

Claire Le Corvaisier¹, Aude Capelle¹, Laurent Bourguignon^{1,2,3}, Michel Tod^{1,2,4}, Sylvain Goutelle^{1,2,3}

(1) Pharmacie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; (2) Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie, Lyon, France; (3) UMR CNRS 5558, LBBE, Villeurbanne, France, (4) EMR 3738 Ciblage Thérapeutique en Oncologie, Lyon, France

❖ Introduction

- ✓ Etude d'interaction médicamenteuse (DDI ou Drug Interaction) entre le lévonorgestrel (LNG), un contraceptif oral d'urgence, et l'efavirenz : diminution de 50% de l'aire sous la courbe (AUC) du LNG quand il est co-administré avec de l'efavirenz [1].
 - ➔ Aout 2016 : décision de l'agence européenne du médicament (EMA) de mettre à jour la notice du médicament :
 - ➔ Recommandation de doubler la dose de LNG en cas de co-administration avec un inducteur enzymatique puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).
- ✓ Ulipristal (UPA) : autre contraceptif oral d'urgence, substrat du CYP3A4.
 - ➔ Interactions entre UPA et inducteurs enzymatiques mal caractérisées et pas de recommandation de dose.

- ❖ **Objectifs :**
- Déterminer la fraction d'UPA métabolisée par le CYP3A4
 - Prédire les interactions médicamenteuses entre l'UPA et les inducteurs du CYP3A4
 - Identifier les DDI sévères et modérées qui pourraient justifier un ajustement de dose

❖ Matériel et méthodes

- ✓ Revue de la littérature des études de DDI avec l'UPA.
- ✓ Utilisation du modèle mécanistique statique in vivo (IMSM) implémenté dans le site DDI-Predictor [2]
 - pour calculer la contribution du CYP3A4 dans la clairance de l'UPA (CR_{CYP3A4})
 - pour prédire le ratio d'AUC des interactions entre l'UPA et des inducteurs connus du CYP3A4.
- ✓ Classification des interactions comme faibles ($0.5 < R_{AUC} \leq 1$), modérées ($0.2 \leq R_{AUC} < 0.5$), et sévères ($R_{AUC} \leq 0.2$).

$$R_{AUC} = \frac{AUC_{\text{en présence de l'inducteur}}}{AUC_{\text{substrat seul}}}$$

❖ Résultats

- 1) A partir de 3 études de DDI :
 CR_{CYP3A4} estimé à 86%

SUBSTRATE	INTERACTOR	AUC		
		OBSERVED	PREDICTED	REFERENCE
Ulipristal	Erythromycin 1000-2000 mg/d	3.27	3.39	[3]
Ulipristal	Ketoconazole 200-400 mg/d	5.90	6.36	[4]
Ulipristal	Rifampicin 450-600 mg/d	0.10	0.13	[4]

- 2) Estimation quantitative à partir de DDI-Predictor des interactions entre l'ulipristal et 18 inducteurs du CYP3A4.

Ratios d'AUC (R_{AUC}) des interactions
entre l'UPA et des inducteurs du CYP3A4

$0,5 < R_{AUC} \leq 1$		$0,2 \leq R_{AUC} < 0,5$		$R_{AUC} \leq 0,2$	
Inducteur	R_{AUC}	Inducteur	R_{AUC}	Inducteur	R_{AUC}
Esclicarbazépine	0,53	Phénobarbital	0,27	Rifampicine	0,13
Rufinamide	0,66	Dabrafénib	0,27	Enzatumamide	0,15
Vémurafénib	0,69	Carbamazépine	0,28	Phénytoïne	0,20
Bosentan	0,70	Pentobarbital	0,35		
Oxcarbazépine	0,72	Rifabutine	0,38		
Pioglitazone	0,75	Etravirine	0,40		
		Efavirenz	0,45		
		Modafinil	0,48		
		St John's Wort	0,49		

Interaction faible
avec 6 inducteurs

Interaction modérée avec
9 inducteurs

Interaction forte
avec 3 inducteurs

Illustration du site DDI-Predictor

SUBSTRATE Fraction metabolized by each CYP

ULIPRISTAL cyp3A4 cyp2D6 cyp2C9 cyp2C19 cyp1A2
0.86 0.00 0.00 0.00 0.00

INDUCER Induction potency with respect to each CYP

RIFAMPICIN 450-600 MG/D cyp3A4 cyp2D6 cyp2C9 cyp2C19 cyp1A2
7.70 0.00 1.22 4.20 1.44

AUC RATIO AUC^{EM} / AUC^{EM} **0.13** 0.07
0.26

Show AUC ratios' Interindividual distribution (5th to 95th percentiles)

❖ Discussion et conclusion

- ✓ A partir de l'approche IMSM : démonstration que l'UPA est un substrat sensible du CYP3A4.
- ✓ Interactions modérées et sévères prédites avec 12 inducteurs du CYP3A4. Par analogie avec le LNG, une augmentation de dose semble nécessaire pour assurer une efficacité de la contraception d'urgence avec l'UPA quand elle est co-administrée avec ces médicaments inducteurs du CYP3A4.
- ✓ De plus pour évaluer la durée du risque de DDI, il faudrait tenir compte de la demi-vie des inducteurs du CYP3A4 et de la demi-vie du cytochrome lui-même.

Références : [1] Carten et al. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:137192

[2] <https://www.ddi-predictor.org/>

[3] Pohl, O., I. Osterloh, and J.P. Gotteland, J Clin Pharm Ther, 2013, 38(6): p, 512-7

[4] Summary of Products Characteristics ESMYA (Ulipristal)