

Numéro unique de document : GT042018023  
Date document : 01/10/2018  
Direction : DPAI  
Pôle : Evaluation centralisée  
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / M. Garcini

## GT 04 - IAM - N° 2018-002 Séance du lundi 24 septembre 2018

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Haleh BAGHERI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurent CHOUCHANA	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie HUEBER	évaluateur pharmacovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Programme de la séance

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 12/03/2018	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	clozapine / oméprazole	Pour discussion
2.2	clozapine / valproate	Pour discussion
2.3	pimozide / fluoxétine	Pour discussion
2.4	tamoxifène / inducteurs enzymatiques	Pour discussion
2.5	tobramycine inhalée	Pour discussion
2.6	Réévaluation des IAM des AVK	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	PSUSA pemetrexed / lansoprazole	
4.2	PSUSA paracétamol	Pour discussion
4.3	acide valproïque / contraceptifs hormonaux	Pour discussion
<b>5.</b>	<b>Cas marquants</b>	
5.1	MTX / MEOPA	Pour discussion
5.2	MTX / lévétiracétam	Pour discussion
5.3	rivaroxaban / amiodarone	Pour discussion
5.4	tolvaptan / cobicistat	Pour discussion
<b>6.</b>	<b>Saisines</b>	
6.1	ticagrelor / complément XtraSlim 700	Pour discussion
<b>7.</b>	<b>Autres</b>	

## 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	<b>clozapine / oméprazole</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Critères de passage

Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Frick A, Kopitz J, Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:121-3

Mookhoek EJ, Loonen AMJ. Does the change of omeprazole to pantoprazole affect clozapine plasma concentrations? *BJCP* 2002;53:545

### Présentation du dossier

La clozapine est un substrat du CYP1A2 dont l'oméprazole est un inducteur de référence.

Un médecin du CHU d'Angers a interrogé le CRPV sur le risque de baisse voire de perte d'efficacité de la clozapine en cas de traitement par oméprazole. Cette hypothèse serait à redouter à l'introduction de l'oméprazole chez un patient déjà équilibré par l'antipsychotique. A l'inverse, le remplacement de l'oméprazole par un autre IPP pourrait amener à un surdosage en clozapine.

Une requête large de la BNPV, portant sur les observations associant ces deux médicaments, a retrouvé 21 observations dont l'une en triple (doublons firmes et CRPV Toulouse). Les effets rapportés sont surtout de nature hématologique (neutropénie, éventuellement favorisée par la carbamazépine) ou en rapport avec la pathologie parkinsonienne (dyskinésie tardive), ou sans rapport (entérocologie nérosante, colite ischémique, diarrhée sanglante, tachycardie auriculaire, INR augmenté, rash). Il n'y a pas de cas de recrudescence d'une pathologie psychiatrique chez un patient bien équilibré par la clozapine après introduction d'oméprazole.

L'observation doublon notifiée par les deux titulaires en décembre 2010 se fait l'écho d'une publication qui, malgré son titre, concerne deux (2) patients dont les concentrations de clozapine ont diminué de 45% à l'introduction de l'oméprazole. Elle n'a pas de traduction clinique au sens où on aurait pu l'attendre. Certes, la patiente est hospitalisée pour des manifestations psychiatriques à type d'aggravation de l'agitation et d'hallucinations, mais les concentrations de clozapine sont normales. Le switch de l'oméprazole à l'ésoméprazole quadruple les concentrations de clozapine (mais pas de son métabolite déméthylé), ce qui pourrait être en faveur d'une induction préexistante par l'oméprazole. La patiente ne fume pas, ce qui permet à la remontée des concentrations d'être plus apparente. Par contre, la date d'hospitalisation n'est pas connue, elle se situe en avril 2010, peut-être la veille du 28 avril, jour où l'ésoméprazole, seul IPP dispensé sur place, est introduit. On imagine mal la patiente hospitalisée consommant ses propres médicaments. Le délai entre le remplacement de l'un par l'autre n'est pas connu, mais les concentrations de clozapine sont normales à l'entrée de l'hospitalisation. Or le 2e dosage intervient deux jours après le changement d'IPP.

L'observation TO201000744, notifiée au CRPV en juin 2010, concerne une patiente de 51 ans également traitée par clozapine, cyamémazine et oméprazole puis ésoméprazole. Les comédications enregistrées diffèrent, dans la mesure où il y a ici de l'aspirine à doses cardiologique et une BZD, l'alprazolam, mais pas l'antiasthmatique ni de pilule contraceptive. Il est fort probable qu'il s'agisse de la même patiente, puisque les concentrations de clozapine sont du même ordre au départ, autour de 300 ng/ml. Les concentrations de clozapine sont là aussi quadruplées dans les 24 h après le changement d'IPP. C'est cette augmentation

qui constitue l'effet indésirable rapporté, et non l'aggravation des symptômes psychiatriques, comme dans les fiches émises par les firmes.

La pertinence de cette observation en faveur d'une éventuelle interaction est considérablement atténuée par une évidence métabolique : le quadruplement des concentrations 2 jours après l'arrêt d'un traitement inducteur est très peu vraisemblable.

Par ailleurs, le monitoring des concentrations de clozapine n'est pas habituel, et on peut s'interroger sur les raisons qui ont amené à pratiquer ce dosage à deux jours d'intervalle. La question d'une altération de l'observance antérieure à l'hospitalisation est posée.

(A noter que le dosage de la clozapine est intra-érythrocytaire et non plasmatique)

Néanmoins, il y a les deux cas publiés. Il y a aussi cette brève du BJCP, mentionnant une étude rétrospective qui ne porte que sur 13 patients recevant l'association clozapine et oméprazole, et chez qui l'IPP a été remplacé par le pantoprazole. Ici, 6 semaines au moins séparent les dosages de l'antipsychotique. La moyenne est rigoureusement la même avant/après (382ng/l !). Les concentrations de clozapine augmentent chez 5 patients. Mais de façon non surprenante, cette augmentation est corrélée à la consommation de tabac, et non à la prise d'oméprazole.

A souligner qu'aucun signal dans ce sens n'est retrouvé dans le dernier PSUR d'oméprazole.

Le niveau de preuves en faveur de cette IAM est donc très faible, si ce n'est inexistant, surtout en considérant que cette association est largement prescrite.

Question	Faut-il retenir une interaction entre ces deux médicaments ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	défavorable

## Dossier 2

Nom du dossier	clozapine / valproate	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Malik S et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. Schizophrenia Res 2018; 195: 267-73.

Rouleau B et al. Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. Pharmactuel 2008;41:87-93

Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy. Int J Psychiatry Med 2016;51:104-15

Ronaldson KJ et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case–control study. Schizophrenia Research 2012;141:173-78.

### Présentation du dossier

Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. Les cas sont représentés par les patients ayant dû interrompre le traitement par clozapine en raison d'une neutropénie. Les témoins sont appariés quand des « clozapinémies » sont disponibles, avec appariement sur la durée du traitement.

Il existe une corrélation entre l'événement (neutropénie) et l'âge (tranche de 17-29 ans) ainsi que l'ethnie (Noirs vs. Caucasiens).

Les limites de cette étude résident déjà dans la taille des effectifs (136 dans chaque groupe) d'où des intervalles de confiance (IC) géants

Le valproate peut être considéré comme un facteur favorisant (OD=2.28 avec IC 1,27–4,18), à la réserve près de ces IC très larges.

Si l'on interprète les résultats à l'aune des Odds ratios, les SSRI réduiraient le risque de trois fois (OR=0,33, IC 0,15-0,75).

De la même façon, moins de clozapine provoque moins de neutropénie (339,2 mg vs 347,9 mg, p=0.008...). La discussion est à l'avenant, cf. l'étude de Meyer.

Le GTIAM souligne le caractère dose-dépendant des neutropénies au valproate et à la clozapine, et évoque le risque accru de myocardite en cas de titration trop rapide.

Deux requêtes ont été faites dans la BNPV, l'une recensant les neutropénies depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013, l'autre sans limitations dans le temps. Ceci dans la mesure où les notifications sur les neutropénies à la clozapine ont pu être plus nombreuses au début des années 90, lorsque l'accent était mis sur ce risque avec ce neuroleptique très novateur.

Depuis le 01/01/2013 :

On retrouve 9 cas de neutropénie avec l'association pour 78 observations, soit 11,54%%.

Avec la clozapine seule, il y a 187 neutropénies pour 882 observations (sachant que c'est une des principales raisons de notification), soit 21,0%.

Avec le valproate seul, il y a 135 neutropénies pour 3166 observations, soit 4,26% (le RCP indique « rares »).

Depuis la mise sur le marché de la clozapine :

On retrouve 60 cas de neutropénie avec l'association pour 243 observations, soit 25,6%.

Avec la clozapine seule, il y a 578 neutropénies pour 2317 observations, soit 24,9%.

Avec le valproate seul, il y a 568 neutropénies pour 11398 observations, soit 4,99%.

L'association ne majore donc pas le risque, qui semble même diminuer avec le temps (mais peut-être y avait-il des SSRI qui y ont contribué...).

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre la clozapine et le valproate?
-----------------	---

### Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	0

<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable
---	-------------

### Dossier 3

Nom du dossier	<b>pimozide / fluoxétine</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation du dossier

Cette association a été contre-indiquée il y a 20 ans, puis la CI supprimée peu de temps après par manque de cas décrits et d'étude de phase I dédiée.

Le pimozide est *surtout* un substrat du CYP3A4, la paroxétine est un inhibiteur du CYP2D6, comme la fluoxétine. Une étude PK sur volontaires sains a montré une inhibition du métabolisme du pimozide (à la dose unique de 2 mg) par la paroxétine (à la dose maximale de 60 mg) d'un facteur 2,5. Ce plus que doublement de l'exposition a justifié une contre-indication.

Quant à la sertraline, plutôt métabolisée par le CYP3A4, elle augmente l'AUC du pimozide de 40%. C'est moins que 150%, mais la marge thérapeutique étroite du pimozide a justifié aussi de retenir une CI.

La question se pose de contre-indiquer à nouveau le pimozide avec la fluoxétine, ou alors de considérer que la paroxétine est plus puissante que la fluoxétine pour inhiber le CYP2D6 (ce qui est partiellement vérifié avec le tamoxifène dans l'étude de Kelly et al, BMJ 2012).

Il est probable que la fluoxétine augmenterait l'AUC du pimozide d'au moins 40%.

Dans la BNPV, on retrouve quelques cas (bradycardie sinusale, symptômes extrapyramidaux, stupeur) entre la fluoxétine et le pimozide. Mais aucun torsade de pointes, fibrillation auriculaire ou autre HLT/PT en rapport avec ce trouble du rythme.

Pour les membres du GTIAM ayant voté pour, une CI, même en l'absence d'étude de phase I et de cas de TdP, serait en cohérence avec celle de la sertraline. Le vote contre s'explique par l'absence de cas rapportés.

<b>Question</b>	Faut-il contre-indiquer à nouveau la fluoxétine avec le pimozide ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		4
Nombre d'abstentions		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	favorable	
<b>Proposition d'action :</b>	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le libellé de l'interaction est :	
	FLUOXETINE + PIMOZIDE Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. CONTRE-INDICATION	

## Dossier 4

Nom du dossier	<b>tamoxifène / inducteurs enzymatiques</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Philipp D Hansten. The underrated risks of tamoxifen interactions. Eur J Drug Metab Pharmacokinetic 2018 43:495-508

SL Henderson et al. BMC Cancer 2016 DOI 10.1186/s12885-016-2342-x

Kivisto et al. Tamoxifene and toremifene concentrations in plasma are greatly decreased by rifampicin. Clin Pharmacol Ther 1998;64:648-54

Binkhorst L et al. Effet of CYP induction by rifampicin on tamoxifen exposure. Clin Pharmacol Ther 2012;92:62-67

Lien EA et al. Decreased concentrations of tamoxifen and its metabolites induced by aminogluthetimide. Cancer res 1990;50:5851-57

Teh LK et al. The risk of recurrence in breast cancer patients treated with tamoxifen: polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. AAPS J 2012;14:52-59

Kiyotani K et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. J Clin Oncol 28:1287-1293.

### Présentation du dossier

La cellule Interactions a pris connaissance d'une publication émanant d'une sommité dans les Interactions. L'article fait notamment un point très complet sur ce qui a pu être observé entre le tamoxifène et les inducteurs enzymatiques.

Pour rappel, le métabolisme du tamoxifène (TMX) a déjà été détaillé dans le RA du GT113.

Il fait appel essentiellement au CYP3A4 et au CYP2D6, cette dernière enzyme étant fondamentale pour produire de l'endoxifène, métabolite actif nécessaire à l'efficacité du pro-médicament. Deux métabolites intermédiaires sont produits, le N-desméthyl- et l'OH-TMX respectivement par le CYP3A4 et le CYP2D6. Ces deux métabolites intermédiaires donnent ensuite naissance à l'endoxifène, avec le CYP2D6 et le CYP3A4, respectivement.

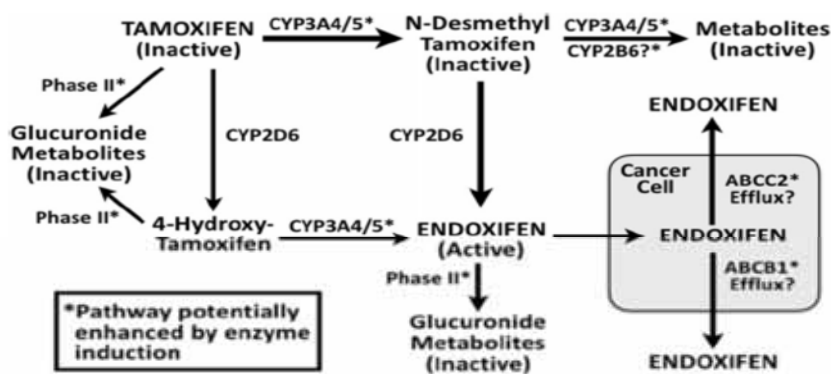


Fig. 1 Potential effects of enzyme inducers on endoxifen. CYP cytochrome P450

### Analyse des données

De très nombreuses publications indiquent que le CYP2D6 ne semble pas sensible à l'induction. Mais le CYP3A4 est le premier touché par de multiples inducteurs. Si la présence du CYP2D6 est nécessaire à la production de l'endoxifène, une induction du CYP3A4 devrait diminuer les concentrations de produit parent et augmenter la production d'endoxifène. Mais puisque l'endoxifène est ensuite glucuro-et sulfo-conjugué, sachant que l'UGT est une enzyme inductible, au moins par la rifampicine, les concentrations d'endoxifène sur lesquelles reposent l'efficacité, devrait être réduite. La prise d'inducteurs devrait donc, en tout état de cause, entraîner une réduction des concentrations en TMX, ce d'autant que la P-gp intervient dans son absorption. Son induction devrait réduire encore plus le TMX biodisponible. Il n'existe pas de données portant sur les transporteurs, mais si ceux-ci devaient être induits et provoquer un efflux hors de la cellule tumorale de l'endoxifène déjà diminué, ce mécanisme se surajouterait aux précédents, entérocytaire et hépatique.

Parmi diverses études ou observations existantes, il faut citer :

- Une étude chez 9 volontaires sains a montré, au bout de 5 jours de traitement par rifampicine, une réduction de 55% de l'AUC de TMX.
- Une étude chez seulement 4 patientes (3EM, 1 IM) ont montré une réduction drastique (65 à 85%) des concentrations de TMX et des métabolites intermédiaires, y compris de l'endoxifène, ce qui a justifié l'interruption de l'étude au vu de ces résultats.
- Le cas d'une patiente de 39 ans, catégorisée métaboliseur intermédiaire, et recevant à titre prophylactique, avant la mise sous TNF-alpha pour une colite ulcéreuse, 10 jours de rifampicine. Deux semaines après l'arrêt de la rifampicine, ses concentrations d'endoxifène, mesurées à 40 nM avant l'antibiothérapie, étaient passées à 15,8 nM.
- Une baisse encore plus grande est observée chez 6 patientes recevant de l'aminogluthétimide pendant 6 semaines, de 73% pour le TMX et de 93% pour l'endoxifène, devenu indétectable chez 1 patiente sur 2.
- Idem avec la phénytoïne : passage de l'endoxifène circulant de 33 à 4,72 nmol/L (soit des niveaux encore plus faibles que chez des patientes PM dosées au même endroit.
- chez des patientes stratifiées sur leur génotype en P-gp, l'issue est plus favorable chez celles qui ont une réduction de l'expression du transporteur. Cela a notamment été montré chez des patientes couplant un profil CYP2D6 intermédiaire et P-gp élevée : l'association des deux provoque des rechutes à 1 an au lieu de 4 ans avec seulement une des deux caractéristiques, au lieu des 2 associées.

L'utilisation d'inducteurs chez des patientes traitées par inhibiteurs du CYP2D6, notamment la fluoxétine ou la paroxétine, devrait d'ailleurs être formellement contre-indiquée, car même si le CYP2D6 n'est pas inductible, une réduction encore plus marquée des concentrations d'endoxifène serait hautement préjudiciable à l'issue favorable du traitement.



Le GTIAM reviendra sur les propositions du consortium US sur la pharmacogénétique (CPIC) d'augmentation de la dose à 40 mg dans certaines circonstances (Hertz DL et al. Tamoxifen dose escalation in patients with diminished CYP2D6 activity normalizes endoxifen concentrations without increasing toxicity. *Oncologist* 2016;21:795–803. Goetz MP et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *CPT* 2018;103:770-77. Le CR du GTIAM 113 avait d'ailleurs évoqué cette éventualité.

Le GTIAM est favorable à l'unanimité à une approche « no wait and see », compte tenu de l'enjeu thérapeutique.

Il est également unanimement favorable à ce que cette IAM concerne l'ensemble des inducteurs. En matière d'induction, la variabilité individuelle est grande. Même si le risque d'échec thérapeutique avec un inducteur modéré est plus faible, une mise en garde se justifie avec l'ensemble des médicaments ayant ce potentiel métabolique.

Les patientes pouvant sans doute dans ce contexte davantage recourir au millepertuis, celui-ci devra être contre-indiqué par précaution.

Le vote a porté sur le choix du niveau de contrainte avec l'ensemble des inducteurs enzymatiques.

<b>Question</b>	Quel niveau d'interaction faut-il retenir entre le tamoxifène et les inducteurs enzymatiques?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis pour « association déconseillée »		2
Nombre d'avis « pour association à prendre en compte »		7
Nombre d'abstention		1
<b>Avis relatif à la question posée</b>	favorable	
<b>Proposition d'action :</b>	Par GTIAM	Échéance : prochain Thesaurus
	Le libellé de l'interaction est :	
	TAMOXIFENE + INDUCTEURS ENZYMATIQUES Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par l'inducteur / par le millepertuis. A prendre en compte / CONTRE-INDICATION	

## Dossier 5

Nom du dossier	<b>tobramycine inhalée</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Présentation du dossier</b>		
La question se pose ici pour la tobramycine inhalée, mais elle vaut pour tout médicament :		

- qui a une marge thérapeutique étroite (ici, un aminoside),
- qui est administré à doses beaucoup plus faibles que par voie systémique,
- avec lequel on ne dispose pas (ou de peu) de données pharmacocinétiques avec la voie en question.
- en l'absence de signal en clinique avec cette forme pharmaceutique et à cette dose.

Sur quels critères faut-il extrapoler les IAM des voies systémiques aux voies « locales » ?

Comment définit-on un seuil toxique ?

Les réponses doivent bien sûr s'étudier au cas par cas.

Pour la tobramycine par voie inhalée, administrée de façon intermittente dans la mucoviscidose, cf. CR du GTIAM 115, des études rassurantes a priori ont été menées. Elles comparent essentiellement, avec des effectifs relativement limités, les concentrations circulantes et dans les expectorations de la tobramycine délivrée par deux formes de nébulisateur distinctes. La tolérance semble bonne, mais la vigilance est requise avec les formes inhalées, vu la proximité de l'oreille interne.

Un expert du GTIAM proposera à un de ses internes un sujet de thèse portant sur cette question.

En attente d'une réponse approfondie, et surtout de signal, le GTIAM est partisan d'un sursis à statuer.

## Dossier 6

Nom du dossier		IAM AVK	
Dossier thématique		<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>			
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques			<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire			<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier			<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique			<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation du dossier

Le groupe de travail serait partisan d'un texte général (« chapeau » du Thesaurus) rappelant que les valeurs de l'INR sont sujettes à de fréquentes variations qui débordent du champ d'une simple interaction, ne serait-ce qu'en cas de fièvre, d'un syndrome inflammatoire ou infectieux. De même, l'INR étant un paramètre indirect, on peut saigner à INR normal et inversement ne pas saigner à INR élevé.

Par ailleurs, il est rappelé que, parmi les très nombreuses IAM retenues avec les AVK, beaucoup sont anciennes et témoignent d'une concomitance de traitements avec variation d'INR, sans que la relation causale ait été établie.

Le GTIAM souhaiterait conserver les IAM correctement documentées, tout en rappelant dans le chapeau la nécessité de renforcer la surveillance de l'INR à chaque modification de traitement (qu'il s'agisse d'un arrêt ou de l'introduction d'un médicament), voire d'une modification de régime alimentaire à base d'aliments riches en vitamine K.

Les IAM PD avec les médicaments agissant à n'importe quelle étape de l'hémostase, type héparines, AOD, antiagrégants, etc., ne sont pas remises en question.

Les IAM PK ou à mécanisme inconnu et provenant d'observations isolées +/- documentées feront l'objet d'une ré-évaluation par le GTIAM.

## Dossier 7

Nom du dossier	pemetrexed / lansoprazole	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Ikemura K et al. Lansoprazole exacerbates pemetrexed-mediated hematologic toxicity by competitive inhibition of renal basolateral human Organic Anion Transporter 3. *Drug Metab Dispos* 2016;44:1543–49  
Hamada Y. Stereoselective inhibition of renal basolateral human organic anion transporter 3 by lansoprazole enantiomers. *Pharmacology* 2018;101:176–183

### Présentation du dossier

La cellule IAM est sollicitée en interne dans le cadre d'une procédure EU.

Le pemetrexed est indiqué dans le cancer du poumon non à petite cellules et dans le mésothéliome pleural, en monothérapie ou associé au carboplatine.

Le RCP d'Alimta rappelle la précaution d'usage avec les autres néphrotoxiques.

Un article évoquant une interaction médicamenteuse potentielle entre le pemetrexed et les IPP (notamment lansoprazole++), avec risque de toxicité hématologique par inhibition compétitive du transporteur hOAT3 L'article aborde le sujet sous le double versant cinétique et épidémiologique (rétrospectif - 116 patients hospitalisés).

Un autre article étudie la stéréosélectivité des énantiomères du lansoprazole dans l'inhibition de l'hOAT3 vis-à-vis du transport actif du pemetrexed.

### Analyse de la cellule IAM

Arguments pour :

- 1/ il existe une IAM MTX/IPP qui implique vraisemblablement un mécanisme de transport actif rénal. Le PTX en est proche structurellement, rendant l'analogie plausible,
- 2/ le lansoprazole semble avoir un potentiel inhibiteur supérieur à celui du probénécide sur les OAT3: l'IC50 est 1,75 µM pour le R- et 0,61 µM pour le S-, vs. 2.86 µM pour le probénécide, in Hamada et al.
- 3/ l'inhibition de l'uptake OAT3-dépendant est équivalente, à hauteur de la moitié, pour MTX/PTX avec le R- mais supérieure avec le S- pour le PTX (75% contre 60% avec le MTX),
- 4/ le lansoprazole se détache des autres IPP, in Ikemura et al. dans les études in vitro, avec une IC50 compatible avec celle retrouvée par Hamada, dans un mécanisme de type compétitif, ainsi que dans l'étude rétrospective.

Arguments contre :

- 1/ les deux publications sont issues de la même équipe, et il aurait été intéressant d'avoir un article provenant d'une autre source,
- 2/ le pouvoir inhibiteur du S-lansoprazole est supérieur à celui du R-, mais sa clairance est également plus élevée, ce qui se compense et permet de raisonner en racémique,
- 3/ la calcul de la C<sub>max,u</sub> ne prend pas en compte le B/P ratio,
- 4/ les résultats de l'étude rétrospective doivent être interprétés avec la plus grande prudence :

- l'OR est de 10 avec un IC95% compris entre 2 et 49, ce qui souligne la faible puissance de l'étude,
  - le carboplatine est un néphrotoxique avéré éliminé par FG, mais étonnamment, l'ajustement sur la CICr est NS ( $p=0,74$ ) malgré l'association PTX et carboplatine,
  - il en est de même avec les AINS ( $p=0,37$ ), censés avoir une IAM avec le PTX et les sels de Pt,
  - on ne connaît pas les durées respectives de traitement par carboplatine, mais elles peuvent être un biais de confusion important pour estimer un effet propre du lansoprazole,
  - dans cette population de 108 patients, on note le déséquilibre entre les 15 patients sous lansoprazole et les 6 autres sous IPP (4 esoméprazole, 1 oméprazole, 1 rabéprazole). La « significativité » du seul lansoprazole peut alors difficilement être mise sur le compte des valeurs d'IC50 retrouvées in vitro (le Ki aurait d'ailleurs été préférable),
- 5/ Enfin, dans la BNPV, 13 observations sont retrouvées avec le lansoprazole ; 4 cas correspondent à des atteintes hématologiques (2 aplasies médullaires, 1 pancytopenie, 1 leucopénie), avec présence de facteurs confondants (pipéracilline, carboplatine, vancomycine, ciclosporine, mycophénolate mofétil). L'absence de chronologies documentées obère la mise en évidence d'une imputabilité de l'IPP.

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre le pemetrexed et le lansoprazole?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable.	

### Dossier 8

<b>Nom du dossier</b>	paracétamol	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation du dossier

Le GTIAM est sollicité dans le cadre de l'évaluation du PSUSA paracétamol voie IV pour lequel la France est Rapporteur.

Les conclusions du GTIAM au sujet des publications versées au dossier sont les suivantes :

1 – ondansétron

Deux articles, dont l'un de qualité discutable (Faroquii), sont versés, avec des conclusions opposées : ondansétron et diminution d'efficacité de l'effet antalgique du paracétamol pour le premier, ondansétron et augmentation d'efficacité de l'effet antalgique du paracétamol pour l'autre .... (Faroquii, Konyuncu)

L'article de Konyuncu ne montre pas de différence entre les deux groupes pour la position assise, et sur la consommation d'opiacés. En position allongée, il y a une différence jusqu'à 4h avec un score de 3,7 vs. 5,1 sur 10 sur l'échelle de douleur post-opératoire. La pertinence clinique de cette différence n'est pas discutée. Il rejoint la conclusion négative de Jokela, in CPT.

## 2 – warfarine

Un article (Yoshioka) évoquant une fluctuation d'INR chez un patient traité par du paracétamol IV à dose journalière inférieure à 3g/jour, warfarine, oxycodone, puis méthadone ; les auteurs semblent plutôt évoquer une potentielle interaction méthadone-warfarine qu'une interaction avec du paracétamol à dose modérée.

L'article de Yoshioka évoque d'emblée l'existence d'IAM entre la warfarine et l'oxycodone, la morphine, le tapentadol...??! Le patient a des métastases osseuses et malgré cela, l'INR varie modestement. Cette publication n'est pas suffisante pour remettre en question le libellé actuel de l'IAM paracétamol/AVK.

## 3 - vaccin antipneumococcique

Une étude (Wysocki) conclue à la diminution de la réponse immunitaire du vaccin conjugué antipneumococcique chez les enfants sous paracétamol,

Le GTIAM rappelle que la fièvre est le reflet de la réponse immunitaire aux vaccins, quels qu'ils soient. La publication de Wysocki montre que le paracétamol donné préventivement modifie transitoirement certains paramètres de façon non significative, avec une pertinence clinique non établie.

Elle va dans le sens d'une étude qui a montré un impact sur certaines valences (Scheifele D, Ward B. Fever prophylaxis can reduce vaccine responses: a caution. Paediatrics & Child Health 2018;23:245-46).

Ce résultat est inégalement retrouvé (Walter EB et al. The effect of antipyretics on immune response and fever following receipt of inactivated influenza vaccine in young children. Vaccine 2017;35:6664-71).

Il s'agit donc d'un vrai sujet sur lequel on n'a pas encore tranché. Cochrane y travaille, les résultats sont en attente, le protocole en cours (Kirubakaran R et al. Prophylactic paracetamol for the prevention of fever in children receiving vaccination as part of a standard childhood immunization schedule. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 (5)).

Par ailleurs, une étude montre la réalité de la prescription en prophylaxie (Saleh E et al. Parental approach to the prevention and management of fever and pain following childhood immunizations: a survey study. Clinical pediatrics 2017;56:435-42.)

La position canadienne est réservée (Monfries N & Goldman RD. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. Canadian Family Physician 2017;63 :128-30).

Au final, il s'avère que cette question ne relève pas d'une interaction médicamenteuse, mais davantage d'une précaution concernant l'usage du paracétamol en prévention de la fièvre post-vaccinale.

Les données sont hétérogènes et nécessitent une synthèse approfondie avec des experts vaccinologues, avant de se prononcer sur la nature du risque et de proposer une conduite à tenir.

Cette question a été transmise à la direction Infectiologie.

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre le paracétamol et l'ondansétron?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable.	

## Dossier 9

Nom du dossier	<b>acide valproïque / contraceptifs hormonaux</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Herzog AG et al. Serum levels valproate with oral contraceptive use. *Epilepsia* 2005;46:970-71

Galimberti CA et al. Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1569-72

Herzog AG et al. Valproate and lamotrigine level variations with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;72:911-14

Herzog AG et al. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy & Behavior* 2016;60:112-17

### Présentation du dossier

La rubrique 4.5 de la Dépakine® précise qu' « en raison de l'absence d'effet inducteur enzymatique, le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale ». Faudrait-il préciser que les estroprogestatifs peuvent déséquilibrer de façon exceptionnelle le traitement anticonvulsivant par valproate ?

Un premier cas est rapporté en 2005 par l'équipe de Herzog (Harvard). Une jeune femme de 26 ans, avec des ATCD de comitialité depuis l'âge de 7 ans, est équilibrée par acide valproïque (VPA). Un bilan effectué sur 5 mois montre que les crises surviennent pendant le traitement actif par contraceptifs oraux combinés (COC) et pas pendant la semaine de « off ». Le valproate est à 54 µg/ml à S3 et remonte à 139 µg/ml à J5-J7 de S4.

Une équipe italienne a étudié chez 9 femmes traitées par VPA en monothérapie, en mode randomisé, les concentrations de valproate à la fin de J4-J7 de S4 (off) et le dernier jour de S3. Chez toutes, le VPA était supérieur sans COC (425 vs 350 µg/mL pour le total, 55 vs 39 µg/mL pour le libre). Les variations individuelles montrent une baisse chez toutes les femmes, hormis une seule pour le VPA total. La fourchette thérapeutique se situe entre 40 et 150 µg/mL.

Le VPA diminue moins que la lamotrigine sous COC (23% vs 32% entre les phases active et inactive de COC). Il diminue toutefois de 8% de la phase inactive à la phase active, indépendamment de toute contraception hormonale.

Enfin, dans les 28 cas provenant de la base de données de pharmacovigilance de la firme, 14 d'entre eux vont nettement dans ce sens. C'est peu, si l'on considère que cette association est fréquente.

Le valproate est désormais réservé aux femmes ménopausées, la restriction « femme en âge de procréer » étant trop hasardeuse, sauf inefficacité/intolérance avec les autres anticonvulsivants.

En cas d'appel clinique (convulsions), le neurologue devrait se poser la question d'une éventuelle interaction avec la contraception hormonale, quitte à adapter la posologie de valproate.

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre les estroprogestatifs et le valproate ?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	10
	Nombre d'avis favorables	3
	Nombre d'avis défavorables	5
	Nombre d'abstentions	2
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable.	

### Dossier 10

Nom du dossier	MEOPA / MTX	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation du dossier

Lors de la séance du 12 mars 2018, l'analyse des nouveaux cas cliniques, en présence du CRPV en charge de l'enquête nationale MEOPA et de la pédiatre métabolicienne (médecin notificateur), n'a pas permis de conclure.

L'hypothèse du MEOPA favorisant la survenue, ou majorant la neurotoxicité du MTX à type d'encéphalopathie, est posée mais non démontrée au travers des cas rapportés, malgré un rationnel pharmacodynamique étayé, cf. GTIAM du 11 décembre 2017.

Afin de recueillir des informations sur l'expérience des services d'onco-pédiatrie dans l'utilisation du méthotrexate (MTX) à haute dose, notamment en adjonction au mélange équimoléculaire oxygène/protoxyde d'azote (MEOPA), il a été décidé en conclusion du dernier GTIAM d'adresser un questionnaire ciblé d'une dizaine de questions.

Ce questionnaire interroge sur les pratiques, le suivi, les événements neurologiques rapportés dans le dossier médical, les précautions éventuelles (vitamine B12), le report sur d'autres solutions analgésiques (lesquelles et pourquoi).

#### Questionnaire interaction MTX/MEOPA en onco-pédiatrie

1- Avez-vous, vous ou vos confrères, déjà observé une toxicité neurologique sévère, par exemple encéphalopathie ou apparentée, chez des enfants traités par MTX haute dose ?

Oui

Non

2- Si oui, de quel(s) type(s) de neurotoxicité s'agit-il ?

.....  
.....  
.....

A quelle fréquence l'observez-vous ?

- Exceptionnelle ( $\leq 1/1000$ )                       Rare ( $\leq 1/100$ )                       Fréquente ( $\leq 1/10$ )

3- Dosez-vous la vitamine B12 en pré-cure de MTX haute dose ?

- Oui, systématiquement                       Parfois, au cas par cas                       Non, jamais

Commentaires : .....  
.....  
.....

4- Dans le cadre de réalisation de chimiothérapie par voie intrathécale (IT) chez des enfants traités par MTX (IT +/- MTX IV), utilisez-vous du MEOPA ?

- Oui, systématiquement                       Parfois, au cas par cas                       Non, jamais

Commentaires : .....  
.....  
.....

Si existence d'un protocole pour les IT, le joindre en copie

#### En cas d'utilisation de MEOPA dans le cadre d'une IT de MTX

5- L'administration de MEOPA est-elle tracée dans le dossier médical du patient ?

- Toujours (notion d'administration seulement)  
 Toujours (durée d'administration indiquée)  
 Pas toujours  
 Jamais

6- Utilisez-vous le MEOPA dans d'autres indications également (pansement, prise de sang...) ?

- Oui                       Non

7- La durée d'administration du MEOPA chez les patients est-elle la même que celle précisée dans le RCP ? (60 minutes en continu par jour ; en cas de répétition : pas plus de 15 jours)

- Oui, systématiquement                       Parfois, au cas par cas                       Non, jamais

Commentaires : .....  
.....  
.....

8- En cas d'administration répétée et prolongée de MEOPA (par rapport aux recommandations du RCP mentionnées plus haut), supplémentez-vous en vitamine B12 ?

- Oui, systématiquement                       Parfois, au cas par cas                       Non, jamais

Commentaires : .....  
.....  
.....

9- Depuis combien de temps utilisez-vous le MEOPA dans le service ?

.....



10- Depuis que vous utilisez le MEOPA, avez-vous constaté une augmentation de la toxicité, notamment neurologique, du MTX par rapport à avant ?

Oui

Non

Si oui, augmentation :

En fréquence

En gravité

#### En cas de non utilisation de MEOPA dans le cadre d'une IT de MTX

11- Quelles sont les alternatives utilisées ?

.....  
.....  
.....

#### Résultats

A ce jour, un certain nombre de questionnaires ont été retournés, le plus souvent en provenance de centres hospitaliers de grande taille.

**Q1 : une toxicité neurologique avec le MTX à haute dose est retrouvée dans 2 établissements sur 3 (66%)**

Q2 : Il s'agit le plus souvent de **convulsions, céphalées**, parésie hémi- ou bilatérale réversible, quelques encéphalopathies, dont 2 sur 3 sont des PRES syndromes.

La fréquence est jugée exceptionnelle dans un tiers des réponses et rare dans plus de la moitié, le reste « ne sait pas ».

**Q3 : La vitamine B12 n'est quasiment jamais donnée en pré-cure.**

**Q4 : le MEOPA est utilisé dans la totalité des établissements (100%)**

Q5 : **l'administration de MEOPA est tracée dans près de 75% des cas**, mais la durée n'est jamais précisée ; elle est variable pour 25% des cas ; elle ne l'est pas dans près de 10% des cas.

**Q6 : le MEOPA est donné dans d'autres indications dans quasiment tous les cas.**

Q7 : la rubrique posologie du RCP est suivie dans 50% des cas tandis que le RCP n'est jamais observé dans l'autre moitié.

**Q8 : en cas de toxicité neurologique, la supplémentation en B12 n'est pas effectuée dans près de 3 cas sur 4**, éventuellement réalisée dans 25% des cas et quasiment jamais de façon systématique.

Q9 : **L'association est pratiquée depuis 10 à 20 ans dans près de 3 cas sur 4**. Les réponses « ne savent pas » sont celles de praticiens ayant une expérience plus limitée en oncopédiatrie (< 10 ans).

**Q10 : Dans près de 90% des cas, la neurotoxicité du MTX n'apparaît pas majorée par l'association au MEOPA.** Les « ne savent pas » correspondent aux médecins ayant toujours pratiqué l'association et n'ayant donc pas de possibilité de comparaison avec le MTX sans MEOPA.

Q11 : les alternatives sont représentées par la nalbuphine, l'hydroxyzine ou le midazolam, mais aussi l'association lidocaïne/prilocaine à usage local, l'hypnose ou la distraction. Le recours à l'AG ou à la kétamine demeure exceptionnel.

## En conclusion

La toxicité neurologique du MTX est connue pour la voie systémique et à doses immuno-modulatrices, elle a été cotée rare voire exceptionnelle pour la voie intrathécale ou les fortes doses utilisées en oncologie, et elle est en général réversible.

La toxicité du protoxyde d'azote a fait l'objet d'une actualité récente, suite à son usage récréationnel.

Un trop grand débit d'administration peut engendrer des effets neurologiques graves.

Mais d'après les réponses apportées par des groupes hospitaliers, impliquant donc un nombre important de patients, il ne semble pas y avoir une potentialisation de cette toxicité.

Hormis le recours aux techniques comportementales ou à l'anesthésie de surface, les alternatives sont représentés par des dépresseurs du SNC, qu'en général il est préférable d'éviter chez l'enfant.

Le GTIAM décide de poursuivre l'investigation avec des internistes sur l'utilité voire les risques de la vitamine B12 dans la prévention du risque neurologique.

## Dossier 11

### Nom du dossier

méthotrexate / lévétiracétam

### 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

Reeves D, Finn S, Shake A. Methotrexate elimination when co-administered with levetiracetam. Ann Pharmacother 2016;50:1016-22

Bain E et al. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. Ann Pharmacother 2013;1-5

Parentelli AS et al. Pediatric Blood and Cancer 2013;60:340-41

Spengler DC et al. Levetiracetam as a possible contributor to acute kidney injury. Clin Ther 2014;36:1303-06

Broeders N et al. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? Nephrol Dial Transplant 2000;15:1993-99

### Présentation du dossier

Insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine - Clcr = 27 ml/min) et pancytopenie chez une patiente de 60 ans traitée par méthotrexate (MTX), lévétiracétam pantoprazole (depuis longtemps) et Co-Approvel® (irbésartan/hydrochlorothiazide).

L'IAM avec le MTX a été implémentée dans le RCP de Keppra® (lévétiracétam) suite à un signal lancé fin 2014 et évalué lors d'un PSUR. Le signal avait débordé été réfuté, mais lors du renouvellement quinquennal (RQ), de nouveaux éléments ont fait rouvrir la discussion et ont mené à l'ajout du libellé suivant en 4.5 :

« Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments. »

On ne retrouve pas cette information dans les RCP de MTX.

En revanche, l'IAM est bien documentée entre MTX et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

La publication de Reeves, de la même équipe qu'Emily Bain, est une étude rétrospective effectuée chez 81 adultes recevant 280 cycles de MTX.

Le lévétiracétam était présent dans 33 cycles (12%).

Le critère primaire est la fréquence « d'élimination retardée » à n'importe quel temps (24, 48, 72h).

Celle-ci se définit ainsi :

- > 10 µmol/L à C24h si bolus (3-4h)
- > 20 µmol/L à C24h si perf (22-24h)
- > 1 µmol/L à C48h
- > 0,1 µmol/L à C72h

Les critères secondaires sont la comparaison de l'élimination retardée temps par temps, le temps nécessaire pour revenir à des concentrations non toxiques en MTX (<0.1 µmol/L) et la fréquence d'utilisation du lévétiracétam en cas de retard à l'élimination du MTX.

Tous les patients sous lévétiracétam recevaient le MTX en perfusion. Sans surprise, un lymphome méningé est supérieur dans ce groupe.

Les comparaisons statistiques ont été réalisées toutes administrations confondues, ainsi qu'entre patients traités en bolus.

A 24h, les patients recevant l'association, indépendamment du mode d'administration, ont des concentrations en MTX inférieures aux patients sans lévétiracétam (2,91 vs 7,37 µmol/L). Ceci s'explique par le fait que le bolus s'est par définition terminé avant la perfusion. Le C24h n'est donc pas un paramètre pertinent rapporté à la population dans son entier. Cette différence ne se retrouve d'ailleurs pas sur le bolus (2,91 vs 4,06 µmol/l), ni à 48 h et 72 h.

Une régression logistique n'a pas permis de retrouver de lien entre l'association et un retard à l'élimination, contrairement à la clairance de la créatinine, prédictive à chacune des trois mesures.

L'étude conclut à l'absence d'IAM en réfutant les deux cas précédemment publiés, auxquels se surajoutent 2 autres cas ayant conduit l'EMA à implémenter un warning dans le RCP de Kepra.

Toutefois, les auteurs ne soulignent pas que l'association donne lieu à des valeurs de la Clcr plus faibles à 72h en cas de prise de lévétiracétam, cf. tableau 2. La médiane des Clcr est remarquablement homogène d'un groupe à l'autre à 24h et 48 h, quel que soit le schéma d'administration. En revanche, à 72h, la Clcr passe de 81 à 66 tous schémas confondus, et de 78 à 66 pour les administrations en bolus. Il semble donc que l'association au lévétiracétam, si elle ne retentit pas sur l'élimination du MTX, puisse affecter la fonction rénale à 72h, puisque celle-ci ne varie pas avec le MTX seul.

Le MTX est excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, tout comme l'est le métabolite principal du lévétiracétam, dont l'élimination est réduite par le probénécide. Peut-être cette similitude dans l'excrétion rénale retentit-elle sur la Clcr. On ne dispose pas de mesure de celle-ci postérieure à 72 h, ce qui ne permet pas de mettre en évidence une éventuelle inertie dans la survenue de cet effet.

Néanmoins, une publication semble accréditer l'hypothèse d'en effet propre du lévétiracétam sur la fonction rénale.

Les 4 cas du signal EMA concernent :

- un homme de 46 ans avec ostéosarcome (publié)
- un jeune homme de 19 ans avec LMC, traité par l'association depuis 3 mois,
- un homme de 54 ans avec LMC, sous IPP et cotrimoxazole (!) (dates de traitement non précisées)
- un nourrisson de 15 mois (publié).

Le cas de Bain, avec déchallenge positif, est apparu convaincant, à l'inverse des autres. Cependant, c'est ce cas qui a été ensuite remis en cause par l'étude rétrospective de Reeves et al, de la même équipe, commentée supra.

Le lévétiracétam est un antiépileptique très prescrit en médecine générale chez les personnes âgées ayant fait un accident ischémique transitoire, par exemple, notamment parce qu'il est dépourvu d'interactions.

Enfin, il faut également penser que le lévétiracétam pourrait, à l'instar des fibrates ou de la flucytosine, provoquer de fausses « augmentations » de la clairance de la créatinine.

**Question** Faut-il retenir une interaction entre le méthotrexate et le lévétiracétam?

**Votes**

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	10
Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable

**Dossier 12**

<b>Nom du dossier</b>	<b>rivaroxaban / amiodarone</b>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

**Références documentaires**

Steinberg BA et al. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. Heart Rhythm 2014;11:925-32.

**Présentation du dossier :**

Patient de 68 ans, antécédents : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA), diabète non insulino-dépendant.

Traitement habituel : amiodarone 100 mg/j, rivaroxaban 20 mg/j, aténolol, fénofibrate, lansoprazole, metformine, dulaglutide.

Le 12/06/2018, à 3 heures du matin, le patient est réveillé dans la nuit par des céphalées intenses avec troubles visuels, vomissements et perte de connaissance.

Prise en charge en urgence. Traitement par FEIBA (facteurs de la coagulation shuntant le facteur V et le facteur VII). Au scanner, mise en évidence d'un volumineux hématorne sous-dural aigu hémisphérique gauche responsable d'un important effet de masse sur les structures médianes avec engagement sous-falcorien et temporal gauche. L'indication chirurgicale n'est pas retenue.

Le rivaroxaban est dosé à 268 ng/ml.

Le 20.06.2018, diagnostic de mort encéphalique confirmé au scanner.

ONGLET ANTECEDENTS : Ajout de kyste arachnoïdien avec céphalées.

ONGLET MEDICAMENT :

Ajout de amiodarone et LIPANTHYL en interaction avec Xarelto 20 mg 1x/j  
Imputabilité de Xarelto : C1S3 B3

ONGLET EFFET INDESIRABLE : Ajout « concentration de médicament anticoagulant augmentée »

ONGLET COMMENTAIRE :

Le patient à l'arrivée aux urgences est Glasgow 4 avec un pronostic vital engagé.

Les constantes biologiques sont normales. Reins et foie fonctionnent normalement. Pas d'augmentation des troponines. Bilan infectieux négatif.

Pour la concentration en rivaroxaban, il s'agit d'une activité anti-Xa qui évalue une concentration plasmatique en rivaroxaban par technique colorimétrique.

Le pic (3 heures après la prise) attendu à l'état d'équilibre d'un traitement par rivaroxaban 20 mg/jour est de 290 ng/ml (177-409)

La dernière prise date du 11/06/2018 au soir (heure exacte inconnue).

L'activité antiXa a été dosée à 6h35 du matin soit plus de 6 heures après la dernière prise.

TP à l'arrivée à 30%.

Après discussion avec les biologistes, il est convenu que la concentration de l'anticoagulant est bien augmentée par rapport aux données attendues au pic.

A l'arrivée le patient est antagonisé par du FEIBA. L'évolution du patient se fera en 2 temps avec une amélioration dans la nuit du 12 au 13/06 avec un glasgow à 11, puis au matin à 6h00, une nouvelle dégradation neurologique avec glasgow à 4.

Le 20/06/2018 à 23h00, arrêt circulatoire cérébral.

Commentaires de la cellule IAM

Le cas a été coté « interaction » en raison d'un surdosage estimé en rivaroxaban.

Effectivement, l'amiodarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4 dont le rivaroxaban est un substrat.

Il n'est pas exclu que le rivaroxaban soit aussi un substrat de la P-gp, mais les données sont très parcellaires, et la valeur de la biodisponibilité ne plaide pas en faveur de cet argument. Lequel n'est pas essentiel, puisque l'amiodarone est aussi un inhibiteur de la P-gp. On ne peut donc réfuter l'hypothèse d'une IAM PK, et d'ailleurs le notificateur l'a ainsi catégorisée.

Toutefois, le kétoconazole et le ritonavir, les plus puissants inhibiteurs du CYP3A4, augmentent la Cmax et l'AUC de 1,7 et 2,6 respectivement.

La mesure du rivaroxaban peut très bien correspondre à la Cmax, puisque, d'après le CRPV, le Tmax est à 3h. Curieusement, cette information n'est pas mentionnée dans la rubrique 5.2 du RCP de Xarelto, pourtant très documentée.

Le notificateur évoque une IAM entre le fénofibrate et le rivaroxaban, qui n'a pas été rapportée à ce jour avec les AOD, mais avec les AVK (et d'ailleurs, à ce sujet, cf. dossier IAM AVK).

Le narratif indique que la Cmax du rivaroxaban varie entre 177 et 409 ng/ml, avec une moyenne de 290 ng/ml. Vu l'âge du patient, et conformément au RCP, la demi-vie du rivaroxaban varie entre 5 et 9 heures chez les personnes jeunes et 11 à 13 heures chez les personnes âgées. La patient est d'âge moyen, même si la terminologie « âgé » dans les essais cliniques commence à 65 ans, mais il n'a pas d'insuffisance rénale

ni hépatique, et la demi-vie du rivaroxaban devrait se situer au grand maximum autour d'une dizaine d'heures dans son cas.

La valeur de 268 ng/ml retrouvée à 3h du matin n'est sans doute pas très éloignée de la Cmax, si l'on considère que la prise a eu lieu entre 20h et minuit, et/ou que le patient se situe dans la borne supérieure de l'intervalle.

Ceci est conforté par la valeur de l'activité anti-Xa retrouvée à 30%, objectif usuel d'anticoagulation avec les AOD.

Si surdosage il y a eu chez ce patient, il était sans doute modéré.

Il n'y a pas d'IAM retenue entre l'amiodarone et le rivaroxaban. Le Thesaurus ne la mentionne pas, non plus que le RCP. Une publication cite des résultats post-hoc de ROCKET-AF qui ne retrouvent pas d'IAM avec l'amiodarone (HR=0,98).

L'administration de FEIBA a pu améliorer transitoirement le patient (Glasgow 11) mais il retombe à 4 à 6h du matin. Le patient décède une semaine plus tard.

La fiche est assez mal renseignée sur les dates d'introduction des traitements. On ne sait pas depuis quand le patient prend l'association. Il reçoit 100 mg/j d'amiodarone qui est une dose d'entretien usuelle, et semble indiquer que l'équilibre est atteint, puisque l'on est plus à cette date en période de dose de charge.

Si l'on se place maintenant sur le versant du potentiel inhibiteur de l'amiodarone, on sait que celui-ci repose sur son métabolite actif, la déséthylamiodarone, et que la constante d'inhibition vis-à-vis du CYP3A4 est de 12µM sur un mode non compétitif (penser à inclure la réf).

Un Ki de 12µM correspond à des valeurs circulantes de 7,8 µg/ml en amiodarone, c'est-à-dire en produit-parent. On ne dispose pas des concentrations en amiodarone.

Le RCP de la Cordarone indique que les concentrations à l'équilibre varient de 0,5 à 2 ng/ml. Il s'agit soit de la Cmin, soit selon toute vraisemblance de la C<sub>ss</sub> qui, vu la valeur de la demi-vie de l'amiodarone, ne doit pas en différer beaucoup. Il est possible que les concentrations de déséthyl-, seul métabolite, soient du même ordre. Quoi qu'il en soit, ces valeurs circulantes sont inférieures d'un facteur 8 à celle de l'IC50. L'hypothèse d'une inhibition métabolique est donc peu probable.

L'issue fatale n'est sans doute pas à mettre sur le compte d'une IAM PK, le surdosage en rivaroxaban (donné qui plus est à la dose minimale en l'absence d'IRC) étant très minime. Les circonstances entourant l'hospitalisation (chute, traumatisme... ?) ne sont pas précisées.

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre le rivaroxaban et l'amiodarone?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	10
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	10
	Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable	

## Dossier 13

<b>Nom du dossier</b>	<b>tolvaptan / cobicistat</b>	
Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation du dossier

Narratif de la fiche CIOMS : patient traité par Genvoya® depuis 2017.

Dès la première prise de tolvaptan, apparition d'une diurèse très abondante, de plus de 9 L/jour. Arrêt du traitement. Codage en B2 pour l'interaction cobicistat-tolvaptan.

Le tolvaptan (Jinarc®) est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique de stade 1 à 4 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie.

Le RCP de Jinarc®, à la rubrique 4.2 Posologie, préconise une réduction des deux tiers aux trois quarts en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Une adaptation de 50% est recommandée avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. La rubrique 4.5 renvoie à la rubrique 4.2 en indiquant, comme toujours à cet endroit, les résultats des études de phase I. Il s'agit typiquement d'une précaution d'emploi.

D'autres IAM potentielles sont indiquées dans le RCP, mais le GTIAM ne les a pas retenues :

- inducteurs enzymatiques au niveau déconseillé (risque de perte ou d'absence d'efficacité),
- IAM pharmacodynamique avec les diurétiques et les médicaments hypernatrémians (solutés hypertoniques et diurétiques antialdostérone).

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre le tolvaptan et les inhibiteurs du CYP3A4?
-----------------	--

### Votes

Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

### Avis relatif à la question posée

défavorable

#### Proposition d'action :

Par GTIAM

Échéance : prochain Thesaurus

Le libellé de l'interaction est :

TOLVAPTAN

+ INHIBITEURS PUISSANTS /MODERES DU CYP3A4

Augmentation importante (entre 2 à 5 fois en moyenne) des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables, notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.

Précaution d'emploi

Avec les inhibiteurs puissants, réduire la posologie des deux tiers aux trois quarts, selon la dose prescrite.

Avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (amiodarone, diltiazem, vérapamil, pamplemousse...), réduire la posologie de moitié.

## Dossier 14

Nom du dossier	ticagrélor / complément alimentaire XtraSlim
Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

### Présentation du dossier

L'ANSM a été saisie via le CASAR par l'ANSES sur le signal suivant émis par le CORRUSS :

« Cas d'un homme de 62 ans, tabagique et en surpoids (IMC = 28), ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (juillet 2015) traité par angioplastie et mise en place de stents sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Nouveau syndrome coronarien aigu (SCA) le 2 décembre 2015 par thrombose intra-stent de l'IVA moyenne 15 jours après l'arrêt du Brilique (ticagrélor) qui sera repris à la suite de cette récurrence. Le 5 mai 2018, sous Brilique, et 8 jours après le début de la consommation du complément alimentaire XtraSlim 700 (Forté Pharma), un nouvel SCA survient. Il est pris en charge par le SAMU puis en cardiologie interventionnelle bénéficiant d'une coronarographie qui montre la thrombose des 2 stents actifs posés antérieurement dans l'IVA moyenne. Son SCA s'accompagne d'un sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme (ECG) et d'une augmentation de la troponine I à 26 µg/L (N =< 0,04). Un traitement est entrepris par thrombo-aspiration antiagrégant. Le 15 mai 2018 la coronarographie de contrôle montre la disparition quasi complète du thrombus intra-stent sur l'IVA. Le 16 mai, il sort de l'hôpital sous double antiagrégation »

### Analyse

1/ Le complément XtraSlim 700 est composé de plantes de vitamines, de choline.

« complexe LIPOSLIM [extraits de wakamé (*Undaria pinnatifida*) (405 mg) et de curcuma (*Curcuma longa*) (45 mg)], enveloppe de la gélule (gélatine, colorant : dioxyde de titane), agent de charge (carbonate de calcium), glucomannane de konjac (*Amorphophallus konjac*) (200 mg), choline bitartrate (82,5mg équivalent choline), extrait sec de feuilles de cassis (*Ribes nigrum* L.) (2000 mg équivalent plantes), agent de charge (cellulose microcristalline), antiagglomérants (dioxyde de silicium, sels de magnésium d'acides gras), vitamine B6 (pyridoxine), chlorure de chrome, vitamine B1 (thiamine). »

L'Académie des Sciences a validé une dose journalière de choline:

<https://fr.myprotein.com/thezone/complements-alimentaires/a-choline-aliment/>

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Choline>

La curcumine serait antiagrégante in vitro et ex vitro, d'après une publication unique de 1986 d'une revue allemande de bon niveau :

R Srivastava, V Puri, R C Srimal, B N Dhawan. Effect of curcumin on platelet aggregation and vascular prostacyclin synthesis. *Arzneimittelforschung* 1986;36:715-7.

On ne retrouve rien sur cassis ou wakamé et thrombose :

Huebbe et al. Effects of blackcurrant-based juice on atherosclerosis-related biomarkers in cultured macrophages and in human subjects after consumption of a high-energy meal. *Br J Nutr* 2012;108:234-44

La composition de ce complément ne semble pas en faveur d'un effet pro-agrégant.



2/ Le résumé de l'observation appelle plusieurs commentaires:

- Ce patient présente 3 facteurs de risques (ATCD d'infarctus du myocarde, tabac et obésité modérée)
- Il semble être sous ticagrélor seul, alors que cet antiagrégant doit être donné avec l'aspirine.
- Il fait une thrombose de stent 15 jours après l'arrêt du ticagrélor, et ce, moins de 6 mois après l'événement alors que la durée du traitement antiagrégant est de un an minimum.
- Il est remis sous ticagrélor et refait une thrombose moins de 6 mois plus tard, des deux stents cette fois-ci, 8 jours après l'introduction du complément alimentaire, avec ECG et troponine ++.
- A la résolution de cet épisode, il a (enfin?) une double thérapie antiagrégante (avec l'aspirine ?).

Les éléments transmis dans l'observation restent succincts.

Le patient a-t-il pris ce complément pour se remettre au sport avec l'arrivée des beaux jours?

C'est possible, et l'effort constitue un facteur de risque supplémentaire, sur un terrain déjà propice à la thrombose.

Compte tenu de ces éléments, l'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'événement semble peu probable.

<b>Question</b>	Faut-il retenir une interaction entre le rivaroxaban et le complément XtraSlim?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	défavorable	