

Numéro unique de document : GT10201603
Date document : 30/06/2016
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

GT 10 - IAM - N° 2016-03
Séance du lundi 20 juin 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr Haleh BAGHERI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Eric BRANGER	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Laurent CHOUCHANA	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Danièle DEBRUYNE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Anne DISSON-DAUTRICHE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Sophie GAUTIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Aurore GOURAUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Laurence LAGARCE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Catherine SIMON	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Martine TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Règlement intérieur	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Miconazole et fluindione	Pour discussion
2.2	Liraglutide et antiépileptiques	
2.3	Nefopam et seuil épileptogène	Pour discussion
2.4	Disulfiram et cocaïne	Pour discussion
2.5	Interactions médicamenteuses et voie nasale	Pour discussion
2.6	Interactions médicamenteuses de la tianeptine	Pour discussion
2.7	Cas marquants CTPV	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Dossier Marsilid® (iproniazide)	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Autres	

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 susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêt majeur (lien de type 2 ou 3) 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.

Un membre présente un lien d'intérêt de type 1 mais était absente le jour de la séance.

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.

Cette séance est la deuxième depuis leur nomination en février, les membres, absents à la première sont invités à compléter le formulaire d'engagement d'indépendance et de le remettre au secrétaire.

Dossier 1

Nom du dossier	Miconazole poudre et fluindione
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 les pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Une trentaine de références rapportent des saignements graves, voire fatals, avec le miconazole y compris sous forme de gel buccal. Cette interaction existe depuis la première AMM de miconazole, dans la mesure où nombreux cas ont été très vite publiés, y compris avec le gel. Une publication récente rapporte un déséquilibre de l'INR deux semaines après l'arrêt du miconazole gel (Murakami S et al. Int J Clin Pharm Ther 2016 :54474-76)
C'est l'une des rares IAM avec les AVK à avoir un rationnel PK, qui met en jeu l'inhibition puissante du CYP2C9 par l'azolé.

Présentation de la problématique

Le CRPV de Toulouse a rapporté un cas (TO20160418) de possible interaction entre la fluindione (Préviscan®) et le miconazole (Daktarin®) utilisé sous forme de poudre pour application locale. Un méléna, une augmentation de l'INR et des gastralgies sont survenues chez une patiente de 89 ans consécutivement à l'introduction du miconazole sous forme de poudre pour application locale. Parmi ses antécédents, embolie pulmonaire sur thrombose veineuse, FA, ulcère gastrique, HTA. D'après le descriptif de la fiche, elle semble utiliser régulièrement le miconazole sous cette forme, mais la fréquence n'est pas précisée, ni la sévérité ou l'étendue des lésions.

Extrait de la fiche CIOMS

Traitement médicamenteux au long cours :

desloratadine 5mg/j - hydroxyzine 25mg : 1cp/j - fentanyl 12 µg/h - alginate de sodium + bicarbonate de sodium : 2 sachets par jour - KAYEXALATE 30g : 2 sachets par semaine - lévocarnitine 100 mg/mL : 1g bid - lévothyroxine 50 µg : 1cp/j - calcitriol 0,25 µg : 2 capsules/j - oméprazole 20mg : 1cp/j, puis 2cp/j à partir du 24/03/2015
- fluindione 20 mg : 1cp/j, arrêté le 30/04/2015 - miconazole 2% poudre pour application locale : 1 à 2 applications par jour) : patiente régulièrement sous miconazole en poudre (fourni par les infirmières à domicile).

Narratif

Patiente chez laquelle l'INR est difficile à équilibrer ("en dents de scie" d'après son médecin traitant) et chez qui sont rapportés plusieurs épisodes de méléna.

Le 22/03/2015, réapparition d'un méléna et hospitalisation pour surveillance dans un contexte de dialyse et d'antécédent cardiaque.

Bilan clinique normal (avec seulement plaintes de douleurs épigastriques).

Bilan biologique normal (INR : 2,81) ; Hb : 10,8 g/dL ; DFG : 20,2 mL/min (atrophie rénale bilatérale).

Mise en place d'une seringue électrique d'oméprazole à 8mg/h. Disparition des douleurs épigastriques et du méléna. Pas de réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, compte tenu de l'âge de la patiente. Réalisation d'un scanner abdomino-pelvien qui met en évidence un sludge vésiculaire, mais pas d'argument en faveur d'une cholécystite.

Maintien d'une prise en charge par IPP double dose (description d'une intolérance, avec troubles cognitifs, sous DUROGESIC (03/2015) initiée lors de cette hospitalisation)

Le 30/04/2015, soit 8 jours plus tard, l'INR est à 10, d'après le centre de dialyse,

2 ampoules de vitamine K et l'arrêt du PREVISCAN permettent de normaliser la situation.

Etat des AMM

Le RCP de Préviscan® mentionne en rubrique 4.5 une contre-indication à l'utilisation concomitante de miconazole. La CI est limitée à la voie générale et au gel buccal et mentionne le risque d'hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

Le RCP du DAKTARIN® 2%, poudre pour application locale, ne mentionne pas cette contre-indication et indique en rubrique 5.2 que le passage systémique est très faible, avec une biodisponibilité inférieure à 1%, tandis que le gel buccal présente une biodisponibilité analogue, à dose équivalente, à la forme orale.

Dans le cas marquant, les éléments permettant d'établir un lien entre l'association Préviscan-Daktarin poudre et la survenue de ces EI mériteraient d'être précisés, notamment en ce qui concerne la chronologie, qui fait défaut. En effet, il est indiqué que la patiente était traitée par Préviscan® au long cours, et qu'elle recevait du Daktarin® "régulièrement", mais il n'y pas de date de début de traitement. Par ailleurs, la patiente était sous dialyse au moment de la survenue des EI, avec un DFG à 20 ml/mn, ce qui a pu favoriser l'épisode hémorragique. Par la suite, l'INR est revenu à la normale à l'arrêt du Préviscan® et avec 2 ampoules de vitamine K mais aucune information sur le traitement par Daktarin® n'est mentionnée (a-t-il été arrêté ?). On note dans cette observation l'association de deux autres médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK, qui sont la lévocarnitine et la lévothyroxine.

Une recherche a été réalisée par l'ANSM dans la BNPV. Les critères de la requête ont été une imputabilité OMS suspect ou interaction ou concomitant avec les substances fluindione et miconazole. Vingt-six cas sont retrouvés, dont 3 concernent le miconazole sous forme topique (poudre pour application locale) incluant le cas présent (+ SE0600505 et ST20070449). Dans les trois cas, l'INR est augmenté. Dans deux des cas, les patients sont atteints d'une insuffisance rénale. Compte tenu du mécanisme de l'interaction, ce paramètre n'apparaît pas pertinent. L'une des observations comporte un traitement par pristinamycine, et l'interférence des antibiotiques avec les AVK est connue. Dans l'autre, la chronologie n'est pas documentée.

Discussion

Le rôle déclenchant du miconazole sous forme de poudre n'est pas apparu très convaincant pour le GTIAM, au sens où des facteurs favorisants (âge, poids, surface traitée, lésion cutanée) peuvent avoir sérieusement majoré la biodisponibilité. En revanche, l'objet de la discussion a essentiellement consisté en l'intérêt de dissocier la poudre des autres formes de miconazole, à commencer par le gel buccal, qui continue de faire l'objet de publications malgré la contre-indication. D'un point de vue scientifique, la poudre n'est pas concernée par l'interaction, puisque les quelques cas rapportés ne sont pas décisifs, et que la biodisponibilité est négligeable. Néanmoins, certains praticiens hospitaliers présents, membres de CRPV, soulignent que les prescripteurs sont mal à l'aise dès qu'une distinction est faite entre les voies, avec le risque d'intervertir les associations à risque de celles qui ne le sont pas. La contre-indication pose d'autant moins problème qu'il y a des alternatives au miconazole, à savoir la terbinafine et l'éconazole.

Décision

Il est proposé d'étendre l'actuelle contre-indication entre les AVK et le miconazole (voie orale et buccale) à la forme poudre

Question posée	Le GTIAM est-il favorable à la retenue d'une contre-indication entre le miconazole poudre pour application locale et les antivitamines K ?
-----------------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	3
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	FAVORABLE
Proposition d'action :	Par GTIAM Échéance MAJ Thesaurus août 2016

Dossier 2

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

Références documentaires

Koshal P, Kumar P

Effect of liraglutide on corneal kindling epilepsy induced depression and cognitive impairment in mice.

Neurochemical Research 2016;1741:41-50

Présentation de la problématique

Le CRPV de Lille a soumis un cas marquant concernant la survenue de crises épileptiques après introduction de liraglutide et déchallenge positif.

Narratif

Il s'agit d'un patient de 39 ans atteint d'une épilepsie myoclonique progressive (syndrome de Unverricht Lundborg) qui a présenté une décompensation de ces clonies après la mise sous Victoza® (liraglutide), alors qu'il était équilibré depuis plusieurs années.

Le traitement comporte : ésoméprazole 20 mg/j, atorvastatine 40 mg/j, bétahistine 8 mg/j, gliclazide 30 mg/j, metformine 700 mg/j, topiramate 50 mg bid, clopidogrel 75 mg/j, clonazépam 4 gouttes matin et 3 gouttes le midi, lévétiracétam 1000 mg bid, acide valproïque 500 mg, énoxaparine 4000 UI/j, et le liraglutide 0,6 mg, instauré le 11 avril 2016.

Le 15 avril 2016, il présente une crise convulsive généralisée. Les concentrations d'acide valproïque sont dans la zone thérapeutique. Le liraglutide est arrêté et une augmentation de la posologie de clonazépam (6 gouttes matin, 3 gouttes midi et 6 gouttes soir) est réalisée. Depuis, il n'y a pas eu de récurrence de crises convulsives.

La fiche indique que le liraglutide est remplacé (?!?) par la metformine, sans problème convulsif ensuite. La metformine étant déjà présente, il s'agit peut-être d'une augmentation de posologie...?

Discussion

La BNPV a été consultée pour rechercher d'éventuels cas avec l'exénatide, autre analogue des récepteurs GLP-1.

Aucune observation de ce type n'a été rapportée.

Le liraglutide pourrait-il aussi abaisser le seuil épileptogène ? Il n'y a rien dans l'AMM à ce propos.

Une publication très récente montre, au contraire, un effet protecteur du liraglutide sur des convulsions provoquées par électrostimulation chez la souris.

Décision

Interaction non retenue à ce jour, compte tenu du peu d'éléments en faveur d'un effet propre du liraglutide, et plus généralement de cette classe d'hypoglycémifiants.

Question posée Faut-il retenir une interaction entre le liraglutide et les anticonvulsifs ?

Votes

9

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstention	0

Dossier 3

Nom du dossier	Néfopam et seuil épileptogène
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 les pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Au GTIAM précédent, la question d'ajouter le néfopam à la liste des médicaments abaissant le seuil épileptogène a été soulevée. Les données sur le profil de sécurité et les propriétés pharmacologiques du néfopam sont très peu fournies et anciennes.

Les questions auxquelles le GTIAM doit apporter une réponse, afin de pouvoir statuer, sont :

- 1 - Le néfopam se distingue-t-il des autres médicaments épileptogènes, à commencer par le tramadol, dont le potentiel proconvulsivant est largement documenté, et qui est pourtant le plus susceptible de lui être substitué ?
- 2 – Dans le cas où le néfopam ne se montrerait pas plus épileptogène que le tramadol, faut-il maintenir la CI formelle de l'Acupan® dans l'épilepsie, même contrôlée ?
- 3 - Que rapporte la littérature ?
- 4 - Sur quoi repose cette CI, introduite dans l'AMM à son octroi en 1980 ?

Les données de la littérature sont très fragmentaires, avec quelques cas isolés de convulsions.

La firme commercialisant la spécialité Acupan® a été interrogée sur le point 4, sans apporter de réponse scientifiquement étayée, et souhaitant conserver le statu quo.

Une analyse de la BNPV sera faite au prochain GTIAM.

Décision

Sursis à statuer dans l'attente de cette analyse.

Dossier 4

Nom du dossier	Disulfirame et cocaïne
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 / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Roache JD et al. A double-blind, placebo-controlled assessment of the safety of potential interactions between intravenous cocaine, ethanol, and oral disulfiram

Hameedi FA et al. Behavioral, physiological and pharmacological interaction of cocaine and disulfiram in humans. *Biol Psychiatry* 1995;37:560-63

Atkinson TS et al. Effect of disulfiram on QTc interval in non opioid-dependent and methadone-treated cocaine-dependent patients.

McCance-Katz EF et al. Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug and Alcohol Dependence* 1998;52:27-39.

Baker JR et al. Disulfiram effects on response to intravenous cocaine administration. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007;87:202-209.

Colin NH et al. Disulfiram treatment on the reinforcing effects of cocaine : a randomised clinical trial. *Plos one* 2012.7:e47702

Taylor D et al, Cocaine induced prolongation of the QT interval *Emerg Med J* 2004;21:252-253 doi:10.1136/emj.2002.003251

Présentation de la problématique

Certains centres d'addictologie utilisent le disulfirame dans le sevrage à la cocaïne (HAS, Prise en charge des consommateurs de cocaïne, février 2010)

La firme commercialisant la spécialité Espéral® souhaite indiquer que le disulfirame augmente les concentrations de cocaïne, ce qui peut conduire à une majoration de sa cardiotoxicité.

Le libellé proposé est :

Le disulfirame peut provoquer une inhibition du métabolisme de la cocaïne aboutissant à une augmentation marquée de la concentration plasmatique de cocaïne et un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT.

Association à prendre en compte

Parmi l'abondante bibliographie fournie par la firme, certaines publications semblent indiquer l'intérêt de cette association dans le sevrage des patients cocaïnes-dépendants, tout en montrant également une augmentation des concentrations de l'alcaloïde. Les hypothèses émises par la firme pour identifier les réactions métaboliques à l'origine de ces variations pharmacocinétiques sont multiples, et aucune n'emporte plus la conviction que l'autre.

Le mécanisme pharmacodynamique, dans le renforcement du sevrage, reposerait sur l'un des métabolites du disulfirame, le diéthylthiocarbamate, lequel, en chélatant le cuivre, inhibe entre autres la dopamine bêta-hydroxylase, responsable de la transformation de dopamine en noradrénaline, avec augmentation de la dopamine intracérébrale. Les patients sont souvent aussi alcool-dépendants, d'où l'intérêt du disulfirame pour son action sur l'ALDH.

Un cas isolé, non fourni, et déterminant, a été analysé par la cellule IAM. Ce cas montre un allongement du QT jusqu'à 621 ms, suite à de multiples inhalations de cocaïne dans les trois jours précédents, chez un homme de 37 ans, d'allure athlétique (sic), sans facteurs de risque type de troubles du rythme, HTA ou ischémie myocardique. L'allongement du QT a été symptomatique, avec essoufflement et douleur thoracique intense lors d'une marche, qui a justifié l'intervention. Il n'y a pas eu de torsade de pointes objectivée sur le tracé ECG effectué à l'hôpital. Le QT s'est normalisé dans les 18 heures qui ont suivi.

Dans la mesure où cette association peut être bénéfique, en réduisant la consommation de cocaïne, mais à risque en cas d'échec avec surexposition de cocaïne à prise égale, la cellule Interactions a saisi la Direction Juridique qui a confirmé l'intérêt d'une tel libellé avec une substance illicite. Jusqu'à présent, le GTIAM n'avait pas retenu les diverses propositions faisant état d'une potentialisation pharmacodynamique entre divers psychotropes et la cocaïne. Mais on est ici dans un schéma de bénéfice clinique potentiel, ce qui change la donne.

Décision

Après accord de la Direction des services juridiques de l'ANSM, et analyse de la littérature, il est proposé de retenir une interaction dans le Thesaurus, au niveau « à prendre en compte ». Ce niveau reflète le mieux la notion de bénéfique/risque que revêt l'association.

Puisque la cocaïne intègre le Thesaurus, il est logique qu'elle soit incluse dans la classe des torsadogènes.

Ce qui impose de facto de renommer la dite classe « *Substances* susceptibles de donner des torsades de pointes » (et non plus « *Médicaments* susceptibles... »).

Question posée Faut-il retenir une interaction entre la cocaïne et le disulfirame ?

Votes 9

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	9
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Proposition d'action : Par GTIAM Échéance MAJ Thesaurus

Le libellé de l'interaction est :

DISULFIRAME

+ COCAÏNE

Augmentation des concentrations de cocaïne par diminution de son métabolisme par le disulfirame, avec risque majoré de survenue de torsades de pointes.

Dossier 5

Nom du dossier		Interactions médicamenteuses et voie nasale	
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 les pratiques			<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire			<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier			<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique			<input checked="" type="checkbox"/>
Présentation de la problématique			
<p>La voie nasale, considérée comme locale, ne serait à prendre en compte, selon le Thesaurus, que pour les sympathomimétiques alpha. Il existe cependant des médicaments utilisés par voie nasale avec passage systémique, comme la dihydroergotamine (DIERGOSPRAY), la desmopressine (MINIRIN) et le fentanyl (INSTANYL). Ne devraient-elles pas faire partie de ces exceptions?</p>			
<p>Décision Le GTIAM est favorable à ces exceptions, compte tenu d'un passage transmuqueux de ces principes actifs à l'origine de l'effet thérapeutique.</p>			
Question posée		Faut-il mettre des IAM à ces principes actifs en administration nasale ?	
Votes		9	
Nombre de votants sur nombre global		9	
Nombre d'avis favorables		9	
Nombre d'avis défavorables		0	
Nombre d'abstention		0	
Avis relatif à la question posée			
Proposition d'action :		Par GTIAM	Échéance MAJ Thesaurus

Dossier 6

Nom du dossier		IAM de la tianeptine	
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 les 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 de la problématique

5.1 section – Propriétés pharmacodynamiques (extrait)

Tianeptine is an antidepressant. Tianeptine has the following properties in animals:

- Tianeptine **increases the spontaneous activity of pyramidal cells** in the hippocampus and accelerates their recovery after functional inhibition.
- Tianeptine increases **the rate of serotonin re-uptake** by neurons in the cortex and hippocampus and moderately increases dopamine levels in limbic areas.

- Tianeptine has no *in vitro* affinity for monoaminergic receptors and does not inhibit the uptake of 5-HT, NA or DA. ***Tianeptine normalises synaptic glutamatergic neurotransmission***, neuroplasticity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in limbic brain areas after stress [...]

All these effects are considered to play a role in the antidepressant effects of tianeptine. However, the precise contribution of each effect to the antidepressant activity is unknown.

(en gras italiques : nouvelles mentions dans le RCP)

Rationnel proposé par la firme

Tianeptine unlike most antidepressants showed no *in vitro* affinity for monoaminergic receptors and does not inhibit the uptake of 5-HT, NA or DA (Kato and Weitsch, 1988; Svenningsson et al, 2007).

A moderate increase in extracellular DA release was observed *in vivo* in the nucleus accumbens, striatum and prefrontal cortex (Ivernizzi et al, 1992; Sacchetti et al, 1993) by using *in vivo* microdialysis. The increase of DA levels induced by antidepressants in limbic areas is involved in their positive effects on anhedonia and should play a role in the antidepressant effect of tianeptine.

Further studies have shown that tianeptine antidepressant activity is most likely due to the normalisation and stabilisation of glutamate neurotransmission and consequent restoration of normal neuroplasticity in limbic areas (Mc Ewen et al, 2010). The involvement of tianeptine effects on glutamatergic neurotransmission in its antidepressant activity has been recognised by the CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) Task Force (Sartorius, 2007), tianeptine being considered as a glutamate modulator.

Question

Compte tenu du mécanisme d'action de la tianeptine, essentiellement glutamatergique, une contre-indication avec les IMAO irréversibles est-elle requise?

Décision

L'actuelle association déconseillée, présente dans le Thesaurus, apparaît le niveau le plus pertinent pour cette molécule essentiellement utilisée en médecine générale.

Question posée	Faut-il contre-indiquer la tianeptine avec les IMAO irréversibles (en l'occurrence, l'iproniazide) ?
-----------------------	--

Votes	9
Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstention	0

Dossier 7

Nom du dossier	Cas marquants CTPV
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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Cas marquants CTPV juin

Décision

Une association déconseillée est retenue entre le fluconazole, inhibiteur modéré du CYP3A4, et le rivaroxaban, substrat du CYP3A4, suite au cas marquant présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance.

Au vu de ce cas, l'association de cet anticoagulant est déconseillée avec le fluconazole, comme avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4.

L'apixaban ayant le même profil interactif que le rivaroxaban, il est également déconseillé avec le fluconazole.

Question posée	Faut-il déconseiller les deux AOD, substrats du CYP3A4, avec le fluconazole, inhibiteur modéré de cette enzyme ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	9	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Proposition d'action :	Par GTIAM	MAJ Thesaurus
	Le libellé de l'interaction est : FLUCONAZOLE + RIVAROXABAN, APIXABAN Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant par le fluconazole, avec majoration du risque de saignement. Association DÉCONSEILLÉE	

Dossier 8

Nom du dossier	Iproniazide – Marsilid®	
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 type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Présentation de la problématique

Réévaluation du B/R de la spécialité Marsilid®

Le CRPV de Lyon a revu les données de sécurité.

- iproniazide - néfopam

1 cas grave rapportant une rigidité des membres et mydriase chez un patient traité par de l'iproniazide au long cours, lors d'une prise d'Acupan (néfopam) en fin d'anesthésie. L'évolution est favorable. Une interaction entre les deux médicaments a été suspectée ou un effet anticholinergique du néfopam.

Le néfopam semble avoir une action sympathomimétique pouvant expliquer une interaction avec l'iproniazide. Il s'agit d'une interaction non décrite dans le RCP, mais mentionnée par certains auteurs, et pour laquelle une attention particulière devrait être apportée.

- iproniazide – dihydroergotamine (DHE)

Un cas grave concerne un patient qui présente un syndrome confusionnel aigu avec la présence d'hallucinations visuelles et une désorientation temporo-spatiale peu après la mise sous traitement d'Ikaran (dihydroergotamine). Il était traité au long cours par iproniazide. Le patient est rétabli.

La dihydroergotamine a une action agoniste partielle notamment des récepteurs sérotoninergiques et des récepteurs alpha adrénergiques vasculaires, ainsi que sur les récepteurs dopaminergiques. Comme l'ensemble des médicaments dérivés de l'ergot de seigle, la dihydroergotamine peut entraîner des troubles neuropsychiatriques tel que le syndrome confusionnel (même en l'absence d'interaction PK ou PD).

Décision

Le GTIAM décide de ne pas retenir d'interactions sur la base de ces cas isolés, avec un mécanisme d'action potentiel qui n'explique pas nécessairement la symptomatologie observée.

Question posée	Faut-il retenir une interaction entre l'iproniazide et le néfopam ou la DHE ?	
Votes	9	
Nombre de votants sur nombre global	9	
Nombre d'avis favorables	0	
Nombre d'avis défavorables	9	
Nombre d'abstention	0	