

Interactions médicamenteuses et statines

Elisabeth Polard-Riou
CRPV de Rennes

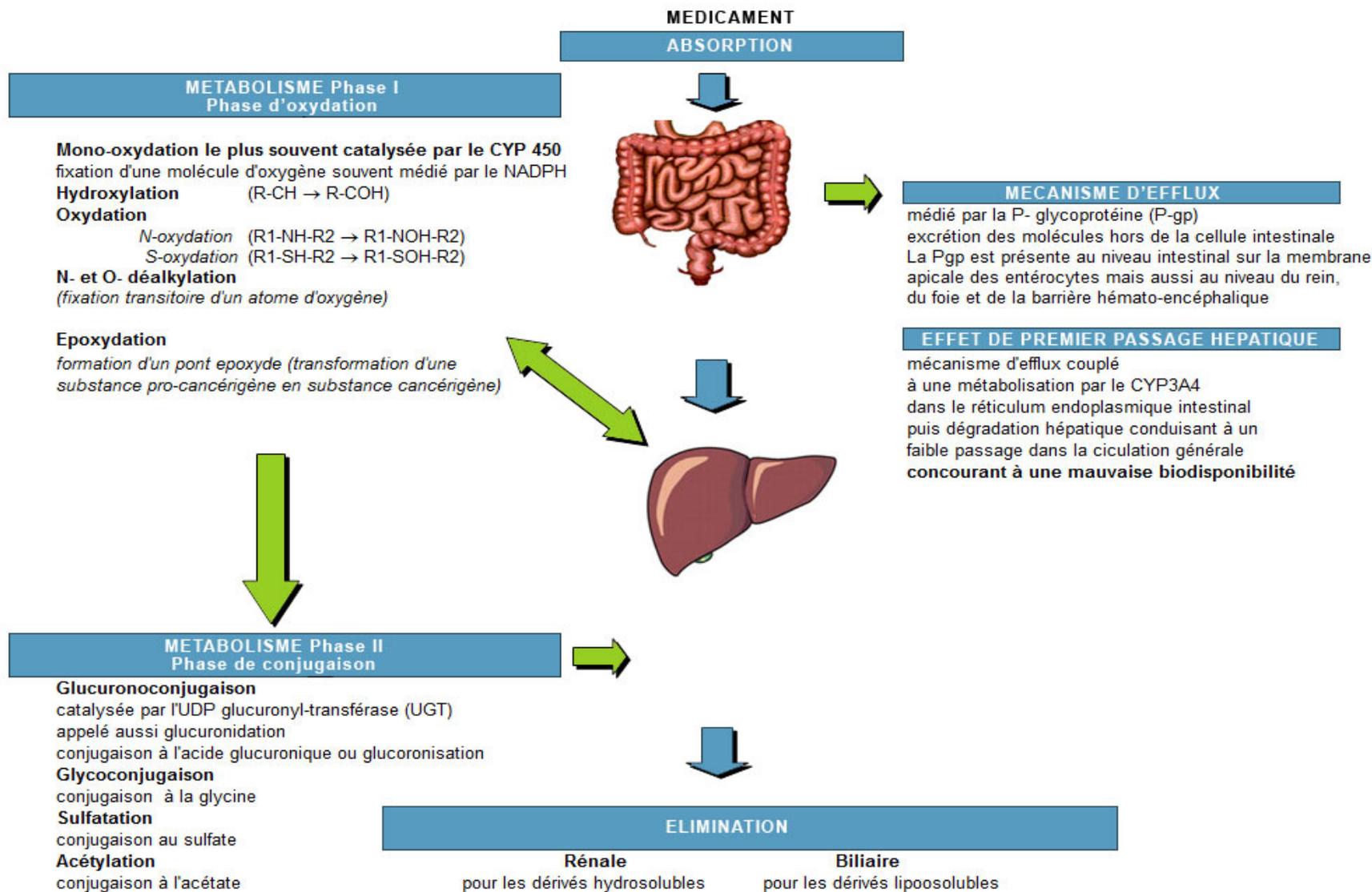
FMC Dinan le 13 Février 2013

Interactions médicamenteuses

- Prise en compte quand impact clinique (efficacité/sécurité)
- Exploration incomplète au cours du développement d' un nouveau médicament
- Anticipation pas tjs simple
- Preuve clinique par les cas rapportés
- Importance pour les molécules à marge thérapeutique étroite
- Iatrogénie évitable

Caractéristiques des IAM

- Pharmacodynamique
- Pharmacocinétique
 - A toutes les étapes du devenir du mdt dans l'organisme (ADME)



Niveaux de contrainte IAM

- **Contre-indication**
Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée**
Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi**
C'est le cas le plus fréquent.
L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
- **A prendre en compte**
Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée.
Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Statines (1)

- Profil de sécurité des différentes statines
 - Favorable et homogène quand monothérapie
 - Possiblement différent entre les molécules si ttt associé
- Nature des EI
 - Principaux : musculaires et hépatiques
 - « Nouveaux »
 - Troubles de la mémoire
 - Troubles du sommeil
 - Dépression
 - Impuissance
 - Pneumopathie interstitielle
 - Diabète de type 2

Statines (2)

- Niveau d'interactions pour les statines
 - Absorption / Métabolisme++ / Elimination
 - Problème essentiel : augmentation des concentrations plasmatiques et donc de la toxicité musculaire
- Toxicité musculaire
 - Myalgies (+/- ↗ CPK) [10%] jusqu' à rhabdomyolyse [0,02%-0,04%]
 - Et dose-dépendant, rapporté avec toutes les statines
 - FdR
 - âge > 65 ans, hypothyroïdie non traitée, insuffisance rénale
 - association avec inhibiteurs du CYP 3A4 (60% des cas de rhabdomyolyse rapportés avec simvastatine, atorvastatine ou lovastatine)
 - association avec fibrates

PK des statines

- Généralités
 - Tableau récapitulatif 
- PK des statines sous influence
 - des cytochromes
 - des transporteurs

Les cytochromes (1)

- Famille d'enzymes assurant le métabolisme de substances endogènes et de nombreux mdts
- Isoenzymes du cytochrome P450 identifiés au niveau hépatique et intestinal
- Isoenzymes principaux
 - CYP 3A4 / 3A5
 - CYP 2D6
 - CYP 2C9
 - CYP 1A2
 - CYP 2C8
 - CYP 2C19
 - CYP 2E1
- Etudes in vitro pour déterminer
 - Substrat
 - Inhibiteur
 - Inducteur
- Variabilité inter-individuelle (environnement, alimentation, polymorphisme génétique, ...)

métabolisent ≈ 90% des mdts courants

⇒ IAM cliniquement significative ?

Les cytochromes (2)

- Inhibiteurs

- Impact rapide de l' inhibition
- ↗ C^{θ} plasmatiques des substrats
- EI ou inefficacité si substrat = prodrug
statines/3A4; tamoxifène/2D6; clopidogrel/2C19

- Inducteurs

- Impact lent de l' induction
- ↘ C^{θ} plasmatiques des substrats
- EI si métabolite toxique ou inefficacité
isoniazide/rifampicine

Table 3. Enzymatic pathways and transporters that recognize currently available statins.

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	na	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	na	+	+	na
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	-	+
MRP2	+	na	na	na	+	na	na
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

Data taken from [27,29,58,105,106].

BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

Les transporteurs (1)

- Présents au niveau de différents organes (reins, foie, cerveau , intestin,...)
- Influencent surtout l'absorption et l'élimination
- **La glycoprotéine P ou Pgp**
 - Pompe d'efflux des substrats
 - Diminue l'absorption
 - Augmente l'excrétion hépatique et rénale
 - ↘ C^θ plasmatiques des substrats
 - Substrats et inhibiteurs communs avec CYP 3A4 (atorvastatine)
 - Inhibition de la Pgp : ↗ C^θ plasmatiques des substrats

Les transporteurs (2)

- **Transporteurs d'anions organiques OAT / OATP**
 - Facilitent l'entrée des substrats dans les cellules
 - Augmentent l'absorption intestinale et l'excrétion urinaire

Impact sur les C^{θ} plasmatiques des substrats ?

- En général, inhibiteurs de ces transporteurs $\Rightarrow C^{\theta}$ plasmatiques des substrats
- Substrats : paracétamol, statines, céphalosporines
- Inhibiteurs : dronédarone, ciclosporine, probénécide

Table 3. Enzymatic pathways and transporters that recognize currently available statins.

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	na	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	na	+	+	na
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	-	+
MRP2	+	na	na	na	+	na	na
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

Data taken from [27,29,58,105,106].

BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

Table 4. Inhibitors and inducers of enzymatic pathways involved in the metabolism of statins.

Enzyme or transporter system	Substrate	Inhibitors	Inducers
CYP2C9	Fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin	Ketoconazole, fluconazole, amiodarone, sulfaphenazole, oxandrolone, amiodarone (genetic polymorphism)	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin
CYP3A4	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole, azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, tricyclic antidepressants, nefazodone, venlafaxine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, mibefradil, amiodarone, danazol, diltiazem, verapamil, protease inhibitors, midazolam, corticosteroids, grapefruit juice, tamoxifen, boceprevir, telaprevir, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, sildenafil, warfarin	Phenytoin, phenobarbital, barbiturates, rifampicin, dexamethasone, cyclophosphamide, carbamazepine, omeprazole, St. John's wort
MDRP or P-gp	Atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin	Ritonavir, cyclosporine, verapamil, erythromycin, ketoconazole, itraconazole, quinidine, elacridar	Rifampicin, St. John's wort
OATP1B1	All statins	Cyclosporine, rifampicin, gemfibrozil, gemfibrozil-O-glucuronide, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, telithromycin, indinavir, ritonavir, saquinavir	
UGT	Atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin	Gemfibrozil, cyclosporine	Rifampicin

Modified from [27].

CYP: Cytochrome P450; MDRP: Multidrug resistance-associated protein; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase.

Autres inhibiteurs

- 2C9
 - Clopidogrel
 - Fluoxetine
 - Voriconazole

- 2C19
 - IPP
 - Ticlopidine

- Pgp
 - Atorvastatine (attention digoxine)
 - IPP
 - Colchicine
 - Amiodarone

En pratique

Statine	Métabolisme par le cytochrome P450	Substrat Pgp	Contre-Indication
Toutes			Acide fucidique (selon indication)
Simvastatine	3A4 (++)	oui	Clarithro/érythro/télithromycine IP/ritonavir Itra/kéto/posa/ <i>voriconazole</i> Stiripentol Télaprévir
Atorvastatine	3A4 (+)	oui	Télithromycine Itra/kéto/posa/ <i>voriconazole</i> Stiripentol Télaprévir
Rosuvastatine	2C9, 2C19	nd	Ciclosporine Fibrates (doses > 40 mg)
Fluvastatine	2C9 (++)	nd	-
Pravastatine	-	oui	-

Sans oublier ...

- Compléments alimentaires :
Levure de riz rouge composée de monacolines dont la principale est la monacoline K, chimiquement identique à la lovastatine
- Jus de pamplemousse
- Millepertuis



Documents de référence

- Thésaurus IAM de l' ANSM (décembre 2012)

<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/>

- Guide de la revue Prescrire (décembre 2012)
Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : comprendre et décider

Table 2. Pharmacokinetics of currently available statins.

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Fraction absorbed (%)	30	98	30	75	34	50	60 - 80
t _{max} (h)	2 - 3	4	2 - 4	1.2	0.9 - 1.6	3	1.3 - 2.4
C _{max} (ng/ml)	27 - 66	55	10 - 20	18.2	45 - 55	37	10 - 34
Bioavailability (%)	12	6	5	51	18	20	5
Effect of food on bioavailability (%)	↓ 13	0	↑ 50	0	↓ 30	↑ 20	0
Lipophilicity	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Transporter substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Protein binding (%)	> 98	> 99	> 95	> 99	43 - 55	88	94 - 98
Hepatic extraction (%)	> 70	> 68	> 70	Estimated > 70	46 - 66	63	78 - 87
Systemic metabolites	Active	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Active (minor)	Active
Systemic clearance (ml/min)	291.6	4433	303 - 1166	410	945	805	525
Renal clearance (ml/min)	-	-	-	-	> 400	226	-
t _{1/2} (h)	15 - 30	4.7	2.9	13	1.3 - 2.8	20.8	2 - 3
Fecal excretion (%)	70	90	83	78	71	90	58
Urinary excretion (%)	2	6	10	< 4	20	10	13

Data taken from [26,27,29,58].

All based on a 40 mg oral dose, except fluvastatin XL (extended release, 80 mg) and pitavastatin 2 mg.

C_{max}: Maximum concentration; t_{1/2}: Terminal elimination half-life; t_{max}: Time to reach maximum concentration.

