

Numéro unique de document : GT042019023

Date document : 30/12/2019

Direction : DPAI

Pôle : Evaluation centralisée

Personnes en charge : Béatrice Saint-Salvi / Anne-Cécile Aula / Martine Garcini

GT 04 - IAM - N°04201902
Séance du lundi 17 juin 2019

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Anne Cécile AULA	évaluateur IAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie HUEBER	évaluateur PV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique IAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 18/12/2018	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques – Saisines	
2.1	tamoxifène, CYP2D6 et CAT	Pour discussion
2.2	ITK / IPP	Pour discussion
2.3	MTX / MEOPA	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	MTX / pristinamycine	Pour discussion
3.2	palbociclib / denosumab	Pour discussion
3.3	bléomycine / filgrastim	Pour discussion
3.4	abatacept / contraceptifs hormonaux	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	tamoxifène, CYP2D6 et CAT	
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

Hertz, D.L. et al. Tamoxifen dose escalation in patients with diminished CYP2D6 activity normalizes endoxifen concentrations without increasing toxicity. *Oncologist* 21, 795–803 (2016).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385237>

<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451581>

Présentation du dossier

A l'issue d'un GTIAM récent a été évoquée la possibilité d'augmentation des doses de tamoxifène chez les patientes présentant un dysfonctionnement de l'enzyme, constitutif ou iatrogénique.

Il semblerait que cela soit pratiqué par certaines équipes.

Le GTIAM a discuté de l'opportunité de modifier l'actuelle CAT de l'IAM avec les ISRS inhibiteurs du CYP2D6 (association déconseillée).

Si le groupe s'accorde sur le lien entre les concentrations en endoxifène et la survie, il reste circonspect sur la proposition d'un doublement de la dose. En effet, une telle recommandation reste hasardeuse en l'absence d'étude clinique dédiée et en l'absence de connaissance de la toxicité éventuelle des métabolites intermédiaires.

Question

Faut-il modifier la CAT de l'actuelle association déconseillée ?

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 2

Nom du dossier	ITK / IPP
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

Présentation du dossier

L'ANSM a été sollicitée pour répondre au cas d'un patient traité par la spécialité Iressa® (ITK – géfitinib) pour un cancer pulmonaire à petites cellules.

Ce patient recevait par ailleurs des IPP, et l'oncologue alertait l'ANSM pour savoir si le doublement de la dose d'IPP mise en route par le gastro-entérologue dans le cadre de l'interaction avec les IPP était appropriée.

Les ITK ont une IAM avec les IPP, ces derniers réduisant leur absorption d'environ 50%. Dans ce cas, la première option est de les remplacer par des pansements gastriques, après éradication d'Hélicobacter. Mais dans certaines indications, ils sont incontournables. Et on ne peut pas proposer un espacement des doses, puisqu'ils agissent de façon prolongée, sur une durée supérieure au nyctémère.

Les RCP EU mentionnent cette IAM de classe, mais soit sans proposer de CAT, soit en recommandant d'espacer les prises de 2 heures, ce qui n'est pas adapté à la longue durée d'action des IPP.

Une solution pourrait être de doubler la dose de l'ITK pour retrouver une exposition qui soit celle sans IPP.

Cependant, comme pour le dossier précédent, le groupe de travail a estimé qu'il était hasardeux de proposer un doublement de la dose pour des traitements au long cours sans disposer d'étude clinique dédiée permettant de vérifier l'efficacité et la tolérance.

En effet, un doublement de la dose pourrait s'avérer inopérant par saturation des transporteurs intestinaux. Un monitoring des concentrations est possible, mais dans ce type de pathologie, il est probable que les cliniciens s'appuient davantage sur des marqueurs que sur le TDM.

Question	Faut-il proposer une conduite à tenir lorsque l'association est incontournable ?
-----------------	--

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 3

Nom du dossier	MTX / MEOPA	
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

Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. Lancet 1981; 15:2(8242): 337-40.

Présentation du dossier

Ce dossier a déjà été discuté aux groupes de travail des 11/12/2017, 12/03/2018 et 24/09/2018.

La vitamine B12 est indispensable à la synthèse de l'ADN et de la myéline.

Le protoxyde d'azote (N₂O) interagit avec la vitamine B12 et réduit la formation de méthionine nécessaire à la synthèse de myéline.

Le méthotrexate (MTX) inhibe la DHFR, ce qui concourt à diminuer le tétrahydrofolate et la méthionine, et donc la myéline.

La question est de savoir si le MEOPA génère une toxicité neurologique du MTX plus fréquente et plus grave.

7 cas d'atteinte neurologique ont été retrouvés (BNPV, littérature) chez des enfants traités par voie intrathécale. Les 5 cas non publiés proviennent du même CRPV.

La cyanocobalamine est la forme non active de la vitamine B12, qui est transformée en méthyl et adénosyl-cobalamine, formes actives permettant la régression dans 25 à 30% des cas des atteintes neurologiques liées aux carences en vitamine B12. En revanche, il ne semble pas y avoir de cas rapporté de toxicité par surdosage en vitamine B12 (quelle que soit la forme utilisée).

Un facteur précipitant ou aggravant est parfois incriminé dans les complications neurologiques de la carence en vitamine B12. L'un de ces facteurs est l'institution d'un traitement par folates non associé à un traitement par vitamine B12 chez les patients carencés. L'apport de folates, eux aussi cofacteurs pour la synthèse de l'ADN, mobiliserait les derniers stocks de cobalamine en faveur de la synthèse des acides nucléiques au détriment de la formation de la méthionine, et donc de la myéline. C'est la théorie du «piège folique» (folate trap) responsable de tableaux neurologiques d'apparition aiguë ou subaiguë, avec peu de manifestations hématologiques ou cutanées. S'y ajoute la toxicité propre du protoxyde d'azote, (oxydation irréversible de l'atome de cobalt de la cobalamine). La supplémentation en vitamine B12 est contre-indiquée en cas de tumeur (notamment hématologique).

La publication de Forster et al (Pediatric Anesthesia 2019) fait un point bibliographique complet et recommande d'éviter l'association au nom du principe de précaution. Cette publication, contemporaine du mésusage du protoxyde d'azote à usage récréatif entraînant des effets neurologiques graves, devrait faire rediscuter l'IAM avec les différentes parties prenantes.

Au terme de 4 séances consacrées à ce sujet, qui témoignent de la difficulté à statuer sur cette potentielle interaction à partir des données disponibles, le groupe de travail n'a finalement pas souhaité alerter à ce stade des réflexions, faute de message clair (sur la nature du risque et la conduite à tenir) à faire passer aux professionnels de santé.

Question : Faut-il alerter sur une éventuelle IAM entre le MTX et le MEOPA ?

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	MTX / pristinamycine	
Dossier thématique – Cas marquant	<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

Thyss A et al. Severe interaction between methotrexate and a macrolide-like antibiotic. J Natl Cancer Inst 1993;85:582-3

Présentation du dossier

Ce cas marquant rapporte la survenue d'une pancytopenie chez un patient de 74 ans sous méthotrexate (MTX) depuis 2016 pour une polyarthrite rhumatoïde. Suite à une ostéite, le patient est mis sous ofloxacine et acide fusidique le 17/12/2018. Il consulte pour une bronchite le 28/02/19; on lui prescrit alors de la pristinamycine pendant 6 jours. Dans les jours qui suivent apparaît une mycose buccale, justifiant une hospitalisation le 09/03/19. Une pancytopenie est alors mise en évidence.

Il n'y a rien dans la littérature hormis le cas isolé d'un enfant de 3 ans qui présente un retard durable à l'élimination du MTX, justifiant le recours à la leucovorine et à l'hémodilution.

Au vu du délai de survenue de la mycose buccale après l'introduction de pristinamycine, cette dernière a été dans un premier temps suspectée d'interagir avec le méthotrexate. Toutefois, les deux autres anti-infectieux (ofloxacine et acide fusidique) prescrits deux mois avant pourraient avoir favorisé la toxicité médullaire du méthotrexate :

- la ciprofloxacine interagit avec le MTX, et l'extrapolation à la classe des fluoroquinolones va être prochainement discutée,
- l'acide fusidique pourrait interagir avec la réabsorption tubulaire du MTX via les transporteurs BCRP/OAT.

A noter que le patient avait une cirrhose alcoolique avec très vraisemblablement une carence en vitamine B12 qui pourrait avoir participé à la toxicité du MTX (folate-trap).

Le groupe de travail n'est pas convaincu de l'existence d'une interaction entre méthotrexate et pristinamycine sur la base de ce cas isolé.

Questions	Faut-il retenir une IAM entre méthotrexate et pristinamycine ?	
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 5		
Nom du dossier	palbociclib / denosumab	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	
Présentation du dossier		
<p>Il s'agit d'un cas marquant d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) avec l'association palbociclib + denosumab. Ce cas est bien documenté. La patiente faisait l'objet d'un contrôle tous les 4 mois. Son dernier contrôle était normal en sept 2018. Le palbociclib a été initié en octobre 2018 et le diagnostic d'ONM posé en janvier 2019, 5 mois plus tard. Compte-tenu de la neutropénie et de la stomatite survenues après l'introduction du palbociclib, la question est posée sur le risque accru d'ONM en cas d'association avec le dénosumab.</p> <p>Les ONM sous denosumab sont documentées, celle-ci est diagnostiquée près de 5 mois après introduction du palbociclib. Mais le RCP précise que la latence d'apparition s'étage entre 1 et 44 mois, avec une médiane à 19 mois. L'effet peut donc être dû au dénosumab seul.</p>		

De plus, il n'y a pas de relation de cause à effet entre une stomatite (fréquente) iatrogénique ou circonstancielle, et une ONM. Le groupe de travail considère qu'il n'y a pas d'interaction. Un point sera fait sur le sujet par le rapporteur en charge du suivi national du palbociclib.

Question	L'ostéonécrose de la mâchoire est-elle consécutive à l'introduction du palbociclib chez une patiente traitée par dénosumab?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		8
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstentions		1
Avis relatif à la question posée	défavorable	

Dossier 6

Nom du dossier	bléomycine / filgrastim	
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" 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 type="checkbox"/>
Présentation du dossier		
Ce cas marquant relate la survenue d'un trouble fonctionnel respiratoire (altération du transfert alvéolo-capillaire) sous filgrastim et bléomycine. Les deux médicaments sont susceptibles de provoquer des EI pulmonaires (cf. RCP). La toxicité pulmonaire de la bléomycine est cumulative.		
Avec l'association, les données de la littérature sont contradictoires et font surtout état de séries isolées. Deux études contrôlées ne retrouvent pas de sur-risque, de même qu'une étude rétrospective.		
La surveillance de la fonction respiratoire étant commune à l'usage des deux médicaments, il n'apparaît pas nécessaire d'évoquer une éventuelle potentialisation de la toxicité pulmonaire, qui peut revêtir de multiples formes et n'est de fait pas démontrée.		
Question	Faut-il retenir une IAM entre la bléomycine et le filgrastim ?	
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 7

Nom du dossier	contraceptifs hormonaux / abatacept	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	
Présentation du dossier		
2 cas d'IVG (même patiente) sous désogestrel 75 µg (« bonne observance » selon la fiche dense). Il s'agit d'une pilule microdosée, avec seulement 3 heures d'oubli « autorisées ».		
Aucune donnée n'a été retrouvée permettant d'émettre l'hypothèse d'une interaction.		
Question	L'abatacept aurait-il pu obérer l'efficacité contraceptive ?	
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	