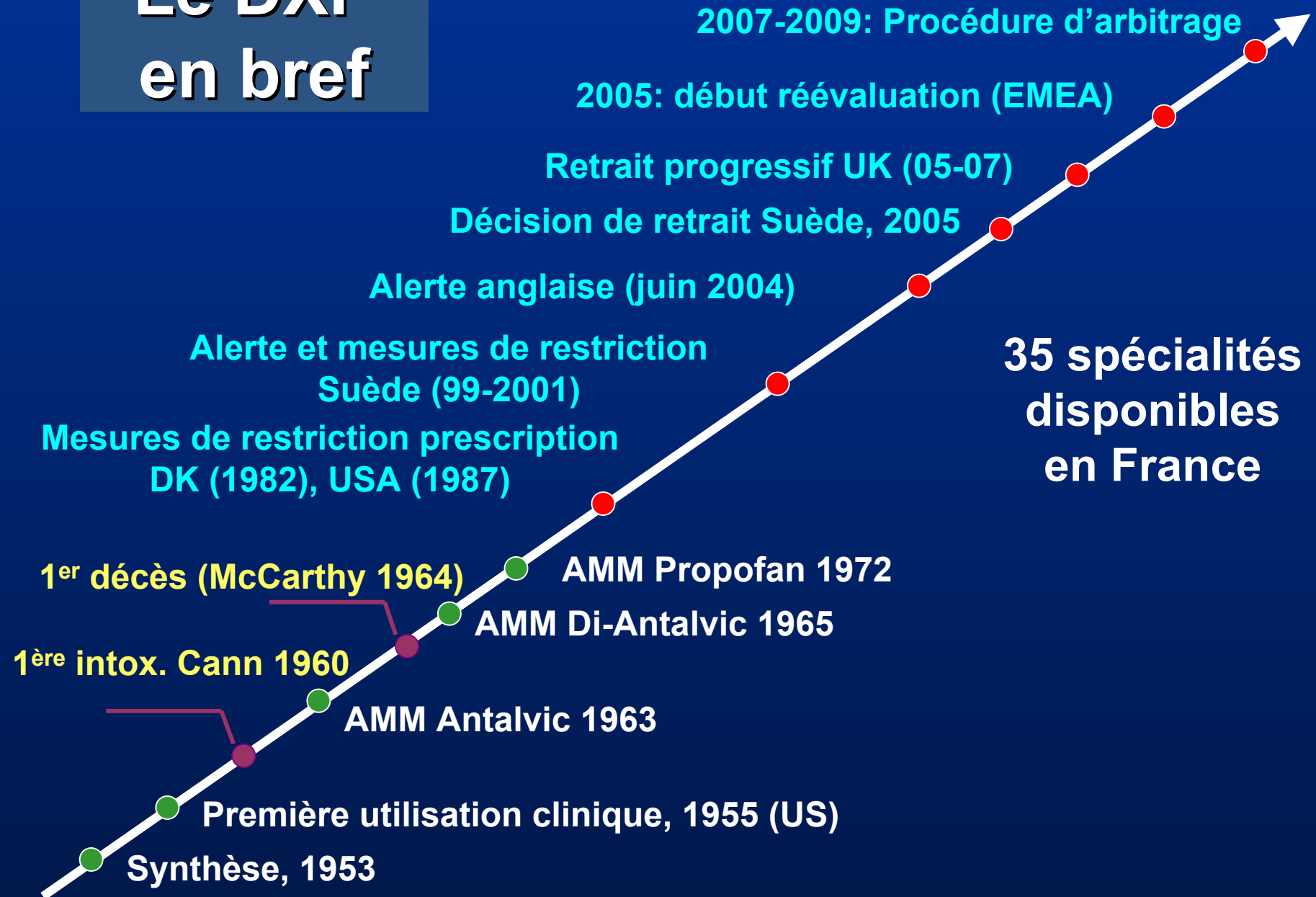
The new concern relates to several recently published studies examining clinical outcomes of clopidogrel users. Taken together, these studies suggest that a significant interaction might occur between clopidogrel and members of the PPI class of medicines, making clopidogrel less effective when given with these medicines.

- Baisse de l'efficacité du clopidogrel avec tous les IPP ?
- Sur-risque non apparent si IPP + clopidogrel ET aspirine
- Dans tous les cas s'interroger sur la pertinence d'un traitement prolongé par IPP

# Risques du dextropropoxyphène en surdosage ?

La réévaluation européenne  
au cœur de la polémique

# Le DXP en bref



# Suède 1999 – 2001

## Mesures de restriction et d'information

---

- 200 décès/an (92-99) estimés dus au DXP
- Recommandations en 1999
  - Ajustement des doses (fonction rénale, patients âgés)
  - Conseils renforcés d'abstinence d'alcool
  - Réduction taille des conditionnements
  - Prescription réglementée (type stupéfiant)
- Information des patients
  - Site Web
  - Lors de la délivrance en pharmacie
  - Sur le conditionnement et la notice

# Impact des mesures en Suède

---

- Diminution des ventes de DXP de 66%
- Diminution de 62% des décès reliés au DXP
- Diminution du nombre d'intoxiqués de 45% sur la période 2000-2002 (données CAP)

**20 mai 2005: rapport B/R négatif**

**Décision de retrait DXP pour octobre 2005**

# Alerte anglaise 2004

---

- 300 à 400 décès/an associés au DXP ?
  - 80% dans un contexte de suicide
  - 20% des suicides toxiques et 5% des suicides
- Rapport B/R jugé négatif pour l'association fixe DXP / paracétamol

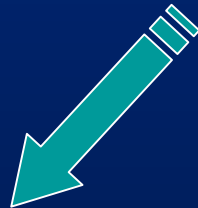
**Retrait progressif décidé en janvier 2005**  
**Utilisation possible à titre compassionnel**

# Le DXP vu par la France

## Première analyse de risque en 2005

---

- 2 à 7 décès/an, taux stable entre 2000-2008
- 2,7% des décès recensés par les CAP
- Mesures de minimisation du risque déjà existantes



Pas de risque  
majeur identifié



Pas de mesure  
particulière  
nécessaire

# Le DXP vu par l'EMEA

---

- 2004: Demande de réévaluation du risque (13 EM concernés)
- 2007: Courrier de Prescrire à la Commission Européenne
- 2008: Demande de procédure d'arbitrage (article 31) car:
  - Grande variété des mesures prises et du nombre de décès
  - Disparité constaté pour :
    - Indications
    - Dosages
    - Conditionnements
    - Statuts de prescription

En France,  
quel est le risque toxicologique  
du DXP et des autres  
antalgiques de palier II ?

# Particularités des intoxications par antalgiques de palier II

---

## Dextropropoxyphène

- Opioïde de synthèse, proche de la méthadone
- Métabolite actif et demi-vie longue (16-48h)
- Association DXP-PC réputée
  - Peu logique sur le plan cinétique
  - De bénéfice discutable
- Particularité des surdosages
  - Intoxication de type opiacé (effet + de naloxone)
  - Effet stabilisant de membrane : convulsions, troubles de la conduction cardiaque (pas d'effet de naloxone)

# Particularités des intoxications par antalgiques de palier II

---

Codéine

Tableau typique d'intoxication opiacée: dépression centrale et respiratoire corrigée par la naloxone

Tramadol

Opioïde faible, inhibiteur de recapture S / NA

Toxicité aiguë de type monoaminergique :

- Nausées, vomissements, somnolence, tachycardie, hypertension.
- Rarement dépression respiratoire, myosis, coma.
- **Convulsions dans 8 à 13% des cas**

# Évaluation comparée des cas graves d'intoxication graves avec codéine, dextropropoxyphène et tramadol

(données françaises CAPTV sur 9 ans: 2000-2008)

---

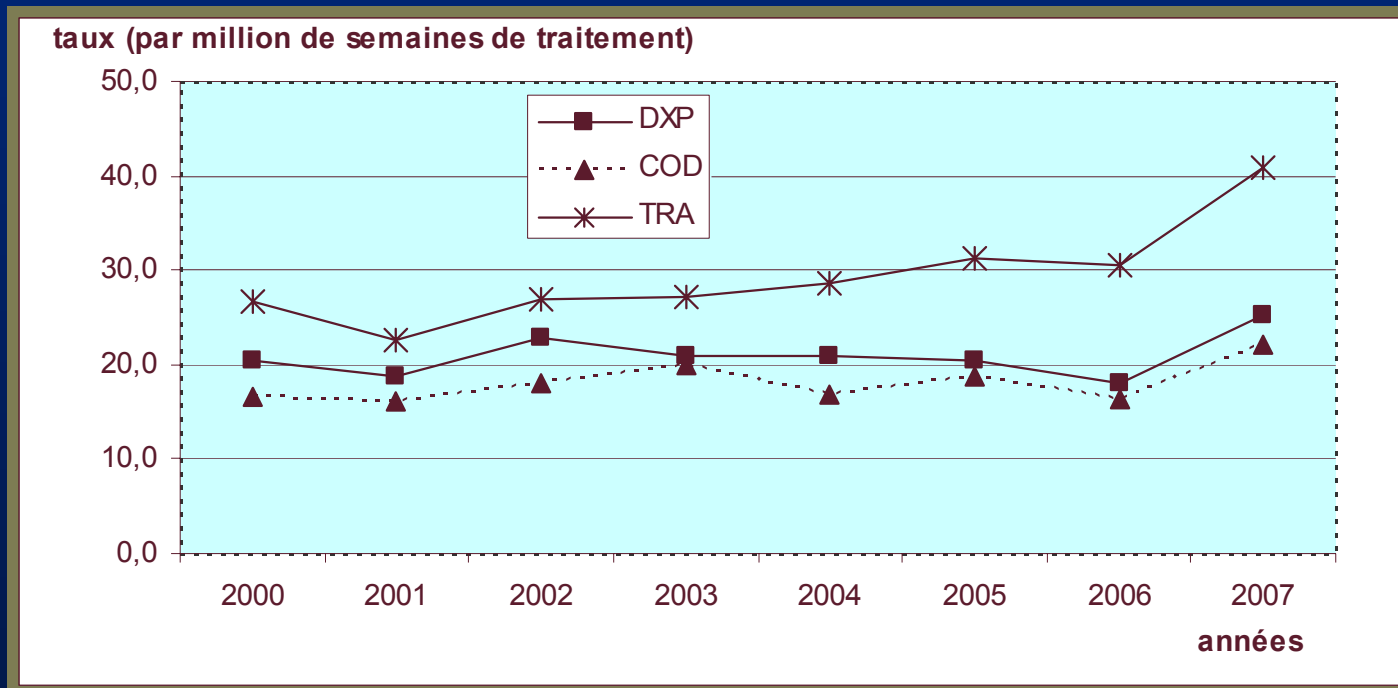
<http://www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html>

- Risque intrinsèque comparé de chaque antalgique de palier II ?
- Incidence des décès et des complications en prenant en compte le niveau de vente ?

# Incidence des cas d'intoxications (nombre de cas / $10^6$ semaines de traitement)

Taux d'exposition pour le TRA au sein des paliers II (14% des traitements en 2000 et 19% en 2007)

Fréquence des intoxications plus importantes avec TRA

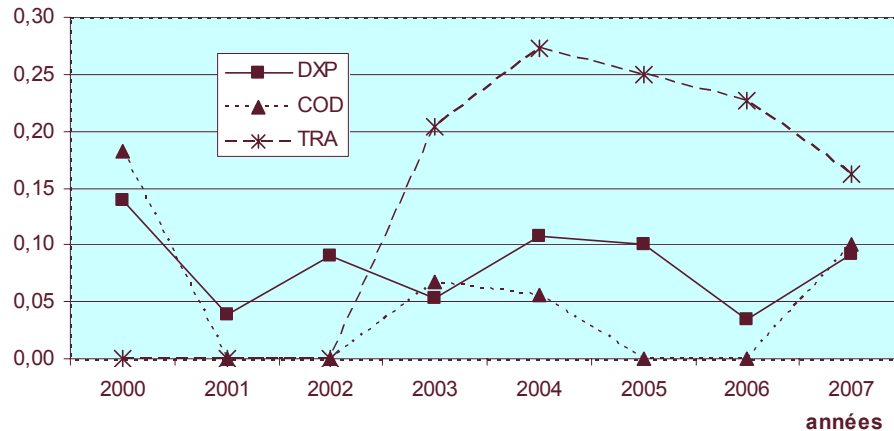


# Risques de décès si intoxication

- Risque individuel: taux de décès comparable (0,42% pour DXP, 0,49% pour TRA et 0,27% pour COD)
- Risque de santé publique: incidence des décès > pour TRA

- Décès plus fréquents avec le TRA dès 2003
- 1,5 fois plus fréquent comparés à DXP
- 3 fois plus fréquents comparés à COD

taux (par million de semaines de traitement)



| Décès par million de semaines de traitement | total |
|---------------------------------------------|-------|
| DXP                                         | 0,10  |
| COD                                         | 0,06  |
| TRA                                         | 0,18  |

# Risque de convulsion

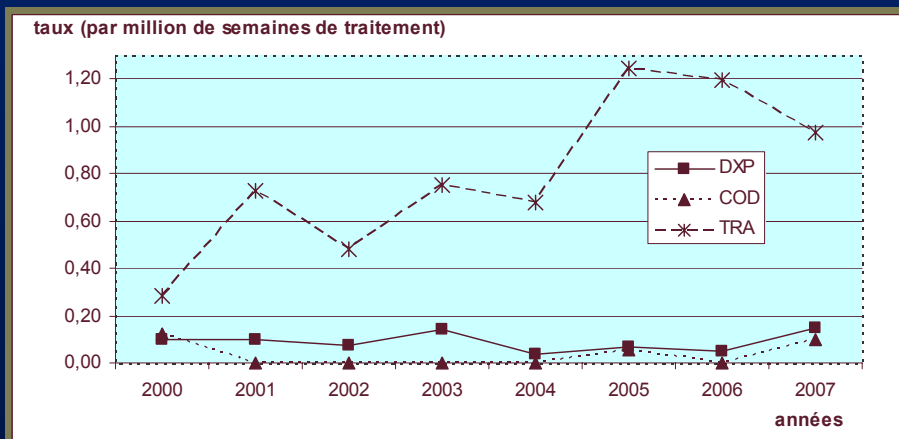
Tramadol présent dans 10 à 15 % des cas de convulsions si intoxication médicamenteuse (5-6% avec DXP et 1% avec COD)

**Le risque de convulsion après intoxication au TRA (2,8%) est**

□ 6 fois plus fréquents qu'avec DXP (0,45%) ( $p < 0,001$ )

□ 13 fois plus fréquents qu'avec COD (0,2%) ( $p < 0,001$ )

Risque de santé publique: l'incidence des convulsions rapportée aux ventes est plus élevé avec TRA



**Convulsions avec TRA**

□ 9 fois plus qu'avec DXP

□ 20 fois plus qu'avec COD

# Autres complications

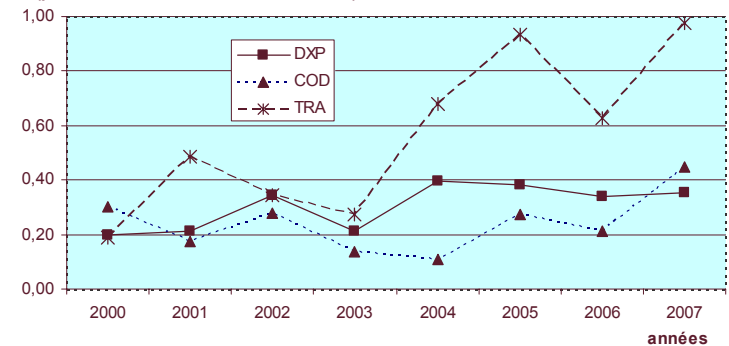
## Risque individuel

Le risque de complications cardio-circulatoires est significativement plus élevé avec TRA (2,2%) versus DXP ou COD (1,6%)

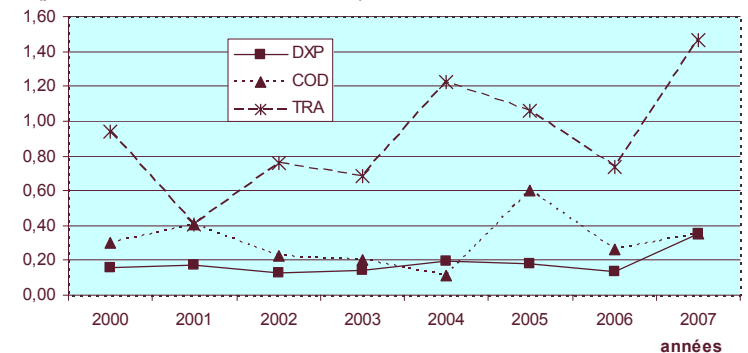
Le risque de complications respiratoires est plus élevé avec TRA (3,1%) versus DXP (0,9%) ou COD (1,8%)

## Risque de santé publique

taux (par million de semaines de traitement)



taux (par million de semaines de traitement)



# Synthèse des données françaises de toxicovigilance

---

La gravité des intoxications par DXP est comparable à celle de la codéine et moindre que celle du tramadol

La fréquence des cas graves rapportés aux ventes est très inférieure à celle du tramadol et voisine de celle de la codéine

Incidence des cas (en millions de semaines de traitement)

|     | <b>Intoxication</b> | <b>Décès</b> | <b>Convulsions</b> | <b>Resp</b> | <b>CV</b> |
|-----|---------------------|--------------|--------------------|-------------|-----------|
| COD | 20.8                | 0.06         | 0.04               | 0.38        | 0.33      |
| DXP | 23.4                | 0.10         | 0.11               | 0.21        | 0.37      |
| TRA | 35.9                | 0.18         | 0.99               | 1.12        | 0.81      |

# Autres données françaises explorées pour estimer le nombre annuel de décès

---

- Données des certificats de décès en 2006

$$31 \leq N \leq 121$$

- Données de médecine légale en 2008

60 décès avec DXP à taux toxique  
49 décès avec TRA à taux toxique

# Conclusions françaises

---

- Particularités nationales des modes d'intoxication
- Rapport B/R du DXP restant positif dans les conditions normales d'utilisation
- Mesures de minimisation du risque déjà en place en France
  - Indication restreinte: antalgique de 2ème intention
  - Médicament en liste 1
  - Conditionnements réduits depuis 1982 (600 mg max)
  - Présentation en blisters
- Le transfert vers le tramadol (surdosage) ou la codéine est un risque potentiel réel

# Maladie de Parkinson, troubles du comportement impulsif et médicaments dopaminergiques



## Quelles indemnités pour être devenu accro aux jeux ?



Credit Photo : TF1/LCI

Un patient traité pour la maladie de Parkinson montre ses médicaments

▪ Atteint de Parkinson, un homme de 47 ans était devenu accro aux jeux à cause de son traitement.

▪ Lundi, il saura le montant des dommages et intérêts que devront lui verser le fabricant du médicament et son médecin.

- le 19/11/2007 - 09h30



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

juillet 2009

**Lettre aux professionnels de santé**

**Pharmacovigilance**

**Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions**

# Jeu pathologique, ludopathie, « Pathological gambling »

---

« *pratique inadaptée, **persistante et répétitive** du jeu qui entraîne une répercussion sur la vie familiale personnelle et professionnelle* »

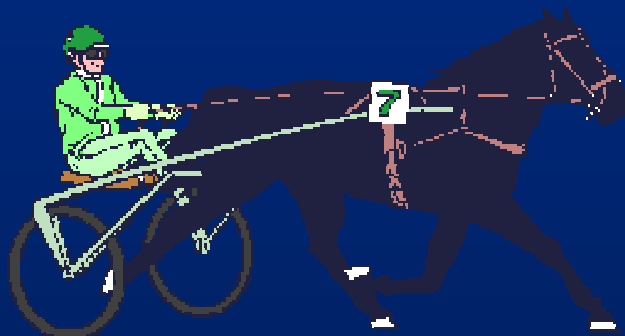
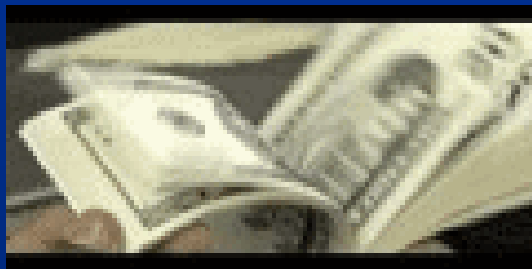
# **Jeu pathologique**

## **Critères du diagnostic (DSM-IV)**

---

- Préoccupation par le jeu
- Sommes d'argent engagées croissantes
- Efforts répétés mais infructueux pour contrôler la pratique du jeu
- Agitation ou irritabilité lors de la réduction ou l'arrêt du jeu
- Joue pour échapper aux difficultés / soulager une humeur dysphorique
- Récupérer ses pertes
- Ment à son entourage
- Commet des actes illégaux pour financer sa pratique de jeu
- Met en jeu ses relations, son travail, sa carrière
- Compte sur les autres pour les ressources financières

# Formes multiples de jeu pathologique



Avec des dépenses moyennes de  
400 livres par semaine

# Incidence estimée du jeu pathologique

---

- Dans la population générale: 0,4 à 0,7%
- Chez les parkinsoniens
  - 2,6 à 4.4% dans l'ensemble de la population
  - 7 à 8% chez les patients sous agonistes

# Difficultés de l'évaluation de l'incidence du jeu pathologique

---

- Difficulté de reconnaissance du diagnostic
  - Reconnaissance par des questionnaires spécifiques (2/3 des cas)
  - déni initial dans 10% des cas
- Importance du mode de recueil
  - 0,05% dans étude rétrospective sur base de données
  - 7% si interview personnalisé /questionnaire adapté

# **Jeu pathologique et Parkinson**

## **Facteurs de prédisposition**

---

- Jeune âge au début de la maladie
- Histoire personnelle ou familiale de troubles liés à l'utilisation d'alcool
- Traits impulsifs et recherche de nouveauté
- Apparition au stade des fluctuations motrices

# Jeu pathologique et Parkinson

## Facteurs de prédisposition

---

Pas de relation prouvée avec

- Dose d'agoniste (sauf pramipexole ?)
- Durée du traitement par agoniste
- Utilisation de L-dopa en monothérapie
- Présence d'antécédent psychiatrique
- Genre

# Antiparkinsoniens, Autres troubles du comportement et conduites addictives

---

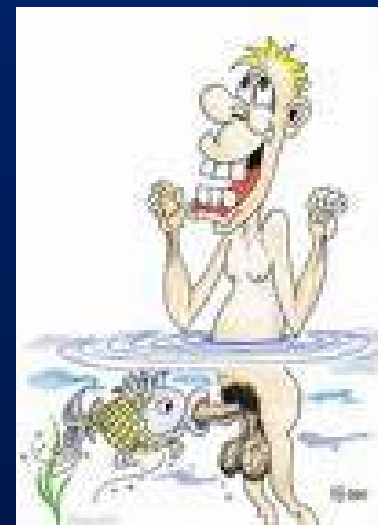
- Hypersexualité
- Shopping pathologique
- Troubles alimentaires compulsifs (beage eating)
- « Punding »
- « Craving »
- Usage compulsif de médicaments
- Etats d'euphorie et d'hypomanie
- Comportements agressifs



# Troubles sexuels possibles

---

- **Augmentation libido et sexualité**
  - Fréquence des rapports sexuels ou masturbation
  - Préoccupations sexuelles envahissantes
  - Érections spontanées plus fréquentes
  - Conséquences familiales et sociales (exigences sexuelles inhabituelles, prostitution, sollicitation d'autres partenaires...)
  
- **Comportements sexuels déviants**
  - Pédophilie
  - Zoophilie
  - Travestisme....



# Prise en charge thérapeutique

---

- Diminution des doses de l'agoniste (et augmentation des doses de L-dopa)
- Arrêt ou changement d'agoniste
- Prise en charge des comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété, psychose, démence..)
- Faibles doses de neuroleptiques (++ clozapine)
- Soutien psychologique et/ou prise en charge psychiatrique

# Mécanismes évoqués

Évolution de la pathologie et/ou rôle  
de l'agoniste dopaminergique ?

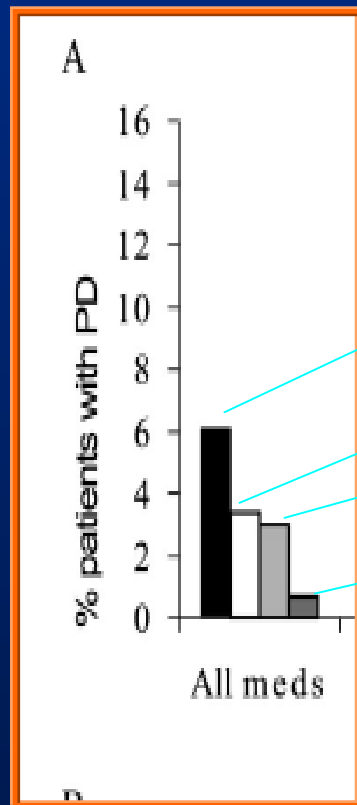
# Symptômes psychiatriques dans la maladie de Parkinson

---

- Fluctuations de l'humeur, anxiété
- Apathie, dépression
- Démence, psychose
- Troubles cognitifs
- Démence
- Troubles du contrôle des impulsions

# Troubles de l'impulsivité et agonistes dopaminergiques

---



Troubles impulsifs

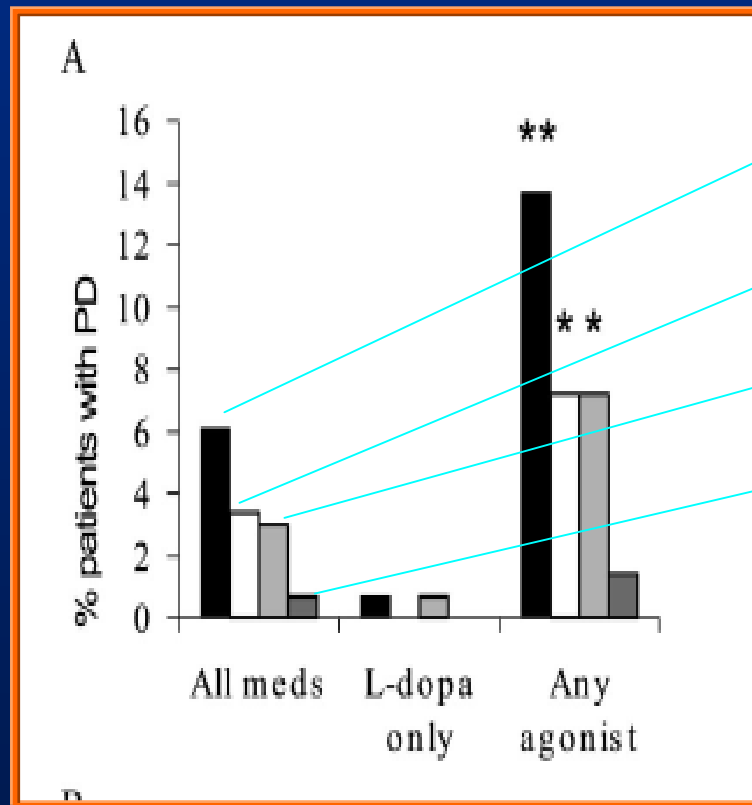
Jeu pathologique

Hypersexualité

Achats compulsifs

*Voon et al, 2006*

# Troubles de l'impulsivité et agonistes dopaminergiques



Troubles impulsifs

Jeu pathologique

Hypersexualité

Achats compulsifs

*Voon et al, 2006*

# **Lien de causalité probable avec les agonistes dopaminergiques**

---

- Physiopathologie compatible
- Association temporelle étroite avec le traitement
- Cas avec réintroduction positive
- Cas dans d'autres indications que le Parkinson
- Absence de cas avec la L-dopa seule
- Implication de tous les agonistes (++ agonistes D3)