

Numéro unique de document : GT042017033
 Date document : 31/10/17
 Direction : Evaluation
 Pôle : Clinique
 Personnes en charge : B. Saint-Salvi / S. Hueber

GT 04 - IAM - N° 2017-03
Séance du lundi 11 décembre 2017

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Stéphanie HUEBER	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Béatrice SAINT-SALVI	référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de la séance

1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR de la séance du 2017	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	dabigatran / paroxétine	Pour discussion
2.2	sorbitol et dose seuil	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	DMI Savarine® (proguanil / chloroquine)	Pour discussion
3.2	MEOPA / méthotrexate	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Cas marquants	
5.1	amiodarone / fosphénytoïne	Pour discussion
5.	Autres	
5.2	ginkgo biloba / éfavirenz	Pour discussion
5.3	quinine et QT	Pour discussion
5.4	sympathomimétiques indirects	Pour discussion
5.5	mégestrol / AVK	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"/>

Référence documentaire

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

Présentation du dossier

Le CRPV de Lille a été interrogé sur une éventuelle adaptation posologique du dabigatran en cas d'administration avec la paroxétine. Le prescripteur avait été informé d'un risque d'inhibition de la P-gp par l'antidépresseur, P-gp dont le dabigatran est le substrat de référence.

La paroxétine inhibe in vitro la P-gp avec un IC50 de 29,8 µM. En comparant cette mesure à la concentration intestinale maximale de paroxétine attendue ($0,1 \times \text{dose} / 250 = 73 \mu\text{M}$) (PM paroxétine = 329), on n'écarte pas un risque d'interaction cliniquement significative, l'IC50 de la paroxétine étant inférieur à 73 µM.

Il existe un cas publié d'intoxication digitalique, survenue après administration de paroxétine. La digoxine est un autre substrat de référence de la P-gp, plus sensible à l'inhibition de ce transporteur au niveau rénal. Tandis que le dabigatran, est plus sensible à l'inhibition de la P-gp entérocytaire, comme en témoigne sa faible biodisponibilité.

Le cas publié porte sur 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 (valeurs 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.

Il paraît difficile de recommander une adaptation posologique avec l'association dabigatran / paroxétine, en l'absence d'étude renseignant sur l'amplitude de cette interaction, si c'en est une. A ce stade, des comparaisons peuvent être faites avec d'autres inhibiteurs de P-gp de référence, et dont la puissance d'inhibition est supérieure à la paroxétine. C'est le cas de la clarithromycine, (IC50 = 4,1 µM) qui augmente l'AUC du dabigatran de 19%. Aucune recommandation d'adaptation de posologie du dabigatran n'est proposée dans l'actuel RCP de la spécialité Pradaxa®, hormis une surveillance clinique, notamment chez le patient avec une insuffisance rénale légère à modérée.

L'éventualité de retenir cette IAM entre la paroxétine et le dabigatran sera fonction des résultats de la requête BNPV sur l'association paroxétine / substrats de P-gp, proposée par le CRPV de Lille. Le sujet a été reporté au GTIAM du 12 mars 2018.

Dossier 2

Nom du dossier < nom>	Kayexalate / sorbitol <-- dose seuil
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

Lillimoe KD et al. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas : clinical and experimental support for the hypothesis. Surgery 1987;101:267-72

Scott TR et al. Colonic necrosis following administered sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate)-sorbitol enema in a renal transplant patient: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 1993;36:607-9

Wooton FT et al. Colonic necrosis with Kayexalate-sorbitol enemas after renal transplantation. Ann Int med 1989;111:947-9

Rashid A and Hamilton SR. Necrosis of the gastro-intestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol. Am J Surg Pathol 1997;21:60-69

Gerstman BB et al. Intestinal necrosis associated with post-operative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. Am J Kidney Dis 1992;2:159-61

Rogers FB and Li SC. The journal of trauma, injury, infection and critical care 2001;51:395-97

Oku T, Nakamura S. Digestion, absorption, fermentation and metabolism of functional sugar substitutes and their available energy. Pure Appl. Chem. 2002;74, 125361.

Présentation du dossier

Le GTIAM est sollicité pour donner une estimation de la dose seuil de sorbitol qui, associé à une cationrésine sulfocalcique ou sulfosodique, est susceptible de provoquer des entérocolites nécrosantes, souvent fatales.

Le sorbitol est en effet présent dans de nombreuses spécialités, à la fois comme principe actif et comme excipient.

Or cette contre-indication n'est pas assortie d'un seuil, et n'importe quelle spécialité qui contient du sorbitol à doses faibles, en tant qu'excipient, ne peut être délivrée avec ces résines.

La difficulté réside dans l'établissement d'une dose seuil de sorbitol pouvant entraîner cet effet. Aucune des 5 ou 6 publications datant du début des années 90, et évoquant des nécroses coliques, ne mentionne la dose de sorbitol administrée par voie orale ou rectale.

Le transit au niveau colique est très lent, comparativement à celui du grêle, et encore plus chez l'insuffisant rénal. Des substances osmotiques comme le sorbitol provoquent une hydratation des selles destiné à faciliter leur élimination. Mais dans un environnement favorisé par la stase dite stercorale, et au-delà d'une certaine dose de sorbitol, il y a cristallisation de la résine, processus qui prélude à la nécrose colique. Une hypothèse serait l'augmentation des taux de rénine retrouvée chez l'insuffisant rénal, à l'origine d'une ischémie mésentérique non occlusive, et la réponse à l'effet osmotique du sorbitol serait un vasospasme de la vascularisation colique.

A noter qu'il n'y a rien de décrit avec le lactulose, autre laxatif osmotique d'utilisation large. On note aussi que ce phénomène a pu survenir dans l'iléon, voire dans l'estomac, et n'est donc pas que colique.

L'agence européenne du médicament indique que le sorbitol devient un excipient à effet notoire à la dose de 5 mg/kg pour ce qui est de l'intolérance au fructose, et non eu égard à l'effet osmotique. Pour ce dernier, le seuil est mis à 140 mg/kg/24h, soit 8,4 g pour un poids moyen de 60 kg.

Pour des experts gastro-entérologues, la dose significative s'établit entre 5 et 10 g par prise, soit ≈ 80 à 160 mg/kg pour 60 kg.

Les spécialités contenant du sorbitol à des fins thérapeutiques sont dosées à 5 g par unité de prise chez l'adulte, et 2,5 g chez l'enfant.

Un chewing-gum Freedent Airwaves de 14 g contient 9,1 g de polyols (sorbitol, maltitol, mannitol), soit environ 3 g de sorbitol s'ils sont également dosés. Pour un adulte de poids moyen, il faut en consommer 1 à 2 par jour pour avoir une diarrhée, ce qui est cohérent avec les chiffres évoqués supra.

Compte tenu de tous ces éléments, il apparaît légitime de se baser sur un seuil qui est celui de la plus faible dose de sorbitol utilisé comme laxatif, soit 5 g chez l'adulte et 2,5 g chez l'enfant. Il convient aussi de raisonner par prise, et non sur 24 h, dans un souci de prudence, en l'absence de mécanisme d'action clairement identifié.

Décision du GTIAM

Question	La dose seuil de 5 g de sorbitol par prise chez l'adulte, et 2,5 g chez l'enfant, peut-elle être considérée comme devant être contre-indiquée avec les cationésines ?	
Votes		
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	Favorable.	
Proposition d'action :	Par : GTIAM à la séance du 12 03 2018	Échéance : prochain Thesaurus

Dossier 3

Autres	Savarine® (proguanil) / chloroquine	
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"/>

Références documentaires

Hans Verhoef et al. Safety and benefits of interventions to increase folate status in malaria-endemic areas. British Journal of Haematology 2017;177:905-18

Van Eijk A.M. et al. Plasma folate level and high-dose folate supplementation predict sulfadoxine-pyrimethamine treatment failure in pregnant women in western Kenya who have uncomplicated malaria.

Journal of Infectious Diseases 2008;198:1550–53.

Ouma P. et al. A randomized controlled trial of folate supplementation when treating malaria in pregnancy with sulfadoxine-pyrimethamine. PLoS Clinical Trials 2006,1, e28.

Carter J.Y. et al. Reduction of the efficacy of antifolate antimalarial therapy by folic acid supplementation. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2005;73:166-170.

Mbaye, A. et al. Lack of inhibition of the anti-malarial action of sulfadoxine-pyrimethamine by folic acid supplementation when used for intermittent preventive treatment in Gambian primigravidae. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006;74:960–64.

Mulenga M et al. Folic acid treatment of zambian children with moderate to severe malaria anemia. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2006;74:986-90.

Présentation du dossier

La cellule IAM est sollicitée par la cellule Grossesse sur une éventuelle interaction entre le proguanil et l'acide folique.

La firme souhaite introduire les mentions suivantes :

- rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:

« Dihydrofolate réductase :

Le cycloguanil, métabolite du proguanil, a un effet inhibiteur sur la dihydrofolate réductase et pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates lors d'un traitement à long terme. La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse (voir rubrique 4.6). »

- rubrique 4.6 Grossesse, Allaitement, Fertilité :

Le cycloguanil, métabolite du proguanil, a un effet inhibiteur sur la dihydrofolate réductase et pourrait par conséquent théoriquement conduire à un risque accru de préjudices embry-foetaux par diminution des taux d'acide folique. La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse. »

Plusieurs questions sont soulevées : le risque d'inefficacité antipaludéenne, l'éventuel retentissement chez la femme enceinte avec le risque d'anomalie de fermeture du tube neural - AFTN, les suppléments à doses élevées.

Dans le cadre de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique, le proguanil pourrait-il obérer l'effet préventif de l'acide folique dans les AFTN ?

Par ailleurs, dans les régions endémiques, l'usage de farines enrichies en folates ou une supplémentation à la dose de 5 mg ne risquent-elles pas de diminuer l'efficacité du proguanil?

Le proguanil donne naissance à un métabolite actif, le cycloguanil. Le mécanisme d'action consisterait, à l'instar de la pyriméthamine, en une inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) empêchant la formation de THF, ce qui entrave le développement du parasite.

Quelques études contrôlées, totalisant plusieurs milliers de patients entre 2005 et 2008, avec des doses d'acide folique allant jusqu'à 5 mg, ont montré un doublement des échecs thérapeutiques sur le critère parasitologique par sulfadoxine/pyriméthamine.

Toutefois, chez la femme enceinte, des doses d'acide folique comprises entre 0,4 et 1,5 mg ne se sont pas accompagnées d'une majoration des échecs de traitement. Il n'y a pas lieu de modifier les actuelles recommandations par l'énoncé d'un risque uniquement théorique et en aucune façon évoqué dans les études cliniques disponibles.

D'une façon générale, la question d'une supplémentation folique préventive en zone endémique reste posée en l'absence de traitement antipaludéen ainsi qu'au regard du risque d'inefficacité des traitements antimalariques agissant comme antifolates. Le GTIAM considère que cette question n'est pas de son ressort.

Décision du GTIAM

A ce stade, il n'y a pas lieu d'introduire les libellés demandés. Les premières phrases évoquent un risque théorique, non retrouvé dans les études cliniques disponibles, et elles sont en contradiction, donc source de questionnements pour les prescripteurs, avec la conduite à tenir afférente.

Question posée	Faut-il retenir les libellés proposés sur une interaction éventuelle entre proguanil et acide folique ?
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 4

Nom du dossier < nom >	MEOPA/méthotrexate	
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 checked="" type="checkbox"/>	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>	

Références documentaires

- 1- Suivi National KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL® présenté en Comité Technique Pharmacovigilance le 21 février 2017.
- 2- Base de données publique des médicaments : Résumés des Caractéristiques des Produits KALINOX®, ENTONOX®, OXYNOX®, ANTASOL® et des spécialités de méthotrexate.
- 3- Forster VJ et al Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Nov;78(5):1093-1096. Epub 2016 Sep 22. interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients.
- 4- Lobel U, Trah J, Escherich G. Severe neurotoxicity following intrathecal methotrexate with nitrous sedation in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):539–541. 10.1002/pbc.25270.
- 5- Ludwig Breast Cancer Study Group. Toxic effects of early adjuvant chemotherapy for breast cancer. Lancet, September 3, 1983.
- 6- Kroes et al. Enhanced therapeutic effect of methotrexate in experimental rat leukemia after inactivation of cobalamin (vitamin b12) by nitrous oxide. Cancer Chemother Pharmacol. 1986; 17(2): 114-20.
- 7- Ermens et al. Toxicity of methotrexate in rats preexposed to nitrous oxide. Cancer Res. 1989 Nov 15;49:6337-41.
- 8- Kano et al. Effects of Nitrous Oxide on Human Bone Marrow Cells and Its Synergistic Effect with Methotrexate on Functional Folate Deficiency. Cancer Res., 41: 4698-4701, 1981.
- 9- Base Nationale de Pharmacovigilance

Présentation du dossier

I. Problématique :

Lors du 4^{ème} bilan du suivi de pharmacovigilance présenté le 21 février 2017 au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)¹, la question d'une interaction du **méthotrexate** (MTX) avec le MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote) a été posée suite à la remontée de 4 cas d'encéphalopathie par un Centre Régional de Pharmacovigilance survenue chez des enfants traités par MTX dans le cadre d'un traitement d'une leucémie. L'hypothèse de l'exacerbation de la toxicité du MTX par le MEOPA par son action sur la vitamine B12 est soulevée. C'est dans ce contexte que le GTIAM a été sollicité.

II. Données pharmacologiques et profil d'effet indésirables (2; 3)

Vitamine B12

Elle est un cofacteur essentiel dans trois réactions enzymatiques majeures.

- Conversion intramitochondriale du méthylmalonyl Coenzyme A en succinyl Coenzyme A (adocobalamine cofacteur de la méthylmalonyl Coenzyme A mutase),
- Conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (méthylcobalamine cofacteur de la méthionine synthétase), indispensable à la synthèse de l'ADN,
- Conversion de l'homocystéine en méthionine (méthylcobalamine cofacteur de la méthionine synthétase), indispensable à la synthèse de myéline.

Protoxyde d'azote (N₂O) :

- **Pharmacologie** : il interagit avec la vitamine B12 en oxydant de façon irréversible son atome de cobalt, lui faisant perdre sa fonction de porteur de radical méthyl. La cobalamine oxydée n'est plus biologiquement active et ne peut plus agir comme cofacteur de la méthionine synthétase, laquelle est alors inhibée ce qui entraîne une concentration réduite de méthionine et une concentration élevée de son précurseur homocystéine.
- **Profil d'effets indésirables neurologiques** : selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), des troubles neurologiques et des myélonuropathies en cas d'administration répétée et/ou prolongée ont été rapportés.

MTX

- **Pharmacologie** : il est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate réductase, qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. La réduction du tétrahydrofolate conduit également à une synthèse réduite de la méthionine à partir de l'homocystéine précurseur par l'enzyme méthionine synthétase, qui nécessite la vitamine B12 comme co-facteur. La méthionine est indispensable à la synthèse de la myéline.
- Profil d'effets indésirables neurologiques : selon le RCP, après administration intraveineuse de MTX à haute dose, une neurotoxicité peut être observée, sous deux formes : une leucoencéphalopathie chronique et un syndrome neurologique aigu transitoire. L'administration IT de MTX peut être à l'origine d'une toxicité neurologique se présentant sous la forme de trois tableaux cliniques : une arachnoïdite chimique aiguë, une myélopathie sub-aiguë et une leucoencéphalopathie chronique.

III. Discussion :

L'interaction MTX/ N₂O trouve une explication pharmacologique via une action à la fois du MTX et du N₂O sur les voies métaboliques des folates à l'origine d'une diminution de formation de méthionine nécessaire à la production de myéline avec pour conséquence une potentielle toxicité neurologique.

Dans la littérature, 2 cas d'atteintes neurologiques graves sont publiés chez des enfants traités par IT de MTX (+/- MTX IV dans un cas) (Forster et al. 2016 ; Lobel et al. 2015). Dans le cas d'encéphalopathie de Forster et al.³, les auteurs évoquent l'hypothèse, entre autres, du rôle potentiel du N₂O par un mécanisme de déplétion de méthionine et d'accumulation d'homocystéine, consécutives d'une déplétion en vitamine B12 fonctionnelle, également rapportées avec le MTX. Ils souhaitent sensibiliser les professionnels de

santé à cette interaction potentielle et recommandent que l'anesthésie au N2O soit évitée chez tous les patients traités par MTX comme l'avait recommandé le British National Formulary. Dans le cas de neurotoxicité sévère et prolongée de Lobel et al.4, les auteurs évoquent également un possible rôle synergique et délétère du MTX en IT et du N2O. Une autre étude (Ludwig Breast Cancer Study Group. 19835), dans laquelle le MTX, le cyclophosphamide et le fluorouracile en IV ont été utilisés dans les 36 heures suivant une mastectomie, a suggéré que les stomatites étaient induites par une interaction toxique entre le MTX et le N2O utilisé pendant l'anesthésie. Les stomatites étaient beaucoup plus fréquentes chez les patientes recevant la chimiothérapie dans les 6 heures suivant la chirurgie. L'hypothèse que les effets du MTX sur le métabolisme de la tétrahydrofolate sont augmentés par le N2O a été confirmée chez les animaux (Kroes et al. 19866 ; Ermens et al. 19897) et in vitro (Kano et al. 19818).

La requête et l'analyse des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance9 a permis de retenir 5 cas d'atteinte neurologique : 4 cas d'encéphalopathie dont l'une avec polyradiculonévrite et 1 cas de myélite avec parapésie spastique, pour lesquels il est mentionné l'administration de méthotrexate IT +/- IV en association avec le MEOPA. Cette analyse amène plusieurs remarques :

- la gravité des tableaux neurologiques avec 1 cas de guérison avec séquelles, 1 cas d'effet ayant pu entraîner le décès et 1 cas récent (11/2017) non rétabli,
- dans 2 cas, les lésions neurologiques (lésions de la substance blanche périventriculaire et des noyaux gris centraux dans un cas et aspect de myélite suspendue) sont compatibles avec une toxicité du MTX,
- dans 1 cas, l'hypothèse d'un PRES syndrome lié à une toxicité potentielle du MTX est aussi suspectée,
- dans 2 cas, une étiologie infectieuse (virale, bactérienne) est suspectée,
- la complexité des observations avec des enfants traités par des polychimiothérapies,
- l'idée que le MEOPA n'est pas toujours tracé dans les dossiers médicaux avec une probable sous-estimation des éventuels cas d'interaction.

IV. Conclusion/Proposition :

Malgré le faisceau d'arguments pharmacologiques étayant la possibilité d'une interaction, il n'est pas exclu que les cas rapportés témoignent de la neurotoxicité du seul méthotrexate.

Laquelle survient :

- après administration intrathécale,
- chez l'enfant,
- à Nantes

Cette interaction sera rediscutée lors de la prochaine séance, en conférence téléphonique avec le CEIP de Nantes et le médecin notificateur.

Dossier 5

Nom du dossier < nom >	amiodarone / fosphénytoïne	
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

Cas rapporté par le CRPV de Nice

Décès survenu chez un patient hospitalisé pour état de mal épileptique.

Patient de 64 ans, vivant à domicile, dépendant, dans les suites d'un AVC sylvien massif en 2009 traité par thrombolyse et craniectomie. Autres ATCD : HTA, ACFA, diabète.

Traitement usuel : metformine, prégabaline, baclofène, oméprazole, warfarine, atorvastatine, lercanidipine, zopiclone, dutastéride, sels de potassium.

Consulte pour aphasia régressive d'une durée de 1h30. Angioscanner et EEG : RAS

Trois jours plus tard, nouvelle consultation pour asthénie et ralentissement psychomoteur : RAS. Revient le lendemain pour persistance du ralentissement et clonies hémicorps droit. Scanner cérébral à 13h30 : RAS. EEG : probable état de mal --> 1 ampoule de Rivotril® administrée à 12h20. Passage en ACFA rapide 200/min. Prescription d'une ampoule de Cordarone® IVL sur 20 minutes environ.

15h25 : toujours en crise : Valium 1 ampoule IVD

15h40 : constat à l'EEG d'un état de mal --> Prodilantin® (1500 mg d'équivalent phénytoïne) sur 20 minutes.

Après 15 minutes : hypotension 70/40 : remplissage sérum physiologique et arrêt du Prodilantin®, puis bradycardie résistante à l'atropine, rapidement suivie d'arrêt cardiaque, 45 minutes de réanimation, 14 mg d'adrénaline au total. Déclaration de décès. Interprétation du médecin : probable effet indésirable du Prodilantin® majoré par l'administration préalable de Cordarone®.

Revue morbi-mortalité: il faut probablement diminuer les posologies recommandées de Prodilantin® chez le patient âgé/fragile. Nécessité d'une enquête avec la pharmacovigilance.

Commentaire du CRPV

La toxicité cardiaque du Prodilantin® est bien décrite. Elle est dose-dépendante. Dans ce dossier, le patient a bénéficié d'une dose avec débit de perfusion qui correspond aux recommandations thérapeutiques. Ce dossier a fait récemment l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour comprendre les raisons de cet arrêt cardiorespiratoire non récupéré.

Le Thesaurus mentionne une interaction entre amiodarone et phénytoïne, avec risque d'augmentation des concentrations plasmatiques en phénytoïne. L'amiodarone entraîne un risque de troubles du rythme en cas d'hypokaliémie ou d'allongement du QT (bradycardie par exemple) ; elle a un effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. La phénytoïne est également bradycardisante et affecte l'automatisme ventriculaire, par ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire.

De nombreux cas de toxicité cardiaque sont retrouvés dans la BNPV avec la phénytoïne, lors de surdosage, mais aussi à doses usuelles. On retrouve notamment 2 cas pour lesquels l'hypothèse d'une IAM de type pharmacodynamique entre amiodarone et phénytoïne est soulevée. Un cas pour lequel le patient reçoit de la phénytoïne, fait un trouble du rythme ventriculaire pour lequel il reçoit 2 ampoules d'amiodarone, trouble qui récidive. Le second cas est très similaire à celui décrit ci-dessus, et rapporte la survenue d'un BAV avec arrêt cardiaque non récupéré, suite à l'administration de phénytoïne et d'amiodarone concomitante. Il est d'ailleurs suggéré que l'amiodarone a pu favoriser ce trouble de la conduction. L'association de ces 2 traitements en IV devrait être contre-indiquée.

Avis du GTIAM :

La fosphénytoïne a des propriétés antiarythmiques de type Ib (mexilétine, lidocaïne). L'amiodarone est un AA de classe III aux propriétés inotropes négatives. Le protocole de charge par amiodarone est de 5 ampoules sur 2 heures, ici, il y a eu une ampoule en 20 minutes, ce qui est conforme.

Dans ce cas, il n'est pas exclu qu'il y ait eu une torsade de pointes à l'origine d'une fibrillation ventriculaire sur cardiopathie méconnue.

Décision du GTIAM

Il est proposé de modifier l'actuelle précaution d'emploi en association déconseillée.

Votes	
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	Favorable.
Proposition d'action :	Par GTIAM Échéance : prochain Thesaurus
	Le nouveau libellé de l'interaction devient : PHENYTOÏNE, ET PAR EXTRAPOLATION, FOSPHENYTOÏNE + AMIODARONE Majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire par potentialisation des effets antiarythmiques, ainsi que des effets indésirables neurologiques, par diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne par l'amidarone. <u>Association DECONSEILLÉE</u>

Dossier 6	
	Autres
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 des sujets	
1/ Quinine et QT	
<p>Le PRAC a décidé de retenir une précaution d'emploi entre la quinine et les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes et cela malgré l'avis du GTIAM qui ne considère pas la quinine comme un médicament torsadogène. Son utilisation planétaire n'a jamais fait état d'un tel risque - ne pas confondre avec la quinidine, bien sûr.</p> <p>Il a été retrouvé des allongements de QT et des TdP dans des circonstances très particulières (doses élevées, voie IV, et surtout en association avec de vrais torsadogènes).</p> <p>Le site CredibleMEDs le note à risque "conditionnel" (3e niveau après avéré et possible), ce qui est rassurant.</p> <p>Le commentaire de la France a été le suivant : "Quinine cannot be viewed as a torsadogenic substance the use of which should lead to caution as for drugs having shown this potential. Cases already recorded involved real TdP+ drugs like astemizole or quinidine, or a high dosage of quinine or an IV use. Physicians are overwhelmed with more and more QT warnings for drugs with a negligible risk and this lowers their attention towards real at-risk torsadogenic drugs. So we disagree with the inclusion of warnings in sections 4.4 and 4.5. En l'absence d'éléments étayant ce risque, le Thesaurus n'en fera pas mention.</p>	

2/ Lidocaïne visqueuse

La lidocaïne à usage systémique est représentée soit par l'antiarythmique par voie IV soit par le gel pris par voie orale. Il apparaît que les doses orales s'apparentent aux doses IV. Le groupe est sollicité pour savoir s'il convient de d'extrapoler l'interaction avec les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque à la forme orale.

La réponse est oui.

3/ Diaphragmes en latex et huiles minérales et autres corps gras

A l'instar de la CI des préservatifs à base de latex avec les corps gras ou les lubrifiants à base d'huile minérale, la question s'est posée de l'extrapolation de cette IAM aux diaphragmes en latex. Il apparaît qu'il n'y en a plus sur le marché.

L'interaction pourrait être extrapolée aux capsules et ovules gynécologiques. Elle est présente dans le RCP de la spécialité POLYGYNAX®. A préciser.

4/ Sympathomimétiques indirects :

Le sujet fera l'objet d'une discussion plus approfondie à la prochaine séance.

5/ Signal EU mégestrol / acénocoumarol

Le sujet sera également rediscuté à la prochaine séance.