



Profil de toxicité de l'association Statines + Macrolides : rhabdomyolyse



CAS CLINIQUE

- **Patiente de 75 ans, 79 kg, hospitalisée en Pneumologie pour surinfection bronchique sur BPCO.**
- Principaux antécédents : *BPCO, IDM en 2015, allergie vraie à la pénicilline*
- Son traitement habituel comprend : **Ramipril 5mg, Kardégic 75mg, Atorvastatine 40mg, Seretide 500/50µg, Ventoline au besoin**
- Devant des expectorations purulentes verdâtres et une dyspnée d'effort avec VEMS <50% signant une exacerbation de sa BPCO, initiation d'une antibiothérapie par **Clarithromycine per os : 500 mg matin et soir pour une durée de 7 jours.**
- *Biologie : Pas d'anomalie sur la dernière NFS, DFG corrigé=63mL/min*
- **LES BONS REFLEXES :**
  - Clarithromycine : inhibiteur puissant du CYP3A4
  - Atorvastatine : substrat majeur du CYP3A4
  - Augmentation de l'exposition (AUC) de l'atorvastatine d'un facteur 1,8 à 4,5 en association avec la clarithromycine
  - Effets indésirables des statines : musculaires (douleur ou sensibilité musculaire, rhabdomyolyse, augmentation des CPK)

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

- **DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :**
  - **[Interaction médicamenteuse - précaution d'emploi] :** risque de majoration des effets indésirables musculaires des statines, notamment rhabdomyolyse
- **INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :**
  - **[substitution/échange] :** proposer une modification de l'antibiothérapie : l'azithromycine et la spiramycine ne présentent pas d'interaction cliniquement significative avec les statines

POUR ALLER PLUS LOIN

- **Si le changement d'antibiothérapie est impossible :**
- Discuter de la suspension de la statine pendant la durée de l'antibiothérapie selon son indication de prescription : différencier la prévention primaire de la prévention secondaire (post-AVC, post-IDM...). La statine pourra être reprise 48h après la fin de l'antibiothérapie.
- Si la suspension de statine n'est pas envisageable, adapter la posologie et utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée de l'antibiothérapie, en lien avec l'augmentation d'AUC attendue : interaction pharmacocinétique dont les effets indésirables sont concentration-dépendants
- Autre alternative : discuter un changement de statine en fonction de son indication de prescription : augmentation d'exposition plus modérée avec la pravastatine
- **En présence de clarithromycine :**
  - simvastatine : AUC x 7 à 10
  - atorvastatine : AUC x 1.8 à 4,5
  - pravastatine : AUC x 2
- Si la statine est maintenue, une surveillance clinique rapprochée et un dosage des CPK à J7 sont à prévoir

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41 (5)
- (2) Jacobson T. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004;94:1140-1146
- (3) Thesaurus ANSM, mise à jour de mars 2018
- (4) AFSSAPS. Mise au point sur les risques musculaires des statines. Juin 2002
- (5) DDI Predictor, consulté en octobre 2018
- (6) Interaction s médicamenteuses, cytochromes P450 et P-Glycoprotéine- Tableau 1 et 2 www.pharmacoclin.ch
- (7) Stockley's Drug Interactions- 2013 – p.1233-1235
- (8) Westphal JF. Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P450A (CYP) 3A4 : an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(4), 285-295
- (9) Hylton Gravatt, L.A. et al. Clinical Guidance for Managing Statin and Antimicrobial Drug-Drug Interactions. Curr Atheroscler Rep 2017;19:46