



SELINCRO  
(nalméfène) :  
rappel sur la  
contre-indication

P.2

Rappel des risques  
liés à l'utilisation  
des quinolones

P.2

Médicaments et  
aliments :  
des interactions  
significatives

P.3

ARAVA  
(léflunomide)  
et troubles de la  
cicatrisation

P.4

Abonnez-vous à notre bulletin sur  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>



## Editorial

Marie-Laure Laroche

Ce premier numéro du bulletin d'information de pharmacovigilance est dédié à deux praticiens qui sont partis en 2015 vivre pour eux après avoir tant donné pour le centre de pharmacovigilance (CRPV) : le Pr Louis Merle et le Dr Yves Nouaille. Ils ont été les artisans du développement du CRPV de Limoges, créé en 1973 par le Pr Nicot, mais aussi de la Pharmacovigilance au niveau national. Ils ont connu l'évolution de l'évaluation de la sécurité des médicaments, les crises sanitaires, l'apparition d'une agence du médicament et son intégration dans le système européen. Ils ont œuvré sur le terrain pour être au plus près des professionnels de santé, pour les informer sur le bon usage des médicaments. Ils ont formé des générations de prescripteurs et de pharmaciens. Nous tenterons de poursuivre le travail en faisant face aux difficultés diverses que nous rencontrerons, tout en maintenant une ligne de conduite simple : agir dans l'intérêt des malades pour leur permettre d'accéder aux médicaments dans les conditions les plus sûres. Qu'ils soient ici encore remerciés très sincèrement.

## L'énigme du mois

Une patiente traitée par méthadone, sertraline et bromazepam se plaint d'une perte de cheveux qu'elle juge inquiétante. Qu'en pensez-vous ?



Claire FILLoux

## SELINCRO (nalméfène) : rappel sur la contre-indication avec les opioïdes et les « traitements de substitution aux opiacés »

Hélène Géniaux

Trois médicaments, disponibles en France dans la dépendance à l'alcool, AOTAL (acamprosate), REVIA (naltrexone) et ESPERAL (disulfirame), disposent d'une **AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage**.

L'indication de **SELINCRO**, commercialisé en France depuis septembre 2014, est différente puisqu'il s'agit de la **réduction de la consommation alcoolique chez les patients ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé** (plus de 40 g d'éthanol par jour chez une femme et plus de 60 g pour un homme, soit l'équivalent de 4 à 6 verres standards).

Le **nalméfène** est un **antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$**  qui a également une activité **agoniste sur les récepteurs opioïdes  $\kappa$** . Du fait de son **mécanisme d'action**, il exerce en présence d'un agoniste opioïde une action d'antagoniste compétitif et expose à un **risque de syndrome de sevrage** pouvant être **grave**. Il est donc **contre-indiqué avec les analgésiques morphiniques (ex : morphine, codéine et dérivé, tramadol, buprénorphine, etc.) et les traitements de substitution aux opiacés** contenant des agonistes opioïdes (**méthadone**) ou des agonistes partiels (**buprénorphine**). Pour les mêmes raisons, le nalméfène ne doit pas être prescrit chez les patients présentant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes, des symptômes aigus de syndrome de sevrage aux opioïdes, ni chez les patients pour lesquels une utilisation d'opioïdes est suspectée.

On rappelle que le nalméfène doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu, axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation alcoolique. La prise de nalméfène **n'est pas nécessairement quotidienne mais fonction de l'envie de boire ressentie par le patient**. Elle doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient éprouve le besoin de consommer de l'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de SELINCRO, il devra prendre un comprimé dès que possible. La **posologie à ne pas dépasser est de 1 comprimé par jour**.

Au total, la vigilance est nécessaire lors de la prescription et de la délivrance de SELINCRO. Il est capital de s'assurer de l'absence de traitement opioïde et de rappeler au patient que la prise concomitante de ces médicaments expose à un risque de syndrome de sevrage pouvant être brutal et grave.

## Rappel des risques liés à l'utilisation des quinolones

Claire Filloux

Les quinolones sont des antibiotiques largement utilisés destinés à traiter des affections diverses comme les infections urinaires, intestinales, génitales, ORL et cutanées.

Bien que commercialisées depuis une vingtaine d'années, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) enregistre toujours régulièrement des notifications spontanées d'effets indésirables connus liés aux quinolones. Il est donc important de **sensibiliser les patients au risque d'apparition de symptômes** pouvant nécessiter un arrêt du traitement voire une interdiction définitive à l'utilisation des quinolones.

En premier lieu, des **tendinopathies** (douleur ou inflammation d'un tendon pouvant aller jusqu'à la rupture en particulier pour le tendon d'Achille) peuvent apparaître dès les premières 48 heures d'exposition et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt et parfois même seulement après une prise unique. Elles sont plus fréquemment observées chez les personnes âgées, chez les patients avec une corticothérapie ou lors d'activité sportive intense. La guérison, après mise au repos et prise en charge appropriée, est souvent lente et s'accompagne parfois de séquelles.

Des troubles du rythme cardiaque avec un **allongement de l'intervalle QT** peuvent se manifester au cours d'un traitement avec des quinolones. Le patient ressent des palpitations, des sensations de battements du cœur irréguliers ou rapides et doit consulter son médecin afin de réaliser rapidement un contrôle de l'électrocardiogramme.

Des **neuropathies périphériques** se traduisant par des sensations de brûlure, des fourmillements, picotements, douleurs ou engourdissements au niveau des mains ou des pieds peuvent survenir très vite après la mise en place de l'antibiotique. Elles doivent conduire à une consultation rapide chez le médecin afin d'éviter une évolution irréversible.

Des **réactions de photosensibilité** allant du simple coup de soleil jusqu'à une brûlure cutanée grave, peuvent apparaître. Il est par conséquent nécessaire de se protéger du soleil et de ne pas s'exposer aux rayonnements UV (cabines de bronzage) au cours d'un traitement par quinolones et dans les jours suivant leur arrêt.

D'autres effets indésirables tels que des troubles de la vision, des convulsions,... sont susceptibles de se produire.

Dans tous les cas, il est **essentiel de signaler au CRPV les manifestations observées** lors de la prise de quinolones afin que l'ANSM puisse adapter la surveillance et éventuellement modifier encore leurs conditions d'utilisation.

## Médicaments et aliments : des interactions significatives

Céline François (interne en pharmacie hospitalière)

Les interactions aliments-médicaments restent peu connues des prescripteurs et du grand public alors que plusieurs cas et études cliniques publiés ces vingt dernières années témoignent de leur risque potentiel, qu'il s'agisse d'inefficacité médicamenteuse ou de surdosage.

A l'instar des interactions impliquant deux médicaments, celles provoquées par l'alimentation peuvent être de nature **pharmacocinétique** (modification du devenir du principe actif dans l'organisme) ou **pharmacodynamique** (action sur les récepteurs). Nous listons ci-dessous des exemples cliniquement significatifs.

### Agrumes

Le **pamplemousse**, du fait de sa richesse en flavonoïdes et furanocoumarines est particulièrement à même de modifier la biodisponibilité de certains médicaments. Ses composés exercent localement une inhibition des CYP3A4 intestinaux mais aussi de divers transporteurs d'influx (OATP) et d'efflux (P-gp, BCRP). L'ANSM recense dans son dernier *Thésaurus des interactions* une dizaine de classes médicamenteuses à risque dont des statines, des immunosuppresseurs, des antihypertenseurs, des anti-arythmiques ou des inhibiteurs de tyrosine-kinase.

L'**orange** et le **citron** contiennent des citrates, composés minéraux qui solubilisent l'aluminium présent dans les topiques gastriques, favorisant ainsi la résorption de cet élément.

### Autres jus de fruits

Le **jus de canneberge** (cranberry), actuellement en vogue pour la prévention des infections urinaires, renferme une quantité non négligeable d'acide salicylique. Cette boisson est à éviter chez les patients allergiques à l'aspirine et chez ceux traités par antivitamines K (risque d'élévation de l'INR).

Les polyphénols du **jus de raisin** sont des inducteurs de la P-gp et peuvent conduire à une sous exposition en ciclosporine.

### Caféine

La **caféine** apportée par le café, le thé ou les boissons au cola est un substrat majeur du CYP1A2. Elle rentre en compétition avec les neuroleptiques (clozapine, olanzapine) et les antidépresseurs (clomipramine, duloxétine, miansérine, ...) qui sont eux aussi métabolisés par cet isoenzyme, provoquant alors des surdosages.

### Produits laitiers

Le **calcium**, cation divalent, peut former dans le tube digestif des complexes insolubles avec les bisphosphonates, les antibiotiques fluoroquinolones et tétracyclines et l'anticancéreux estramustine phosphate. Il est donc recommandé de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de ces médicaments et des produits laitiers ou de supplémentation calcique.

### Aliments riches en tyramine

La **tyramine** (monoamine présente dans les charcuteries, les abats, les poissons, les fromages) est normalement dégradée par les mono-amines oxydases de l'intestin et de l'endothélium vasculaire. Son accumulation, lors de la prise d'inhibiteurs des MAO comme l'iproniazide, le moclobémide ou le linézolide déclenche l'exocytose de Noradrénaline et la survenue de crises hypertensives, de palpitations, de bouffées de chaleur et de vomissements (« cheese effect »).

En conclusion, il est impératif de questionner le patient sur son régime alimentaire avant d'instaurer un médicament à risque (ex. évaluation de la consommation de caféine avant la prescription de clozapine), de l'informer sur les aliments contre-indiqués, de rechercher une interaction alimentaire en cas de déséquilibre soudain d'un traitement jusqu'à présent bien toléré. L'interrogatoire sur les habitudes alimentaires devrait systématiquement compléter l'historique médicamenteux effectué lors de l'anamnèse. Enfin en cas de doute, ne pas hésiter à faire appel à la pharmacovigilance.

## ARAVA (léflunomide) et troubles de la cicatrisation

Hélène Géniaux

Le **léflunomide** (Arava®), immunosuppresseur administré per os, est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Des troubles de la cicatrisation notamment en postopératoire, liés à la prise de léflunomide sont rapportés dans la littérature (1-4). Dans une étude incluant plus de 200 patients pris en charge en chirurgie orthopédique, Fuerst M. et al (1) a montré que **les complications de la cicatrisation postopératoire étaient plus fréquentes** dans le groupe léflunomide (40,6 %) que dans le groupe traité par méthotrexate (13,6 %) (p=0,01). Les complications observées dans le groupe léflunomide étaient des **escarres nécrotiques, des déhiscences de plaies, des infections de plaie à staphylocoques coagulase-négative et des infections de matériel prothétique**. Le risque de complications post-chirurgicales de la cicatrisation lors d'un traitement par léflunomide serait multiplié par 3,48 [IC95% : 1,31-9,24] par rapport à un traitement par méthotrexate. Un mécanisme physiopathologique a été proposé : le léflunomide bloquerait la synthèse de pyrimidine, processus clé dans la synthèse de cellules synoviales et de collagène par les fibroblastes (2).

Il n'existe pas à ce jour de recommandations quant à l'arrêt du traitement avant une chirurgie (3). Certains auteurs recommandent d'interrompre le traitement par léflunomide, sans préciser les modalités d'arrêt, si une intervention chirurgicale est envisagée voire l'élimination complète du métabolite actif par l'utilisation de cholestyramine en période préopératoire (1). Une étude a évalué chez 82 malades, l'impact de l'arrêt du léflunomide sur 4 semaines pour une arthroplastie. Chez 41 patients le léflunomide était arrêté 2 semaines avant et 2 semaines après la chirurgie alors que dans le groupe témoin, le léflunomide n'était pas arrêté ; il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes. Ces résultats sont à tempérer par la longue demi-vie d'élimination du métabolite actif du léflunomide (2 semaines environ), puisqu'une élimination totale serait obtenue après 3 mois d'arrêt.

A l'heure actuelle, **les données ne semblent pas suffisantes pour recommander un arrêt du traitement avant une chirurgie** ; néanmoins chez un patient traité qui présenterait des troubles de cicatrisation, la responsabilité du léflunomide doit être évoquée.

### Références

1-Fuerst M et al. *Rheumatol Int* 2006 ; 26 : 1138-1142

2-Wise DM. *Perm J*. 2011 ; 15 : 70-4.

3-Pieringer H et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 ; 36 : 278-862

4-Tanaka N et al. *J Clin Rheumatol*. 2003 ; 9 : 115-8

Nous vous donnons rendez-vous :

## 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance

Médicaments et poids :

Quand le bénéfice/risque est mis en « balance »

Samedi 19 mars 2016

9H00 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

Inscription gratuite dès maintenant : contactez-nous  
05.55.05.67.43 ou [pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

## RÉPONSE AU

### Petit problème de pharmacovigilance de novembre 2015

#### QUESTION :

Un homme présente un épisode hypotensif lorsqu'il prend simultanément un comprimé de CORVASAL (moldidomine) et 2 comprimés de mébévérine sous forme générique. Ce phénomène ne se produit pas quand il prend son comprimé de CORVASAL et 2 comprimés du princeps DUSPATALIN.

Quelle explication peut-on avancer ?



#### REPONSE :

Le DUPSTALIN princeps se présente sous la forme d'une gélule contenant des microgranules enrobés d'Eudragit E 30D et L 30D. L'Eudragit est un polyméthacrylate jouant le rôle d'un film à la surface des granules de principe actif. L'Eudragit E 30 D est un enrobage soluble dans l'estomac, à un pH inférieur à 5. L'Eudragit L30 est un enrobage résistant au milieu gastrique mais qui se dissout en aval, à un pH supérieur à 5,5. Cette composition mixte permet donc une libération rapide partielle et une libération plus tardive du reste du produit en aval de l'estomac, dans le grêle. Cette forme galénique s'apparente donc à une forme retard.

La MEBEVERINE générique ne présente pas d'Eudragit dans ses excipients ; la libération du principe actif à partir de la MEBEVERINE générique est donc *a priori* plus rapide.

La mébévérine est un spasmolytique intestinal proche de la papavérine. Cette molécule est dilatatrice des artéioles (coronaires, cérébrales, pulmonaires) probablement par un mécanisme d'inhibition de la phosphodiesterase. Il s'ajoute probablement un mécanisme d'inhibition des transferts calciques transmembranaires sur les fibres lisses non vasculaires.

Le CORVASAL (molsidomine) est un vasodilatateur utilisé dans le traitement préventif de la crise angineuse agissant comme les dérivés nitrés.

Il y a donc eu association de deux médicaments à action vasodilatatrice donc d'épisode hypotensif : la MEBEVERINE générique apportée massivement (2 gélules) et le CORVASAL. La MEBEVERINE générique est libérée plus rapidement dans l'estomac et a donc une action vasodilatatrice plus brutale que le DUSPATALIN qui, par sa forme galénique, a une dissolution plus lente et donc provoque une vasodilatation plus progressive.

Pr Marie-Laure LAROCHE

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)



Centre régional de  
**PHARMACOVIGILANCE**  
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

#### CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en santé  
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges  
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)