

Numéro unique de document : GT04201813
Date document : 11/06/2018
Direction : DPAI
Pôle : Evaluation centralisée
Personnes en charge : B. Saint-Salvi / M. Garcini

GT 04 - IAM - N° 2018-01
Séance du lundi 12 mars 2018

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Haleh BAGHERI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BRANGER	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SIMON	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martine TEBACHER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Marie VAILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline JOYAU	intervenante externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alice KUSTER	intervenante externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Johanne GAFSI	interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie HUEBER	évaluateur pharmacovigilant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice SAINT-SALVI	réfèrent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de la séance

1.	Adoption de l'ordre du jour	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	dabigatran / paroxétine	Pour discussion
2.2	opiacés / atropiniques	Pour discussion
2.3	sympathomimétiques alpha	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	MEOPA / méthotrexate	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	mégestrol / acénocoumarol	
5.	Cas marquants	
5.1	Kayexalate / PEG + charbon	Pour discussion
5.2	quétiapine / méthadone	
5.	Autres	
5.2		Pour discussion
5.3		Pour discussion
5.4		Pour discussion
5.5		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 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, sans conflit avec les dossiers à l'étude.

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

Autres	dabigatran / paroxétine	
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

Yasui-Furukori N, Kaneko S. Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. Lancet 2006; 367: 788

Weiss J Dormann SMG et al. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2003);305:197-204.

Stöllberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. Exp Rev Clin Pharmacol 2017;10, 1191-202.

Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical implications of P-glycoprotein modulation in drug-drug interactions. Drugs 2017 ;77 :859-83.

Présentation du dossier

Le CRPV de Lille a été interrogé sur une éventuelle adaptation posologique du dabigatran en cas d'administration avec la paroxétine, antidépresseur de la classe des ISRS, via une inhibition de la P-gp entérocytaire.

Le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM retient une interaction pharmacodynamique (IAM PD) entre les anticoagulants oraux (dont le dabigatran) et les ISRS (mais également les médicaments mixtes sérotoninergiques et noradrénergiques). Les ISRS perturbent l'agrégation plaquettaire et peuvent favoriser le risque hémorragique en raison d'une déplétion en sérotonine au niveau des plaquettes.

La question se pose de préciser une éventuelle IAM d'ordre pharmacocinétique (IAM PK) entre ces deux médicaments qui se surajouterait à l'IAM PD largement documentée.

Une recherche bibliographique a retrouvé un cas d'intoxication digitalique qui plaide en faveur de cette hypothèse, suite à l'administration de paroxétine à la dose de 20 mg, cf. infra. La digoxine est un autre substrat de référence de la P-gp, davantage sensible à l'inhibition de ce transporteur au niveau rénal, tandis que pour le dabigatran, sa biodisponibilité dépend de la P-gp entérocytaire.

Analyse des données

On ne retrouve rien sur une IAM PK entre ces deux molécules. Il existe une mise en garde dans le RCP du dabigatran avec des inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp et une adaptation posologique avec certains d'entre eux (amiodarone, vérapamil, quinidine), mais la paroxétine n'est pas citée.

La paroxétine inhibe in vitro la P-gp avec un IC50 de 29,8 µM. En comparant cette valeur à la concentration intestinale de paroxétine attendue avec cette dose de 20 mg (0,1 X Dose / 250 ml = 24 µM) (poids moléculaireM de la paroxétine : 329), on constate qu'elle lui est inférieure, ce qui, à cette dose minimale permet raisonnablement d'écarter un risque d'interaction cliniquement significative. Toutefois, à la dose de 60 mg en une prise, la concentration attendue est de 72,8 µM. Par conséquent, à la dose maximale de paroxétine, une interaction ne peut être formellement exclue.

Une revue sur la modulation de la P-gp mentionne la paroxétine comme étant à risque d'interaction cliniquement significative par inhibition de ce transporteur, en prenant la fexofénadine comme substrat, avec près de 40% d'augmentation de l'AUC.

L'absence d'étude clinique dédiée ne permet pas d'établir l'amplitude de l'interaction en cas d'association avec un substrat de référence comme le dabigatran. Les résultats d'une étude avec la clarithromycine peuvent cependant orienter la réflexion. Avec cet inhibiteur puissant de la P-gp (IC50 = 4,1 µM), l'AUC de dabigatran augmente de 19% et il n'y a pas de recommandation d'adaptation de posologie du dabigatran.

Une analyse des données publiées sur l'association paroxétine/dabigatran, ainsi qu'une recherche des cas éventuels enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, ont été alors réalisées.

On retrouve un cas d'hépatite fulminante chez un patient de 81 ans traité par rivaroxaban et paroxétine, sur 140 interactions potentielles identifiées.

Un cas d'intoxication digitalique franche survenue après administration de paroxétine a été publié.

Il s'agit d'une patiente traitée depuis 2 ans par digoxine (0,25 mg/j) et warfarine (1 mg/j) et hospitalisée pour un état dépressif majeur. A J3 de son admission, un traitement par paroxétine est initié (20 mg/par jour). A J5 surviennent nausées, vomissements, vertiges, puis à J7, pensées délirantes, hallucinations, désorientation. A J10, elle n'est plus en capacité de se déplacer ni de s'alimenter. A J11, une intoxication aux digitaliques est évoquée devant une digoxinémie à 5,2 ng/ml (normales : 0,5-2 ng/ml). Un ECG révèle des contractions ventriculaires précoces et un BAV complet. Pas de perturbations hydro-électrolytiques. Tous les traitements sont arrêtés à J12. La patiente récupère progressivement. A J21, la digoxine et la warfarine sont réintroduites sans conséquence fâcheuse.

Treize cas issus de la BNPV présentant un tableau de saignements/hémorragies ont été analysés.

Il s'agit de 9 femmes et 4 hommes, d'âge moyen = 80 ans (60-93) ; recevant pour la plupart le traitement par dabigatran pour une fibrillation atriale (n=9; n=1 en post PTH; n=3 non précisés). Les cas étaient graves pour 10 d'entre eux, dont 3 décès (par hémorragie des voies digestives dans 2 cas, hématome sous-dural dans un cas), mise en jeu du pronostic vital (choc hémorragique) et 4 hospitalisations. Les délais de survenue sont plutôt courts, dans les premières semaines qui suivent l'introduction du dabigatran (n=8). On retrouve néanmoins 4 cas où les deux traitements étaient concomitants depuis plus d'un an. L'évolution a été favorable, dans 8 cas, à l'arrêt du dabigatran (inconnu dans 8 cas). L'interaction dabigatran avec la paroxétine est suspectée dans 4 cas, le traitement par paroxétine étant codé concomitant dans les 9 autres cas. On note la présence d'amiodarone dans 3 cas, dont 2 décès. Dans un cas, il y a une prise concomitante d'AINS, avec épistaxis.

De ces 13 cas, on retient:

- une population âgée, dont la fonction rénale réduit certainement l'élimination du dabigatran ;
- une sous-identification de l'interaction avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ici la paroxétine ;
- des effets graves (3 décès, une mise en jeu du pronostic vital par choc hémorragique, hémorragie, hémorragie digestive)
- l'association avec l'amiodarone dans trois cas de gravité inégale ; l'amiodarone inhibe la P-gp, et à ce titre, fait l'objet d'une IAM au niveau précaution d'emploi avec le dabigatran.

- des posologies de dabigatran de 110 ou 75 mg bid. Mais l'âge est élevé, la fonction rénale probablement réduite). Or 110mg est la dose normale pour les TVP, alors que 150 mg est celle de l'ACFA. Il n'y avait donc pas d'ajustement posologique dans les quelques cas qui avaient l'indication TVP en prophylaxie post-opératoire, d'où un possible surdosage.

- dans tous les cas, il s'agit de patients sous paroxétine chez qui on introduit le traitement anticoagulant, et non l'inverse.

L'examen de ces cas ne permet pas de considérer qu'une IAM PK aurait pu en aggraver l'issue, compte tenu de l'IAM PD existante.

La fréquente résolution de l'événement hémorragique à l'arrêt du dabigatran, dans une population âgée et donc davantage exposée avec cet anticoagulant à élimination majoritairement rénale, et surtout l'absence de mesure des concentrations, ne permet pas de faire le distinguo entre une IAM PK ou une IAM PD.

Question	Les données disponibles justifient-elles d'évoquer un mécanisme pharmacocinétique propre à la paroxétine, en sus de l'interaction pharmacodynamique existant avec les inhibiteurs sélectifs ou mixtes de la recapture de la sérotonine ?
-----------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	10
Nombre d'avis favorables	4
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	défavorable.

Dossier 2

Nom du dossier < nom>	opiacés / atropiniques	
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"/>

Présentation du dossier

Les différents éléments en faveur ou non d'une interaction sont discutés.

Contre :

- pas de mécanisme d'action commun,
- pas de données objectivant une majoration de l'effet sur la constipation
- la constipation occasionnée par les opiacés est, semble-t-il, difficilement « majorable »

Pour :

- constipation aux opiacés connue, mais méconnaissance réelle de l'effet atropinique pour beaucoup de médicaments, notamment ceux de l'impériosité urinaire
- importance théorique de l'ordre d'administration des traitements dans le sens atropinique puis opiacé
- praticiens confrontés à des constipations sévères avec cette association (même si cela aurait pu être identique avec l'opiacé seul)

Devant ces éléments davantage subjectifs que scientifiques, il a été proposé de retenir une interaction dans une optique pragmatique, avec en ligne de mire la nature des effets indésirables, leur sévérité, leur retentissement sur l'observance, et non en se basant sur la logique pharmacodynamique.

Un libellé à connotation médicale est proposé à cet effet pour le Thesaurus.

Question	Faut-il retenir une interaction entre les opiacées et les anticholinergiques ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		3
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Favorable.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : Thesaurus mars 2018
	Le libellé de l'interaction est :	
	MORPHINIQUES + ATROPINIQUES Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère. A prendre en compte	

Dossier 3

Nom du dossier < nom>	Sympathomimétiques alpha directs et indirects	
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 checked="" type="checkbox"/>

Présentation du dossier

Diverses questions adressées à la cellule interactions sur les IAM des sympathomimétiques ont amené à refaire le point sur ce sujet. Selon leur mécanisme d'action et leur voie d'administration, trois classes thérapeutiques sont définies:

- les agonistes alpha administrés par voie orale ou nasale, type phényléphrine ou naphazoline,
- les agonistes alpha et/ou bêta administrés par voie parentérale (adrénaline, noradrénaline),
- les sympathomimétiques indirects type pseudoéphédrine, méthylphénidate, midodrine, bupropion.

1/ Classification

Les amines sympathomimétiques utilisées en ORL sont soit des agonistes alpha directs, soit des indirects, par dégranulation présynaptique. La phényléphrine avait été incluse improprement dans les deux groupes, mais sa place est parmi les alpha-agonistes. Cela sera rectifié dans la prochaine MAJ du Thesaurus.

2/ Interaction entre ces classes

Les sympathomimétiques indirects ne sont pas déconseillés avec les sympathomimétiques alpha et bêta directs utilisés par voie parentérale, alors qu'ils sont contre-indiqués avec les sympathomimétiques alpha utilisés notamment comme décongestionnants. Cela tient essentiellement à l'indication. On doit pouvoir injecter de l'adrénaline en situation d'urgence chez quelqu'un traité par exemple par l'éphédrine (), alors que

prescrire deux médicaments contenant l'un de l'éphédrine, l'autre de la naphazoline, (par exemple) serait du mésusage et exposerait à un risque de vasoconstriction potentiellement grave.

3/ Anesthésiques volatils halogénés

Avec les catécholamines utilisées par voie parentérale, l'IAM est très documentée avec certains d'entre eux comme l'halothane et le cyclopropane, et beaucoup avec moins les autres. Or l'halothane ne se donne quasiment plus, et va être bientôt retiré du marché. Le cyclopropane a des propriétés anesthésiques, mais n'a pas d'AMM car son mélange à l'oxygène est détonnant. Avec les autres anesthésiques volatils halogénés désormais utilisés, ces arythmies apparaissent exceptionnelles. Une association à prendre en compte pourrait suffire, puisque il s'agit d'un cadre anesthésique, donc monitoré.

Avec les sympathomimétiques α -agonistes donnés par voie orale ou nasale, deux observations sont décrites, après administration de 2 gouttes de phényléphrine à 10% dans un œil : une cyanose et une bradycardie importante surviennent chez un nouveau-né de 3 semaines lors d'une anesthésie à l'halothane et O₂/N₂O (1986), tandis qu'une femme de 54 ans présente une hypertension artérielle (HTA) (125/70 --> 200/90) pendant une anesthésie à l'isoflurane (1981). Il n'y a pas eu d'IAM retenue dans le Thesaurus. Aucune donnée n'est disponible avec les indirects de type « méthylphénidate ». Dans le Thesaurus, par prudence, une précaution d'emploi (PE) a été retenue, recommandant d'interrompre le traitement en cas d'intervention programmée.

4/ Imipraminiques

Les sympathomimétiques alpha et bêta administrés par voie parentérale ont une IAM avec les imipraminiques. L'IAM est bien documentée. Il serait logique de l'étendre aux médicaments mixtes adrénérgiques/sérotoninergiques (venlafaxine, milnacipran, duloxétine...).

En revanche, les sympathomimétiques indirects ne font pas l'objet d'une interaction avec les imipraminiques. Il est intéressant de constater que l'association semble même apporter un bénéfice clinique dans certains cas (dépression résistante, Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité)...

Les agonistes sympathomimétiques alpha n'ont pas d'interaction avec les imipraminiques, peut-être parce que la voie d'administration orale ne produit pas des C_{max} élevées comme après une administration intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC). Toutefois, avec la voie nasale, le T_{max} est rapide, et l'IAM a pu survenir de façon exceptionnelle.

5/ Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) Avec les IMAO irréversibles, le risque est bien documenté : des variations tensionnelles importantes ne se normalisant pas avant 10 jours, et requérant l'usage de la phénoxyéthylamine, voire des crises hypertensives, justifient les actuels niveaux de contrainte : contre-indication avec les indirects, déconseillée avec les alpha, précaution d'emploi avec les amines d'urgence.

Avec les inhibiteurs réversibles de la monoamine (RIMA) type moclobémide ou linézolide, on observe un doublement de la pression artérielle moyenne (PAM) avec l'association à la pseudopéphédrine ou à la phénylpropanolamine, comparativement au moclobémide seul ; l'association de brofaromine et de phénylpropanolamine à libération immédiate augmente de 3 fois la sensibilité vasopressive (?), ce qui justifie l'actuelle association déconseillée.

Il y a une PE avec les catécholamines d'urgence. Par contre, il n'y a pas d'IAM entre les agonistes α type phényléphrine et les RIMA : les effets tensionnels sont inconstamment rapportés et restent mineurs.

8/ Il n'y a pas d'IAM rapportées entre les sympathomimétiques alpha décongestionnants et les dérivés de l'ergot de seigle. Les actuelles IAM ont été retenues par prudence, ces médicaments étant vasoconstricteurs. Il n'y a pas de contre-indication qui verrouille la prescription, mais une légitime association déconseillée.

Les propositions de modifications dans le Thesaurus sont listées ci-après.

1/ La phényléphrine, alpha agoniste, sort de la classe des sympathomimétiques indirects.

2/ L'association déconseillée entre les anesthésiques volatils halogénés et les sympathomimétiques alpha et bêta par voie parentérale devient une association à prendre en compte

3/ L'interaction entre les imipraminiques et les sympathomimétiques alpha et bêta par voie parentérale est étendue aux médicaments mixtes adrénergiques/sérotoninergiques.

Dossier 4

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/> MEOPA/méthotrexate (MTX)
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Critères de passage	
Besoin d'une connaissance de terrain sur des pratiques	<input checked="" 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

Cf. CR précédent

Présentation du dossier

Les cas en provenance de la BNPV ont fait l'objet d'une discussion avec le CRPV en charge de l'enquête nationale sur le MEOPA, ainsi qu'avec une pédiatre métabolicienne du principal CHU notificateur.

L'examen attentif des observations ne permet pas d'établir formellement un rôle déclencheur du MEOPA dans la survenue de ces cas d'encéphalopathie.

Le capital en vitamine B12 pourrait être un facteur à considérer, puisque une seule administration de MEOPA peut suffire à le diminuer de 60%.

Mais l'un des deux cas très graves ne fait pas état d'un déficit en vitamine B12, ce qui ne va pas dans le sens du mécanisme évoqué.

Les pratiques peuvent différer selon les services hospitaliers : certains donnent systématiquement du MEOPA, d'autres alternent éventuellement avec l'hydroxyzine, la nalbuphine, la crème EMLA ou des méthodes comportementales. Le « tracing » (si administration, à quelle dose et sur quelle durée) n'est pas toujours documenté dans les observations ou le dossier médical.

Afin de conforter, on non, l'existence d'un effet facilitateur du MEOPA sur la toxicité neurologique du MTX, il faudrait idéalement comparer une population MTX+ avec MOPA+/MEOPA- (exposés/non exposés).

Théoriquement, une population de patients drépanocytaires (carencés en vitamine B12) pourrait faire office de 2e groupe contrôle quand ils reçoivent du MEOPA sans MTX, en fournissant des informations sur la typologie des atteintes neurologiques retrouvées.

Ce type de recherche a cours en ce qui concerne les encéphalopathies à l'ifosfamide.

D'après le GTIAM, le MEOPA et le MTX sont des médicaments avec lesquels il est possible de développer indépendamment une neurotoxicité, avec en théorie la vitamine B12 au cœur du mécanisme, mais sans que cela implique une interaction de facto.

Démontrer l'existence d'une interaction entre deux médicaments susceptibles de favoriser un effet rare et grave est ardu.

Alerte sur une interaction possible mais non démontrée est beaucoup moins difficile.

Si tel est le cas encore faut-il ne pas laisser le prescripteur livré à lui-même, avec une information dépourvue de conduite à tenir.

Déconseiller le MEOPA reviendrait à orienter sur des alternatives en confortant le prescripteur sur leur bien-fondé (efficacité comparable, risque moindre).

Un questionnaire a été élaboré en lien avec le CRPV de Nantes, et adressé à une cinquantaine de praticiens hospitaliers travaillant dans des centres d'oncologie pédiatrique, afin d'identifier les pratiques, les circonstances d'administration, les doses, etc.

Décision du GTIAM

Elle sera subordonnée aux réponses au questionnaire, volontairement bref et pragmatique, qui seront discutées à la séance du 24 septembre.

Dossier 5

méggestrol / acénocoumarol	
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 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

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 13 patients, dont 11 graves, 8 nécessitant l'hospitalisation, 1 fatal, 8 cotations en interaction, une réintroduction positive.

Dans 4 cas, l'événement hémorragique survient avant les 3 semaines qui suivent l'introduction de méggestrol, et dans le mois qui suit pour 5 autres cas.

Le déséquilibre de l'INR est chronologiquement compatible avec l'introduction du méggestrol chez des patients auparavant bien équilibrés par leur traitement anticoagulant, souvent depuis plusieurs années. Cependant, les cas sont très succincts, et on ne connaît pas les pathologies et traitements associés.

Il existe une étude de 1986, qui rapporte une faible diminution de clairance de la warfarine (35%) chez 2 patients après administration de doses élevées de méggestrol (160 mg/j) pendant 5 semaines. Cette étude a porté sur 4 patients, les deux autres recevant de la médroxyprogestérone (500 mg BID) sur la même durée.

Le méggestrol est donné en cas d'anorexie avec cachexie dans des états métastatiques avancés. Dans ce contexte, les apports en vitamine K sont, sinon réduits, en tout cas inconstants, et les troubles de l'hémostase sont concomitants à la pathologie. Ce qui n'explique pas le déséquilibre de l'INR chez des patients auparavant bien équilibrés par leur AVK.

On ne peut complètement exclure une IAM métabolique qui se manifesterait cliniquement chez les patients se situant dans la fourchette haute des variations d'anticoagulant, avec un taux de vitamine K inférieur à la normale ou instable...

Le PRAC a considéré qu'à ce stade, il n'y avait pas lieu d'alerter.

Après examen des cas rapportés, le GTIAM considère également que les observations ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une IAM mégestrol / AVK.

Question Faut-il retenir une interaction entre le mégestrol et les AVK?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	9
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	2
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée défavorable.

Dossier 6

	Kayexalate / Transipeg
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"/>

Présentation du dossier

Cas marquant : hypothermie, hypokaliémie, hyponatrémie après administration de charbon activé

Patiente de 75 ans, avec troubles bipolaires et comitialité. Traitée par valproate de sodium / desmopressine / prométhazine / lithium / chlorpromazine / clonazépam / mélatonine / laxatif osmotique 3 sachets / jour. Prise de Kayexalate (catorésine sulfo-sodique) depuis 2 ans, intermittente puis continue, pour une hyperkaliémie d'origine indéterminée.

La patiente reçoit un « protocole Toxicarb » (charbon activé) quotidiennement depuis 1 mois, sans précision de l'indication. Une constipation marquée impose un doublement de la dose de Transipeg®(macrogol 3350) la veille à 6 sachets/jour. Hospitalisation en soins intensifs pour hypothermie à 31°C, hypernatrémie, hypokaliémie résistant à la recharge de potassium et à la réhydratation.

Le RCP de Transipeg ne mentionne pas d'effet indésirable à type d'hypokaliémie. L'AMM de Toxicarb® n'est pas informative. Il apparaît difficile de déterminer le rôle de chaque médicament, entre le traitement au long cours par la résine, le protocole de charbon actif hors AMM, sans compter le doublement de la dose qui devient trois fois la dose moyenne.

Une recherche ciblée sur macrogol 3350 + charbon activé + hypokaliémie dans la BNPV et dans Vigilyze n'a pas retrouvé de cas.

Il n'y a rien dans la littérature pouvant illustrer cette observation.

La prise au long cours (32 jours consécutifs) de charbon activé peut avoir occasionné cette hypokaliémie. Il n'y a pas d'explication à la survenue de l'hypothermie et de l'hypernatrémie.

Question	Faut-il retenir une interaction entre le macrogol et le charbon actif ?		
Votes			
Nombre de votants sur nombre global		9	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		9	
Nombre d'abstention		0	
Avis relatif à la question posée	défavorable.		

Dossier 7

quétiapine / méthadone

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"/>

Référence documentaire

Uehlinger C et al. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:273-8.

Présentation du dossier

Cas marquant : surdosage en méthadone chez un patient sous quétiapine.

Le notificateur évoque une éventuelle interaction entre quétiapine et méthadone ayant entraîné un coma chez un patient de 38 ans, coma résolutif au Narcan® (naloxone).

Antécédents

- alcool (consommation maîtrisée)
- tabac : 10//j
- héroïne : arrêt fin 2013
- cannabis occasionnel
- Crohn sévère depuis l'âge de 11 ans avec plusieurs interventions digestives
- spondylarthrite ankylosante depuis 2017

Hospitalisation en psychiatrie le 11/09/17 pour sevrage au crack.

Traitements à l'entrée

- méthadone 50 mg matin
- diazépam 5 mg le soir
- néfopam (toutes les 6h si besoin)
- tramadol 100 LP (2/j) et tramadol orodispersible 50 (3/j)
- alprazolam
- Stélara (ustekinumab) : 90 mg toutes les 8 semaines, dernière injection en août
- Autres : paracétamol, prednisolone, cholestyramine, phloroglucinol,

Au cours de l'hospitalisation :

- Méthadone® SRP : du 11/09 au 13/09 : 50 mg/j ; du 14/09 au 21/09 : 60 mg/j ; du 22/09 au 24/09 : 80 mg/j ; le 25/09 : 90 mg ainsi répartis : 80 mg le matin et 10 mg à 21 h ; le 26/09 : 90 mg, cf. infra ; le 27/09 : 40 mg/j, puis 80 mg/j par la suite
- Valium® (diazépam) : du 11/09 au 17/09 10 mg ; du 18/09 au 24/09 : 5 mg ; le 25/09 : 20 mg, puis 10 mg par la suite
- Acupan® (néfopam) : 20 mg le 11, 12, 20, 21, 23, 24, 25 septembre, puis arrêt
- Théralène® (alimémazine) : du 15/09 au 17/09 : 5 mg/j ; du 18/09 au 21/09 : 10 mg/j ; les 22 et 23/09 : 20 mg/j ; les 24 et 25/09 : 10 mg, puis arrêt.
- quétiapine : 23/09 : 50 mg ; 24/09 : 100 mg ; 25/09 : 300 mg à minuit, le 26/09 : 100 mg.
- Autres traitements : paracétamol, prednisolone, cholestyramine, phloroglucinol, lopéramide, diosmectite, acétylcystéine.

Au cours de l'hospitalisation :

- traitement d'une sinusite par Augmentin® (amoxicilline/acide clavulanique) 3g/j, arrêté le 22/09,
- mauvaise tolérance des neuroleptiques (avec notion d'épisodes délirants quelques semaines avant l'hospitalisation),
- augmentation progressive de 50 à 80 mg de méthadone devant des symptômes de manque aux opiacés importants (« craving »),
- majoration des doses d'acétylcystéine (2 à 3 sachets trois fois par jour).

Le 25/09 (J14 de l'hospitalisation) :

- Le matin à 8 heures, le traitement administré est : méthadone 80 mg, diazépam 10 mg ? (cf. supra), prednisolone 10 mg, acétylcystéine 200 mg 3 sachets et phloroglucinol (Spasfon®) 2 cp.
- Le midi : acétylcystéine 200 mg 3 sachets et Spasfon® (phloroglucinol) 2cp.
- Le soir à 22 heures: quétiapine LP 300 mg, méthadone 10 mg, diazépam 10 mg, mélatonine 8 mg, Théralène® 10 mg, acétylcystéine 200 mg 3 sachets et Spasfon® 2cp.

Le 26/09

- Le matin (7 heures) : méthadone 90 mg, diazépam 10 mg. L'infirmière est appelée 1h30 mn plus tard, pour somnolence lors du petit déjeuner. A l'arrivée : patient dans le coma, score de Glasgow à 3/15 et fréquence respiratoire à 5 cycles par minute. Myosis serré. Injection de 0.1 mg de Narcan® à 2 reprises, permettant de ramener le Glasgow à 15 et de normaliser la fréquence respiratoire.
- Le soir : nouvel épisode de coma après la prise de quétiapine 100 mg. Arrêt de la quétiapine. Introduction de Tercian® (cyamémazine).
- 29/09 : bon sommeil sous Tercian®, la dose de 80 mg de méthadone semble convenir.

Le 02/10 : la méthadone stabilisée à 80 mg. Pas de symptômes de manque aux opiacés.

Evolution : favorable sous traitement symptomatique. Sortie d'hospitalisation anticipée.

Analyse du cas

Le patient est notablement sédaté, entre la méthadone, progressivement augmentée, le diazépam, à dose quadruplée en deux semaines, le 24 et 25, de même pour l'alimémazine les 23 et 24, et la dose de quétiapine, passée de 50 mg à J23 à 300 mg à J25. Il n'est pas précisé dans quelle indication elle a été prescrite, mais si c'est pour un trouble bipolaire, la titration doit se faire sur 4 jours, et non sur 3.

Le mélange opiacés/benzodiazépines et l'augmentation des doses dans les jours qui précèdent peut expliquer le ralentissement sévère de la fréquence respiratoire.

La prise vespérale de 10 mg de méthadone, faible mais intercalée entre la dose de 80 mg de 8h la veille et celle de 80 mg de 7h le lendemain, s'est rajoutée à l'élimination lente de l'opiacé, dont la demi-vie est très variable (13-47 heures, en moyenne 25 heures). Il y a manifestement un surdosage en méthadone, comme en témoignent le myosis, la bradypnée et la récupération sous Narcan®.

Le RCP de la spécialité Xéroquel® indique ceci :

« La quétiapine et plusieurs de ses métabolites (y compris le métabolite norquétiapine) se sont avérés de faibles inhibiteurs des activités 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome humain P450 in vitro. L'inhibition in vitro du CYP n'a été observée qu'à des concentrations d'environ 5 à 50 fois supérieures à celles observées chez l'homme aux doses comprises dans l'intervalle entre 300 et 800 mg/jour. Sur base de ces résultats in vitro, il est peu probable que l'administration concomitante de la quétiapine avec d'autres médicaments se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme de l'autre médicament, réglé par le cytochrome P450. Il ressort d'études animales que la quétiapine peut stimuler les enzymes du cytochrome P450. Toutefois, une étude spécifique d'interaction chez des patients psychotiques n'a pas montré d'augmentation de l'activité du cytochrome P450 après administration de quétiapine. »

La question d'une IAM PK entre les deux médicaments est posée. Dans le cas de ce patient, qui a reçu 300 mg de quétiapine avant le 1^{er} épisode comateux, la probabilité d'une inhibition du métabolisme de la méthadone apparaît faible, si l'on s'en tient à l'information du RCP. Néanmoins, l'opiacé est métabolisé par plusieurs enzymes, dont les CYP1A2, 2B6, 2D6 et 3A4. En l'absence de mesure des concentrations circulantes, un surdosage ne peut être exclu.

Surtout, le rechallenge positif (2^e épisode de coma avec nouvelle administration de quétiapine), puis le déchallenge positif (remplacement par la cyamémazine et maintien de la dose de méthadone à 80 mg, sans oublier la résolution avec la naloxone, fait pencher la balance du côté d'une possible interaction pharmacocinétique entre la quétiapine et la méthadone. Mais il ne s'agit que d'un cas. Mais cette IAM est d'autant plus probable que le patient est métaboliseur rapide voire ultra rapide du CYP2D6, ce qui correspond à une très grande majorité.

Question	Faut-il retenir une interaction entre la quétiapine et la méthadone ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		3
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée	Favorable.	
Proposition d'action :	Par GTIAM	Échéance : prochainThesaurus
	Le libellé de l'interaction est :	
	QUETIAPINE + METHADONE Possible augmentation des concentrations de méthadone, avec signes de surdosage. A prendre en compte	