

Numéro unique de document : GT042018033
Date document : 04/01/2019
Direction : DPAI
Pôle : Evaluation centralisée
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / M. Garcini

GT 04 - IAM - N° 2018-003 Séance du lundi 17 décembre 2018

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Haleh BAGHERI	membre	☒	☐
Laurent CHOUCHANA	membre	☒	☐
Danièle DEBRUYNE	membre	☐	☒
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	☒	☐
Aurore GOURAUD	membre	☒	☐
Sophie GAUTIER	membre	☒	☐
Laurence LAGARCE	membre	☒	☐
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	☒	☐
Martine TEBACHER	membre	☒	☐
Jean-Marie VAILLOUD	membre	☐	☒
Stéphanie HUEBER	évaluateur pharmacovigilance	☒	☐
Bertrand SENE	chef de pôle	☒	☐
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	☒	☐

Programme de séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 24/09/2018	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques – Saisines	
2.1	IAM AVK (suite)	Pour discussion
2.2	lamotrigine / contraception hormonale	Pour discussion
2.3	baclofène /seuil épileptogène	
2.4	quinidine / inhibiteurs puissants du CYP3A4	Pour discussion
2.5	morphiniques / BZD	Pour discussion
2.6	propofol / succinylcholine	Pour discussion
2.7	diurétiques épargneurs de K ⁺ / sels de K ⁺	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	gliptines / IEC	Pour discussion
4.2	milnacipran / bupropion, méthylphénidate	Pour discussion
5.	Cas marquants	
5.1	hormones thyroïdiennes / dabrafénib	Pour discussion
5.2	rivaroxaban / vérapamil	Pour discussion
5.3	vancomycine / pipéracilline-tazobactam	Pour discussion
5.4	fluidione / pristinamycine	Pour discussion
5.5	rifampicine / metformine	Pour discussion
5.6	lévodopa+bensérazide	Pour discussion

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, la séance est ouverte. Il est rappelé aux membres que la séance fait l'objet d'un 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 d'intérêt avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié. De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit non identifié avec les dossiers à l'ordre du jour.

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

Dossier 1

Nom du dossier	IAM AVK (suite)	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Les AVK ont des décennies d'avance sur les AOD et une soixantaine d'interactions à leur actif, la majorité ayant été retenues avant la création de l'Agence du Médicament en 1993. L'évaluation des interactions a beaucoup évolué depuis.

Le GTIAM a entrepris une réévaluation de fond, afin d'identifier les interactions qui doivent être maintenues et celles qui relèvent de la coïncidence.

A partir du Thesaurus (édition 2018), trois groupes d'interactions ont été identifiés :

1/ IAM pharmacodynamiques qui éventuellement s'apparentent à des doublons. Ce sont celles avec :

- l'apixaban, cf. IAM de classes « AOD plus AVK »,
- les héparines non fractionnées (curatives, sujet âgé) qui doit figurer, comme les HBPM curatives/sujet âgé, avec tous les anticoagulants oraux,
- les thrombolytiques, idem
- le tramadol. idem, comme les ISRS et les mixtes NA+/5HT+

2/ IAM validées par des études, des cas publiés, le cas échéant à l'occasion de procédures EU.

Ce sont celles avec les molécules ou classes suivantes :

Androgènes, anticonvulsivants inducteurs, deferasirox, efavirenz, fluoroquinolones, 5 fluoro-uracile, glucosamine, inhibiteurs de protéases, lévocarnitine, macrolides, méthylprednisolone, miconazole, millepertuis, névirapine, noscapine, orlistat, paracétamol, pentoxifylline, proguanil, rifampicine, ropinirole, tibolone

3/ Les IAM suivantes ont fait l'objet d'une actualisation-réévaluation, à l'issue de laquelle le GTIAM a décidé de maintenir celles qui apparaissent en gras. Celles en italiques feront l'objet d'une évaluation ultérieure.

~~alcool~~, ~~allopurinol~~, ~~alpha-tocophérol~~, **amiodarone**, **aprépitant**, *bicalutamide*, **bosentan**, **céfamandole**, **ceftriaxone**, **cimétidine**, **clindamycine**, *cobicistat*, **colchicine**, **cotrimoxazole**, **cyclines**, **cytotoxiques**, **danazol**, **disulfirame**, ~~dronedarone~~, **éconazole**, **fibrates**, *fluconazole*, *griséofulvine*, *statines*, *itraconazole*, **pristinamycine**, *propafénone*, *raloxifène*, *sucralfate*, **sulfamides** (~~sulfadoxine~~, ~~sulfafurazole~~, ~~sulfaméthizole~~), *tamoxifène*, *voriconazole*.

Les IAM non conservées reposent sur des éléments de très faible niveau de preuves, qui ne sont pas étayés par de nouvelles données depuis plus de 25 ans.

Remarques

Le libellé est pour les IAM suivantes

- + amiodarone : maintenir la surveillance jusqu'à 4 semaines (hyperthyroïdie infraclinique, longue demi-vie)
- + allopurinol et autres thiopurines : retrait du libellé évoquant le mécanisme d'action
- + aprépitant : la PE devient une àPeC, eu égard au schéma d'administration
- + céfamandole, ceftriaxone, céfazoline : l'IAM est pharmacodynamique, par implication du facteur V, et elles sont regroupées dans un chapeau large intitulé « AVK et hémostase ». A cet effet, la cefotaxime sera investiguée.

- + cimétidine : devient une àPeC
- + clindamycine : comme avec les céphalosporines, cette IAM rentre dans le chapeau.
- + cyclines : idem. Toutefois, la tigécycline sera isolée, en raison d'un mécanisme d'action qui lui est propre (action sur le fibrinogène).
- + cytotoxiques : isolement du 5-FU, mais chapeau existant à garder. En général, les AVK sont évités en cas de K.
- + danazol : mécanisme d'action fibrinolytiques, cf. tigacycline.
- + pristinamycine : l'étude de Dijon permet d'inclure la pristinamycine avec les anti-infectieux comme les macrolides, dont elle est proche.

La fin de l'évaluation est programmée à la séance ultérieure.

Questions posées :

La réévaluation des IAM des AVK, commencée ici, est-elle validée par le GTIAM?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstentions	0
Avis relatif à la question posée	favorable

Dossier 2

Nom du dossier	lamotrigine et contraception hormonale	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Présentation du dossier

Le CRPV de Lyon alerte sur les conséquences de la MEG récente faite avec l'association lamotrigine et contraception hormonale :

« Diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Egalement, mais plus rare, risque de diminution de l'efficacité contraceptive. »

Or personne n'a envie d'avoir "rarement" une grossesse non désirée, ce qui revient à dire qu'il faut utiliser une contraception non hormonale ou un autre antiépileptique.

Si l'interaction est bien documentée sur le déséquilibre du traitement par lamotrigine sous COC, le niveau de preuve de l'interaction dans l'autre sens est faible. La lamotrigine assez largement utilisée chez les femmes jeunes, depuis que l'utilisation de l'acide valproïque a été restreinte aux femmes ménopausées. Émettre un doute sur l'efficacité des COC revient presque à proposer une entrée dans la contraception par stérilet ...

Le key-paper du BJCP ne retrouve aucune corrélation entre les augmentations de FSH/LH ou de SBG et les concentrations de progestérone, du progestatif, etc. Dans tous les cas, la progestérone est restée < à 5 ng/ml, ce qui est insuffisant pour proposer un suivi de tel ou tel paramètre.

Question	Faut-il revenir au libellé antérieur qui ne mentionnait pas d'effet des estroprogestatifs sur la lamotrigine ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatif à la question posée	favorable	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 3

Nom du dossier	baclofène / seuil épileptogène	
Dossier thématique	☐	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☒	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Présentation du dossier

Deux aspects ont été discutés lors des CTPV d'avril 2013 et mai 2014:

- épilepsie lors de sevrage en baclofène (voire en sevrage d'alcool également) : diminution du seuil épileptogène
- abaissement du seuil épileptogène et myoclonies en cours de traitement (n = 14 ; cas graves : 78,5%) : il s'agit le plus souvent de convulsions et plus rarement de myoclonies.

Dans un seul cas, le patient n'a ni antécédents épileptiques ni facteurs favorisants (IMV - intoxication médicamenteuse volontaire, alcoolisation, sevrage alcoolique, association à des médicaments proconvulsivants).

L'évolution de ces cas est favorable dans 64% des cas, encore en cours dans 21 % des cas ; dans 1 cas elle est inconnue, et, dans 1 cas, l'évolution s'est compliquée d'un OAP qui a conduit au décès.

La conséquence sur la poursuite du traitement est variable. Arrêt du baclofène : 21% ; poursuite : 29% ; diminution de posologie : 7% ; absence d'information : 43%.

A noter que sur les 378 patients observés, on n'a la notion d'antécédents épileptiques que pour sept d'entre eux ; parmi ces sept patients, six n'ont présenté aucune crise convulsive au moment de la notification.

Les cas graves (11 : 78,5%) sont :

- crise convulsive (90 mg/j, survenue pendant le 1er mois de traitement dans un contexte d'alcoolisation,
- crise (150 mg/j, survenue avec baclofène associé à la quétiapine et la venlafaxine,
- crise (90 mg/j, survenue à J+19 chez un patient sans antécédent,
- crise (100 mg, dans un contexte d'antécédents de convulsions de sevrage et de réalcoolisation,
- crises (60 mg/j, survenues au 8ème mois de traitement et dans un contexte de sevrage alcoolique,

- myoclonies (le baclofène étant associé avec une β -lactamine IV,
- crise convulsive (60 mg/j, survenue pendant le 7ème mois de traitement, après la prise d'1 verre d'alcool,
- clonies dans un contexte d'IMV,
- crise tonico-clonique dans un contexte d'IMV,
- convulsions 150 mg/j, après 4 mois de traitement chez une épileptique connue,
- crise 30 mg/j, survenue au bout de 3 mois de traitement chez un patient ayant des antécédents de crise épileptique de sevrage (?) et consommant 2 bières par semaine.

Les cas non graves (3) sont :

- myoclonies oculaires et manuelles,
- myoclonie,
- aggravation chez un épileptique connu.

A noter que le surdosage en baclofène peut aussi provoquer (rarement) des crises tonico-cloniques, voire un coma.

Question	Faut-il inclure le baclofène dans la liste de médicaments qui abaissent le seuil épileptogène ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		8	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		8	
Nombre d'abstentions		0	
Avis relatif à la question posée		défavorable	

Dossier 4

Nom du dossier		Inhibiteurs du CYP3A4 / quinidine	
Dossier thématique		☐	
Dossiers Produits – Substances (National)		☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)		☒	
	Critères de passage		
	Besoin d’une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
	Besoin d’un avis collégial ou complémentaire		☒
	Caractère innovant du dossier		☐
	Impact majeur de santé publique		☒

Références bibliographiques

Thompson KA et al. Plasma concentrations of quinidine, its major metabolites, and dihydroquinidine in patients with torsades de pointes. CPT 1988;43:

Présentation du dossier

La quinidine est un substrat du CYP3A4, actuellement contre-indiquée avec quasiment tous les inhibiteurs du CYP3A4.

Son métabolite 3-hydroxylé est actif, ce qui permet de raisonner en fraction active. Sans connaître l'équipotence ni le rapport des expositions, l'activité pharmacologique ne devrait pas être (trop) sensible à l'inhibition enzymatique ni même à l'induction. En raisonnant en fraction active, il serait logique de retirer ces CI.

Il a pu être évoqué une toxicité cardiologique (torsades de pointes) portée par le métabolite actif. L'induction serait alors potentiellement à risque, contrairement à l'inhibition. Une étude a comparé 19 patients avec TdP et 38 patients contrôles tous traités par quinidine, avec mesure de quinidine et métabolites dans le sang : pas de différence entre les groupes.

Plusieurs publications (non récentes) montrent une réduction des concentrations de quinidine, ayant conduit à augmenter les doses. Toutefois, il n'y a pas de cardiotoxicité objectivée en association avec des inducteurs. Ceci constitue un argument de poids, si l'on considère le volume de quinidine prescrit.

Il est proposé de dégrader la contre-indication actuelle en précaution d'emploi, avec surveillance clinique régulière.

Questions	Faut-il dégrader la CI des IAM PK de la quinidine résultant d'une inhibition enzymatique en précaution d'emploi ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatif à la question posée		favorable
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 5

Nom du dossier	morphiniques / BZD	
Dossier thématique	☒	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Présentation du dossier

A l'occasion d'une variation EU, le libellé émis par PRAC est le suivant :

« L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les BZD augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif déresseur du SNC. Il convient de limiter tant la dose que la durée d'utilisation. »

Le libellé du Thesaurus est plus succinct :

« Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. »

Il convient de supprimer le terme « surdosage », car les personnes âgées sont davantage exposées à ce risque, même sans surdosage.

Le GTIAM est favorable à un libellé qui se rapproche de celui du PRAC :

« *Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.* »

Question	Faut-il modifier l'actuel libellé entre les morphiniques et les BZD ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatif à la question posée	favorable	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le nouveau libellé est : MORPHINIQUES + BENZODIAZEPINES ET APPARENTES, PHENOBARBITAL Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association. A prendre en compte	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 6

Nom du dossier	propofol / succinylcholine	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Références documentaires

Nightingale P et al. Induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium. *Postgrad Med J* 1985;61 suppl 3:31-34.

Baraka A. Severe bradycardia following propofol-suxamethonium sequence. *Br J Anaesth* 1988;61:482-83.

Egan TD, Brock-Utne JG. Asystole after anesthesia induction with a fentanyl, propofol, and succinylcholine sequence. *Anesth Analg* 1991;73:818-20.

Guisse PA. Asystole following propofol and fentanyl in an anxious patient. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:116-18.

Dorrington KL. Asystole with convulsion following a subanaesthetic dose of propofol plus fentanyl. *Anaesthesia* 1989;44:658-59.

Présentation du dossier

Le RCP d'un propofol (celui de Fresenius) mentionne en 4.5:

« La survenue d'une bradycardie et d'un arrêt cardiaque est possible après traitement par le suxaméthonium ou la néostigmine. »

Une bradycardie a été rapportée avec des anesthésiques généraux (propofol, thiopental, étomidate) associés à des curares dépolarisants (atracurium, vécurocurium) ou hyperpolarisants (succinylcholine), notamment en présence d'un opiacé (fentanyl).

Cette bradycardie ne survient pas en cas de prémédication par l'atropine.

Ces associations correspondent à des schémas classiques pour une anesthésie avec induction rapide.

La bradycardie a pu être observée avec chacun des trois anesthésiques généraux pris isolément, et serait additive. Des asystolies ont été retrouvées dans ce contexte.

Il n'existe pas de données supplémentaires sur cette association. Fentanyl (dépression centrale ?), propofol (effet vagotonique ou sympatholytique) et suxamethonium (effet agoniste récepteur muscarinique du nerf vague) ont des effets bradycardisants possiblement additifs mais pas assez de données pour retenir une réelle interaction avec impact clinique.

Surtout, l'intérêt de retenir cette interaction est limité, alors qu'elle est couramment mise en œuvre dans l'induction en séquence rapide (recommandation commune SFAR-SRLF « intubation et extubation du patient en réanimation »).

Question	Faut-il retenir une interaction entre le propofol et la succinylcholine ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		8	
Nombre d’avis favorables		0	
Nombre d’avis défavorables		8	
Nombre d’abstentions		0	
Avis relatif à la question posée		défavorable	
Proposition d’action :		Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 7

Nom du dossier	diurétiques épargneurs de K⁺ / sels de K⁺	
Dossier thématique	☐	
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☒	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Présentation du dossier

Cette IAM a longtemps fait l'objet d'un double niveau CI/Assdec dans le Thesaurus, le second étant réservé aux cas avec hypokaliémie.

L'ANSM était souvent sollicitée par des professionnels de santé qui se retrouvaient dans le cas de figure de devoir co-prescrire l'un de ces diurétiques en même temps qu'un soluté isotonique, par exemple, avec une « CI » qui empêchait la délivrance.

Afin de ne pas entraver ce type de prescription, l'ANSM a donc proposé une association déconseillée univoque, conforme aux recommandations du Guideline EU, puisqu'une CI a un caractère formel.

La firme titulaire de l'AMM d'un sel de potassium indiqué dans l'hypokaliémie, interroge l'ANSM à ce sujet, car il lui semble que le nouveau libellé autorise l'association dans toutes les situations. Le GTIAM rappelle que des patients peuvent recevoir des anti-aldostérone et des ARA2 en même temps que des suppléments potassiques (il y a en général aussi un thiazidique), en général par des spécialistes avertis, et qu'il s'agit typiquement d'une association déconseillée.

Il est proposé de renforcer le libellé en rappelant la nécessité de contrôler l'ionogramme.

Question	Faut-il modifier l'actuel libellé?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	favorable	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le nouveau libellé est : DIURETIQUES EPARGNEURS DE POTASSIUM + POTASSIUM (SELS) Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémants). Association déconseillée Surveillance régulière de l'ionogramme, notamment en début de traitement.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 8

Nom du dossier	gliptines / IEC
Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☒

Présentation du dossier

Le PRAC remet en question cette interaction au motif qu'il n'y a pas assez de preuve de l'augmentation du risque. Le signal a été clôturé. C'est à partir de celui-ci que le GTIAM a émis récemment un chapeau incluant l'ensemble des médicaments pouvant occasionner un angio-oedème par le mécanisme impliquant la bradykinine (GTIAM 113 du 6 mars 2017).

Le groupe de travail considère que ce risque potentiellement fatal, dont la toux constitue un prodrome, est fréquemment rapporté, entre gliptines et IEC notamment, et l'association pourrait se donner sans y penser en l'absence de mise en garde.

Question	Faut-il suivre l'Europe et retirer le chapeau « médicaments, angio-œdème et bradykinine » dans le Thesaurus?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstentions		0
Avis relatif à la question posée	défavorable.	

Dossier 9

Nom du dossier	milnacipran / bupropion, méthylphénidate	
Dossier thématique		
Dossiers Produits – Substances (National)	☐	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☒	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Références documentaires

Van Waes V et al. SSRI antidepressants potentiate methylphenidate (Ritalin)-induced gene regulation in the adolescent striatum. Eur J Neurosci 2010;32:435:47

Foley KF et al. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev Neurother 2006; 6:1246–1265

Présentation du dossier

Dans le cadre de l'évaluation d'un dossier européen de milnacipran, la cellule IAM est sollicitée sur le libellé suivant : « Interaction with amphetamines may lead to serotonin syndrome ».

Cette demande fait suite à celle émise par la FDA pour les inhibiteurs de la sérotonine sélectifs ou non, concernant leur utilisation à des amphétamines. La firme a identifié 8 cas décrivant un syndrome sérotoninergique chez des patients traités par dérivés amphétaminiques (bupropion et méthylphénidate).

Le nouveau cas rapporté n'est pas particulièrement en faveur d'une "interaction". Il y a eu une augmentation de dose qui peut expliquer la symptomatologie fruste mais néanmoins évocatrice.

Le milnacipran est peu représenté dans l'étude de Abadie et al (2014), qui concerne la seule BNPV.

Aux US, il est plus largement donné dans la fibromyalgie. Le détail des 8 cas précédents devrait être fourni par la firme, ne serait-ce que pour connaître les éléments sur lesquels le diagnostic a été posé (doses, associations, chronologie, signes cliniques).

Le milnacipran est un inhibiteur (non sélectif) de la recapture de la sérotonine (5HT), comme la venlafaxine ou la duloxétine. Dans le sujet présent, c'est la 5HT qui est au cœur du débat, et donc aussi bien les ISRS que les imipraminiques 5HT+, type amitriptyline ou clomipramine. La réflexion dépasse donc ce seul antidépresseur.

Enfin, il faut rappeler que l'association des antidépresseurs au méthylphénidate est parfois mise à profit pour d'accélérer l'effet antidépresseur, cf. GTIAM de mars 2018. Cet effet passerait par une augmentation de la production de dopamine.

Une revue bibliographique et une recherche BNPV ont été effectuées, cette dernière élargissant celle menée par le CRPV de Toulouse, où les effets observés étaient assez hétérogènes selon les molécules (hallucinations, convulsions, voire amélioration de la pathologie sous-jacente), et de plus peu fréquents.

1/ Le bupropion est un sympathomimétique alpha indirect. Il a un effet minime sur la recapture des indolamines, avec une activité 5HT+ indirecte par régulation sur la VMAT2 (Vesicular monoamine transporter 2) qui permet l'entrée de sérotonine dans le cytosol jusqu'aux vésicules présynaptiques.

Un patient de 15 ans a présenté un syndrome sérotoninergique après un surdosage volontaire en bupropion. Une analyse toxicologique a révélé qu'il s'agissait du seul médicament consommé.

Une recherche sur le registre ToxIC a révélé que sur 69 cas de syndromes sérotoninergiques chez des patients traités par bupropion, 8 concernaient des patients avec cette molécule pour seul traitement.

Il existe 238 et 59 cas de syndrome sérotoninergique dans les bases Vigilyse et ToxIC, respectivement, mais rien dans la BNPV. Ces cas surviennent en association avec des ISRS/INSRS. En l'absence de narratif, il est impossible de conclure à une IAM entre eux plutôt qu'à un effet propre de l'antidépresseur.

2/ Le méthylphénidate

Pas de syndrome sérotoninergique décrit dans la BNPV, 9 cas dans Vigilyse, tous avec un IRS.

Une patiente de 63 ans traitée par sertraline a présenté un syndrome sérotoninergique plusieurs jours après l'introduction de méthylphénidate.

En conclusion, le bupropion rejoint la classe des médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique, à laquelle appartient le milnacipran. Il y a donc de facto une association à prendre en compte entre eux.

Question	Y a-t-il une interaction entre le milnacipran et le méthylphénidate ?
-----------------	---

Votes

Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	défavorable.

Dossier 10

Nom du dossier	hormones thyroïdiennes / dabrafénib	
-----------------------	-------------------------------------	--

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☒

Références documentaires

Illouz F et al. Modification de la fonction thyroïdienne par les inhibiteurs de tyrosine kinase. Correspondances en Métabolisme Hormones Diabète et Nutrition. 2011;15 :234-39

Bossert C et al. Les complications thyroïdiennes des inhibiteurs de tyrosine kinase. mt 2011;17: 302-29

Présentation du dossier

Un cas remonté par les CRPV évoque une interaction entre le dabrafénib, inducteur enzymatique, et la lévothyroxine, métabolisée par l'UGT, avec survenue d'une hypothyroïdie.

Dans le Thesaurus, avec la classe thérapeutique "hormones thyroïdiennes", le dabrafénib n'est pas cité. Seuls les sont anticonvulsivants inducteurs enzymatiques la rifampicine, la rifabutine, le ritonavir, le millepertuis.

Il est probable que le dabrafénib entraîne des déséquilibres de la fonction thyroïdienne, comme le sunitinib ou d'autres ITK, avec des mécanismes différents. Avec l'imatinib, on ne retrouve pas d'effet indésirable sur la fonction thyroïdienne, mais une aggravation de l'hypothyroïdie chez des patients supplémentés en lévothyroxine.

Au total, il n'est pas exclu qu'il y ait une double raison PK/PD à la survenue de ce cas, qui pour le moment reste isolé, ce qui ne justifie pas de retenir une IAM uniquement PK.

L'interaction retenue en 2012 avec le sumatinib et l'imatinib est supprimée, puisqu'il ne s'agit pas d'une interaction à proprement parler avec la lévothyroxine, mais de la nécessité d'une surveillance clinique et biologique.

Question	Faut-il retenir une interaction entre la lévothyroxine et le dabrafénib ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global	8		
Nombre d'avis favorables	0		
Nombre d'avis défavorables	8		
Nombre d'abstention	0		
Avis relatif à la question posée	défavorable		

Dossier 11

Nom du dossier	rivaroxaban / vérapamil	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
Caractère innovant du dossier		☐
Impact majeur de santé publique		☒

Présentation du dossier

Patiente de 96 ans traitée au long cours par clopidogrel et vérapamil, avec une clairance rénale normale (pour l'âge). Pour suspicion de TVP/EP, elle reçoit dans un service d'urgence un comprimé de Xarelto 15 mg. Environ 3 heures plus tard, soit à la Cmax du rivaroxaban, survient un épisode hypotensif avec malaise et méléna, et baisse de l'hémoglobine de 2 points. Dans la soirée, épisodes de rectorragie et d'hypotension, et perte d'un nouveau point d'hémoglobine imposant la transfusion de 3 culots globulaires au total.

L'hémorragie digestive basse s'est donc produite après la première prise de rivaroxaban, anticoagulant d'action directe par inhibition du facteur Xa et substrat du CYP3A4, chez une patiente âgée déjà traitée par clopidogrel (anti-agrégant plaquettaire) et vérapamil (inhibiteur modéré du CYP3A4 et de la P-gp).

La FDA fait état d'une interaction modérée entre le vérapamil et le rivaroxaban, basée sur le constat d'une augmentation de 50% de l'AUC de ce dernier, ce qui augmente potentiellement le risque hémorragique : les auteurs préconisent une diminution de dose à 10 mg/j en cas d'association au vérapamil. Il s'agit donc d'une interaction pharmacocinétique sans traduction clinique documentée.

L'interaction rivaroxaban / clopidogrel est « à prendre en compte » dans le Thesaurus. La FDA la classe en interaction majeure, ce qui n'est pas contradictoire : il s'agit d'une interaction pharmacodynamique par addition d'effets sur l'hémostase, documentée en clinique. Dans les interactions en lien avec l'hémostase, les IAM PK, réelles, pèsent beaucoup moins en termes de retentissement clinique que les PD.

Au plan métabolique, les AOD rivaroxaban et apixaban sont substrats du CYP3A4, le dabigatran est un substrat de la P-gp. Les RCP de l'apixaban et de l'edoxaban (usage très particulier...) signalent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'AOD avec le vérapamil.

Le GTIAM rappelle que ce délai de survenue du saignement est très bref (3 heures après la prise de rivaroxaban) et ne permet pas d'imputer l'effet à l'AOD, mais bien plus sûrement à la prise concomitante de clopidogrel, surtout au vu de l'âge de la patiente. Ce cas ne suffit pas pour retenir l'interaction.

Question	Faut-il retenir une interaction entre le rivaroxaban et le vérapamil ?
-----------------	--

Votes

Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstentions	0
Avis relatif à la question posée	défavorable

Dossier 12

Nom du dossier	vancomycine / pipéracilline-tazobactam
-----------------------	---

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire /	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☒

Références documentaires

Rutter WC, Cox JN et al. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:2.

Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy.* 2014;34:670-6

Karino S, Kaye KS et al. Epidemiology of acute kidney injury among patients receiving concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam: opportunities for antimicrobial stewardship. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3743-50.

Giuliano CA, Patel CR, Kale-Pradhan PB. Is the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin associated with development of acute kidney injury? A meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2016;36:1217-28

Présentation du dossier

Le CRPV de Saint-Vincent de Paul rapporte plusieurs de cas de patients traités par vancomycine et pipéracilline/tazobactam ayant développé une IRA. Le CRPV de Rennes a fait également des requêtes dans le PMSI intra CHU. Il semble y avoir une majoration de la néphrotoxicité avec cette association, tout en sachant que la vancomycine a un effet-dose.

Une procédure d'harmonisation européenne a abouti à la mention suivante, dans la rubrique Interactions de pipéracilline/tazobactam : « Une augmentation de l'incidence de lésion rénale aiguë chez des patients traités par une association de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine, en comparaison à des patients traités par vancomycine seule, a été rapportée dans des études (voir rubrique 4.4). Certaines de ces études ont montré que l'interaction est dépendante de la dose de vancomycine. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre pipéracilline/tazobactam et vancomycine. »

Pour la vancomycine, l'information sur la néphrotoxicité a été renforcée, adaptation posologique et surveillance étroite de la fonction rénale, mais sans retentir sur la rubrique Interactions.

Plusieurs équipes d'infectiologues interrogées sont avertis de cette néphrotoxicité. Tous affirment avoir des alternatives à leur disposition, et ne nécessiter qu'exceptionnellement cette association.

Question	Faut-il retenir une interaction spécifique entre la vancomycine et la pipéracilline/tazobactam?
-----------------	---

Votes

Nombre de votants sur nombre global	8
Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstentions	0

Avis relatif à la question posée

Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le nouveau libellé est : VANCOMYCINE + PIPERACILLINE/TAZOBACTAM Risque majoré de néphrotoxicité, en comparaison à la vancomycine seule. <u>Association déconseillée</u>	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 13

Nom du dossier	fluindione / pristinamycine
-----------------------	------------------------------------

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☒

Présentation du dossier

D'après la fiche dense, le surdosage en AVK pourrait venir d'une IAM avec la pristinamycine.
 Syndrome cardio-rénal concomitant à une infection (érysipèle).
 Cette IAM a été revue dans le cadre général des IAM avec les AVK (notamment les antibiotiques).

Dossier 14

Nom du dossier	rifampicine / metformine
-----------------------	---------------------------------

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
Caractère innovant du dossier	☐
Impact majeur de santé publique	☒

Présentation du dossier :

Les IAM de la metformine récemment retenues lors d'une procédure européenne évoquent une augmentation de ses concentrations avec la ranolazine, le triméthoprim, le vandétanib, l'isavuconazole.

Ces IAM ont été retenues à partir d'études sur transporteurs in vitro. Elles ne sont pas documentées en clinique, ni par une étude chez le volontaire, ni par des observations.

A l'inverse, l'IAM avec la rifampicine repose sur une étude de phase I.

Question	Faut-il maintenir les interactions retenues depuis les tests in vitro dans le Thesaurus ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global			8
Nombre d'avis favorables			0
Nombre d'avis défavorables			8
Nombre d'abstentions			0
Avis relatif à la question posée	défavorable		

Dossier 15

Nom du dossier		lévodopa-benzéraside
	Critères de passage	
	Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	☐
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	☒
	Caractère innovant du dossier	☐
	Impact majeur de santé publique	☒

Références documentaires

Gershanik OS et al. Isoniazid therapy in Parkinson's disease. Mov Disord 1988;3 :133-9
 Wenning GK et al. A clinical and pharmacokinetic case study of an interaction of levodopa and antituberculous therapy in Parkinson's disease. Mov Disorder 1995;10:664-7.
 Morgan JP. Isoniazid and levodopa. Ann Intern Med 1980;92 :434

Présentation du dossier

Cas marquant évoquant une interaction entre Rifinah® (isoniazide/rifampicine) et Modopar® (lévodopa/benzéraside).

Patient de 65 ans parkinsonien traité par Modopar®. Découverte d'une tuberculose rénale, instauration d'un traitement par Rifinah® conduisant à une aggravation de sa rigidité extrapyramidale, d'où l'augmentation des doses de MODOPAR® permettant une amélioration partielle. A l'arrêt du Rifinah®, le patient retrouve son état neurologique antérieur sur le plan de la maladie de Parkinson, avec une nette amélioration de la rigidité. Pas d'autre notification dans la BNPV.

Interaction non mentionnée dans les RCP correspondants, mais présente pour les spécialités Lévodopa/Carbidopa Teva et Duodopa et dans les monographies US (Stalevo®, Sinemet®), mais pas EU. A noter que l'isoniazide est un IAMO (comme le linézolide)

La littérature fait état d'une dyskinésie lévodopa-induite réduite en présence d'isoniazide chez un patient, ayant conduit à mener une étude chez 20 patients, avec une dose moyenne d'isoniazide de 300 mg (100 mg - 800 mg). L'effet bénéfique a bien été retrouvé, mais au prix d'une aggravation sévère du parkinsonisme

(réduction de la mobilité, périodes off plus longues), justifiant l'arrêt immédiat du traitement dans plusieurs cas, et chez tous les patients en 5 semaines en moyenne. Les performances motrices se sont normalisées. Sur le plan PK, les concentrations de lévodopa sont revenues à un niveau acceptable. Il n'y a pas d'autres éléments en faveur d'une interaction.

D'autres IAM sont proposées au niveau « à prendre en compte » :

- Les benzodiazépines peuvent réduire les effets thérapeutiques de la lévodopa

Avis GTIAM : défavorable. Résultats transitoires, inconstants, d'intensité modérée, avec des BZD pour la plupart non disponibles désormais. Etude cas-témoins (Acta Neurol Scand 2002) ne montrant pas de nécessité d'augmenter les doses de lévodopa dans les 6 mois qui suivent l'instauration d'une BZD.

- L'effet positif de la lévodopa sur la maladie de Parkinson est altéré par les antiépileptiques (phénytoïne) et la papavérine. Les sympathomimétiques peuvent augmenter les effets indésirables cardiovasculaires liés à la lévodopa. Dans la mesure où la lévodopa est compétitive de certains acides aminés, l'absorption de la lévodopa peut être perturbée chez les patients recevant un régime alimentaire riche en protéine. Les effets de l'administration d'antiacides et de lévodopa/carbidopa sur la biodisponibilité de la lévodopa n'ont pas été étudiés.

On retrouve avec la phénytoïne les mêmes effets (bénéfiques et indésirables) qu'avec l'isoniazide. Mais une seule publication est disponible, qui date de 1975, et porte sur 5 patients... Là aussi, cela est très insuffisant pour retenir une IAM.

Avec la papavérine, cet effet est retrouvé dans 7 cas, mais pas dans une étude contrôlée. Là encore, publications très anciennes et isolées.

Ces effets sont déroutants, car ils s'apparentent à la pathologie (avec des périodes on/off) sans qu'un mécanisme d'action puisse être évoqué. Les publications sont anciennes, peu nombreuses, aucune conduite à tenir ne peut être proposée qui puisse aider le neurologue.

Question	Faut-il retenir ces IAM avec la lévodopa (isoniazide, BZD, phénytoïne, papavérine) ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		8	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		8	
Nombre d'abstention		0	
Avis relatif à la question posée		défavorable	