



Méningiomes
et
hormones

P.2

OROBUPRE
≠
SUBUTEX

P.3

AINS
et
grippe

P.4

Vieux
médicament :
CALOMEL
VICARIO

P.5

Toxicité des
fluoropyrimidines :
l'uracilémie

P.6

L'énigme du mois

Une femme enceinte, à un terme de 10 semaines d'aménorrhée, se plaint d'une toux irritative, non productive, isolée, entraînant un inconfort important.

Faut-il la traiter ?

Quels traitements sont utilisables ?

Dr Anne Coubret

Un doute sur la bonne réponse ?

Nous vous donnons rendez-vous :

6^{èmes} Rencontres de Pharmacovigilance

« **MÉDICAMENTS ET GROSSESSE de la théorie à la pratique** »

Mardi 2 avril 2019 à 19h45

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

*Inscription **gratuite** dès maintenant : contactez-nous
05.55.05.67.43 ou pharmacovigilance@chu-limoges.fr*

Méningiomes et hormones

Dr Anne Coubret

Un **méningiome** est une tumeur, habituellement bénigne, développée dans les méninges. C'est la plus fréquente des tumeurs cérébrales. Les principaux facteurs de risque sont, les radiations ionisantes, une prédisposition génétique et les facteurs hormonaux (1). On estime que 80 à 85 % des méningiomes sont de grade I (classification de l'OMS de I à III).

Les observations cliniques ont suggéré une **dépendance hormonale** en raison d'une prévalence plus importante chez la femme (2 à 3 femmes/1 homme), de l'accélération de la croissance de la taille des tumeurs pendant la grossesse et la phase lutéale du cycle féminin. Cette prévalence féminine est observée uniquement dans les **méningiomes de grade I qui sont majoritairement pourvus de récepteurs à la progestérone** (2).

En 2009, la France a lancé un signal au niveau européen après les résultats d'une publication mettant en évidence l'association **acétate de cyprotérone (AC)** et survenue de méningiomes (3). Un arbitrage européen a permis de modifier le RCP des spécialités contenant plus de 2 mg d'AC en 2011 (contre-indication en cas d'existence ou antécédents de méningiomes, mise en garde en cas d'utilisation prolongée pour des doses > 25mg/j et arrêt du traitement en cas de découverte d'un méningiome, risque de méningiome ajouté dans la rubrique effets indésirables). La force du lien n'était alors pas connue. Une enquête de pharmacovigilance étendue aux autres progestatifs de synthèse n'a pu clairement démontrer un effet de classe (4).

En 2012, devant l'augmentation du nombre de cas de méningiomes sous AC rapportés en France, le laboratoire a proposé une unification des 3 schémas posologiques français. Cependant, la dose cumulée mensuelle restait identique. En 2015, le schéma posologique a finalement été modifié. Le schéma actuel est le suivant : 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : 1 comprimé d'acétate de cyprotérone (ANDROCUR et génériques) 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.

De 2009 à 2018, on observe dans la base nationale de pharmacovigilance une augmentation du nombre de notifications (biais de notoriété) de méningiomes sous AC ; de rares cas ont également été rapportés avec d'autres progestatifs (nomégestrol, chlormadinone principalement)(5,6). Le risque n'est pas identifié pour l'association AC 2mg +EE 35 µg. (6)

Les premiers résultats disponibles de l'étude menée sur les données de l'Assurance Maladie, portant sur les données de 250 000 femmes exposées à l'AC entre 2007 et 2014 et opérées d'un méningiome (ce qui ne permet pas d'identifier les cas de méningiome non opéré...), suggèrent que le risque est multiplié par 7 pour les femmes traitées par de fortes doses sur une longue période (> 6 mois) et par 20 après 5 années de traitement à 50 mg/j (ou 10 ans de traitement à 25 mg/j)(6).

Compte-tenu de ces nouvelles données, des **recommandations d'utilisation** et d'encadrement du risque de méningiome pour l'AC ont été publiées par l'ANSM : les indications hors-AMM sont à proscrire ; l'utilisation de l'AC chez l'enfant et la femme ménopausée n'est pas recommandée ; la prescription doit être réévaluée annuellement ; la posologie minimale efficace doit être utilisée ; les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire ; une IRM cérébrale doit être réalisée en début de traitement pour tous les patients (femmes et hommes) renouvelée à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale ; chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique ; en cas de découverte de méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement. Les méningiomes sous AC régressant ou se stabilisant après arrêt du traitement dans la plupart des cas, une approche conservatrice est souvent possible(7).

NB : On ne dispose pas d'étude pour les patients traités pour un cancer de la prostate, pour les hommes traités pour paraphilie par des doses élevées d'AC et sur l'utilisation de l'AC par les patients transgenres.

Références :

- (1) Park JK. *Epidemiology, pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma*. In : *Up To Date, Post, TW* (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019
- (2) Kaloshi G et al. *Méningiomes et hormonodépendance. La lettre du neurologue* 2012 ; 6 : 196-198
- (3) Froelich S et al.. *L'acétate de cyprotérone favorise-t-il la méningiomatose ? La revue de médecine interne*. 2007, 28, 317-389.
- (4) ANSM. *Comité technique de PV. Rapport CRPV Strasbourg*. 18/03/2014
- (5) ANSM. [Luteran \(acétate de chlormadinone\) et Lutényl \(acétate de nomégestrol\) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information](#). 07/02/2019
- (6) ANSM. *CSST Méningiome et acétate de cyprotérone*. 13/06/2018
- (7) ANSM. [Androcur et génériques \(acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg\) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - Point d'information](#). 08/10/2018
- (8) ANSM. [Acétate de cyprotérone \(Androcur\) et risque de méningiome : l'ANSM poursuit ses actions pour renforcer l'information des utilisateurs-Point d'Information](#). 03/12/2018

OROBUPRÉ et SUBUTEX (et génériques) : des spécialités non interchangeables, non substituables !

Dr Hélène Géniaux



OROBUPRÉ est une nouvelle spécialité de buprénorphine indiquée dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes.

La buprénorphine est agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible avec les récepteurs μ qui, sur une période prolongée, minimiserait le besoin en drogues chez les patients usagers de drogues.

Depuis fin 2018, OROBUPRÉ 2 mg et 8 mg, lyophilisats oraux de buprénorphine, est disponible pour des posologies journalières de 2 à 18 mg. Il n'existe pas de faible dosage (0,4 mg par exemple) comme pour le SUBUTEX et génériques. Il s'agit d'un médicament hybride* au SUBUTEX non interchangeable (pas de switch par le médecin) ni substituable par le pharmacien (ce n'est pas un générique) en raison d'une biodisponibilité différente (30% supérieure pour OROBUPRÉ dans une étude pharmacocinétique). Une fois que la dose appropriée a été identifiée pour un patient donné avec un médicament donné, celui-ci ne peut pas être échangé avec une autre forme de buprénorphine.

OROBUPRÉ se distingue du SUBUTEX et de ses génériques à la fois par sa formulation et son mode d'administration :

- OROBUPRÉ se présente sous forme de lyophilisat oral à placer sur la langue alors que SUBUTEX est un comprimé sublingual (à placer sous la langue). Le lyophilisat oral doit être extrait de l'alvéole du blister avec des doigts secs et déposé en entier sur la langue jusqu'à dissolution.
- La dissolution d'OROBUPRÉ est rapide, en 15 secondes, et la buprénorphine est absorbée par la muqueuse buccale. Le patient ne doit pas déglutir pendant 2 minutes et ni boire ni manger pendant 5 minutes. En comparaison, la dissolution du comprimé de SUBUTEX (et génériques) est plus lente (5 à 10 minutes).

La place d'OROBUPRÉ 2 et 8 mg dans la stratégie thérapeutique est la même que celle de SUBUTEX et génériques 2 et 8 mg. Etant donnée le temps de dissolution plus rapide, OROBUPRÉ peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que pour les équipes soignantes lors d'une prise supervisée.

Il convient de bien expliquer aux patients que la voie d'administration par la muqueuse buccale est la seule voie d'administration efficace pour la prise de ce médicament. Si le lyophilisat oral ou la salive contenant de la buprénorphine sont avalés, la buprénorphine sera métabolisée et excrétée et aura un effet minimal.

Lors des études cliniques, les effets indésirables liés au syndrome de sevrage, de l'hypoesthésie et du prurit sont plus fréquents sous OROBUPRÉ que sous SUBUTEX.

Il n'y a pas à ce jour de données sur le risque de mésusage (injection, sniff, etc.) lié à une formulation plus hydrosoluble que celle de SUBUTEX. (1,2)

Les conditions de prescription et de délivrance des spécialités OROBUPRÉ sont identiques à celles des spécialités à base de buprénorphine en comprimé sublingual, c'est-à-dire une prescription en toutes lettres par tout prescripteur (sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours) et une délivrance fractionnée de 7 jours. (3)

Références :

- (1) Base de données publique des médicaments. RCP OROBUPRE. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67776438>
- (2) HAS. Commission de la transparence. OROBUPRE 25 juillet 2018 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2877332
- (3) MEDDISPAR. http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=orobupr%C3%A9&search_by_cip=

*Il s'agit d'un statut de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE

AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et grippe : quelles sont les recommandations ?

Dr Hélène Géniaux

Certains AINS, dont l'ibuprofène, ont une autorisation de mise sur le marché dans le « traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles » et peuvent être utilisés dans les « états grippaux ». (1)

Si l'on se réfère aux recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) 2005 (2) et du Pilly 2018 (3), le traitement symptomatique de la grippe comprend le repos, l'hydratation (prise de boissons abondantes) et les antipyrétiques si la fièvre est mal tolérée. L'utilisation d'AINS ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée.

Parmi les complications de la grippe, on trouve les **surinfections pulmonaires** qui se manifestent par une fièvre persistante, l'aggravation de la condition respiratoire, une expectoration purulente. Or, les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection retardant ainsi le diagnostic et pouvant en aggraver le pronostic. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL chez des patients traités par AINS ont été rapportés (4). Certaines situations particulières font d'ailleurs l'objet de précautions ; ainsi, en cas de varicelle, les AINS ne doivent pas être utilisés et déconseillés lors d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère, d'infection cutanée ou des tissus mous (5). La Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale recommande de ne pas prescrire d'AINS dans les infections ORL ou non-ORL sévères, de suspendre le traitement en cas de tableau clinique infectieux inhabituel par sa durée ou par sa symptomatologie et de limiter la durée de prescription des AINS dans les infections ORL banales non compliquées à 72h (6).

Les AINS n'ont pas démontré d'efficacité supérieure au paracétamol. Il convient donc de privilégier le paracétamol en respectant les posologies maximales de 4 g/jour et 1g maximum par prise.

Chez certains patients, la posologie maximale du paracétamol est réduite à 3 g/jour :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- alcoolisme chronique
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent
- sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique,
- hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (maladie de Gilbert)
- allergie à l'aspirine et/ou AINS (1).
-

Chez l'enfant, la dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour. Chaque prise doit être espacée de 6h et il convient de ne pas dépasser 4 prises/j.

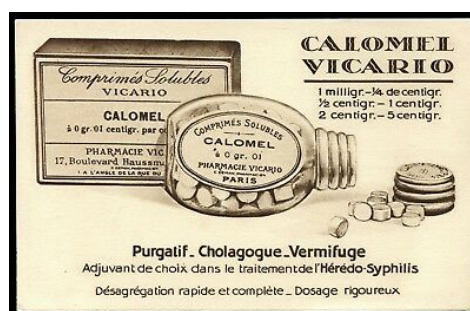
En cas de grippe, l'utilisation des AINS est donc à éviter. Il convient de privilégier le paracétamol comme antalgique et antipyrétique en respectant les posologies selon le terrain du patient associés à du repos et une bonne hydratation.

Références :

- (1) Base de données publiques des médicaments
- (2) SPILF Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/grippe-court-2005.pdf.
- (3) ECNPilly <http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2018-disponible-en-librairie.html>
- (4) ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens, juillet 2013.
- (5) HAS. Fiche Mémo. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine, janvier 2016
- (6) Couloigner et al. AINS et infections ORL pédiatriques. Recommandations de Pratiques Cliniques de la Société Française d'ORM et de Chirurgie Cervico-Faciale. Février 2016

CALOMEL VICARIO : un sel de mercure pas si curateur ?

Pr Louis Merle



Le calomel est encore appelé chlorure mercurieux (Hg_2Cl_2). Présenté sous la forme de petits comprimés roses, il était indiqué, soit en cures espacées dans le traitement de l'insuffisance hépatique, l'intoxication intestinale, la constipation chronique, l'oligurie, soit en dose unique comme purgatif ou vermifuge. Nous allons voir que ces indications étaient relativement fantaisistes !

Le mercure peut se retrouver dans l'organisme sous la forme de métal liquide (relativement peu dangereux sauf s'il est inhalé), de sel (c'est le cas ici) ou sous la forme de dérivé organique (méthyl-mercure,...). (1,2)

On a utilisé le calomel comme diurétique, mais du fait de sa toxicité, il a été abandonné au profit des dérivés organo-mercuriels employés pendant quelques dizaines d'années avant l'arrivée des diurétiques de l'anse que l'on connaît actuellement. Les diurétiques mercuriels agissaient essentiellement sur la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant l'absorption de chlore et de sodium, et accessoirement dans d'autres sites plus en amont du néphron, notamment le tube contourné proximal. Il s'agissait de diurétiques puissants mais néphro-toxiques, hépato-toxiques, dermato-toxiques. Ils avaient aussi une action toxique directe sur la paroi digestive à l'origine de l'accélération du transit intestinal. A long terme s'exerçait aussi une toxicité neurologique et oculaire. Heureusement, le furosémide est arrivé et les a supplantés. (1,2).

Les dérivés inorganiques du mercure tel le calomel ont été à l'origine d'intoxications professionnelles. A titre anecdotique, on a utilisé un tel sel de mercure dans la fabrication de feutres (*cf.* le chapelier fou dans Alice au pays des merveilles). Le calomel a aussi entraîné des intoxications alimentaires. Ainsi, par exemple, il y a eu au Japon, des rejets industriels importants de calomel dans les eaux usées déversées en mer ; ce mercure a été organifié dans des planctons et s'est retrouvé à concentration élevée dans des poissons qui ont été ultérieurement consommés. Ceci a conduit à des intoxications sévères et à des décès (maladie de Minamata). (3)

Ici encore, on comprend pourquoi le calomel n'est heureusement plus employé comme médicament.

Références :

- (1) Bowman WC, Rand MJ - *The urinary system. Drugs affecting renal function and the urinary tract*, in, *Textbook of pharmacology*, Blackwell, London, 1982, 2nd ed, 27.1-27.40.
- (2) Mudge GH - *Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluids*, in *The pharmacological basis of therapeutics*, Goodman LS, Gilman A (eds), Macmillan, New York, 1975, 5th ed, 817-847.
- (3) Klaassen CD - *Heavy metal and heavy-metal antagonists*, in *The pharmacological basis of therapeutics*, Hardman JG et al. (eds), McGraw-Hill, New York, 2001, 10th ed, 1851-1875.

Doser l'uracilémie pour éviter certaines toxicités graves induites par les fluoropyrimidines

Dr Claire Filloux et Pr Nicolas Picard

De nombreux patients atteints d'un cancer (essentiellement digestif, du sein ou ORL) reçoivent un traitement de chimiothérapie à base de fluoropyrimidines [5-fluorouracile dit 5-FU ou capécitabine, sa prodrogue orale (XELODA® et génériques)]. Ces chimiothérapies peuvent être à l'origine de toxicités sévères voire même de décès toxiques. Le **déficit d'activité de la principale enzyme** permettant l'élimination de ces médicaments, à savoir la **dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)** peut contribuer en partie à la survenue de ces toxicités. Ce déficit peut être partiel (3 à 5% des patients) ou total (entre 0,01% et 0,5% des patients).

Afin d'éviter les toxicités les plus sévères, une **recherche systématique du déficit de cette enzyme** doit être proposée à tous les patients devant recevoir une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines.

L'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent la réalisation d'un examen sanguin pour détecter le déficit en DPD : il s'agit de la **mesure de l'uracilémie plasmatique**. En effet, le risque de toxicité sévère augmente lorsque la concentration plasmatique en uracile (naturellement dégradée par la DPD) est élevée.

- Si l'uracilémie est supérieure ou égale à 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par 5-FU ou capécitabine est **contre-indiqué**.
- Si l'uracilémie est comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), un **réajustement thérapeutique** est nécessaire en tenant compte des autres facteurs de risque de toxicité (âge, état général du patient, cycle de chimiothérapie, traitements anticancéreux associés, etc.).

La mesure de l'uracilémie peut être réalisée au **CHU de Limoges dans le service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance** (3). Dans les cas de déficit, une analyse pharmacogénétique est également proposée pour en explorer les causes.

Références :

- (1) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-par-fluoropyrimidines-5-fluorouracile-et-capecitabine-et-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-I-ANSM-invite-les-professionnels-de-sante-a-appliquer-les-nouvelles-recommandations-emises-par-l-INCa-et-la-HAS-Point-d-Information>
- (2) <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicités-sévères-des-chimiothérapies-par-fluoropyrimidines>
- (3) http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/fiche_examen_utilisateur.php?id_catalogue=5539

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr

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

 S'ABONNER

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr

Pour se désinscrire de la lettre d'information - www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner
Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

Ces droits peuvent être exercés à tout moment à l'adresse de messagerie suivante : pharmacovigilance@chu-limoges.fr

QUESTION :

Monsieur P, 28 ans, est traité par Lamotrigine et Topiramate dans le cadre de crises d'épilepsie partielles simples et complexes concernant les régions temporo-occipitales droites. Il est bien équilibré depuis 2 ans avec ce traitement avec moins d'une crise par mois. Il signale depuis sa dernière consultation chez le dentiste, pour des douleurs liées à des abcès dentaires, une augmentation de la fréquence des crises avec 3 crises la semaine dernière. L'ordonnance du dentiste comporte : Néfopam 20 mg (ampoules) : 1 ampoule per os 4/j (sur un sucre).

Que pensez-vous de cette prescription ? Peut-elle expliquer la résurgence des crises ? La prescription de tramadol aurait-elle été plus judicieuse chez ce malade ?



REPONSE :

Le Néfopam est un **analgésique central non morphinique** de la classe des benzoxazocines. Sa structure chimique s'apparente à celle de l'orphénadrine (molécule aux propriétés anticholinergiques), elle-même apparentée à la diphenhydramine (un antihistaminique H1) (1).

Son **mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé**. *In vitro* et *in vivo*, les études retrouvent que ses propriétés analgésiques seraient liées à l'inhibition du recaptage de la sérotonine, de l'adrénaline et de la dopamine. Des études récentes suggèrent une action du Néfopam sur la neurotransmission centrale médiée par le glutamate (1). Enfin, des études expérimentales ont montré que le Néfopam bloquerait l'influx calcique, la formation de GMPC et l'effet neurotoxique des récepteurs NMDA après l'activation des canaux sodiques et calciques voltage-dépendant (2). D'autres antagonistes NMDA partagent aussi cette capacité d'inhiber le recaptage de la dopamine (mémantine, kétamine, phencyclidine). La diminution du recaptage de la dopamine fait entrevoir un potentiel d'abus et de dépendance au Néfopam (3).

Le Néfopam possède des **propriétés anticholinergiques**, qui expliquent bon nombre de ses effets indésirables à la fois au **niveau périphérique** (nausées, vomissements, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intraoculaire, tachycardie, sécheresse buccale, rétention urinaire, etc.) que **central** (vertiges, confusion, désorientation, hallucinations). Ces **effets sont particulièrement marqués chez le sujet âgé**.

Non commercialisé aux USA, le Néfopam est principalement utilisé en Europe (4). En France, seule une forme injectable est disponible ; la forme comprimé est disponible dans certains pays européens mais n'est actuellement pas commercialisée en France (3). **Le Néfopam est indiqué dans les douleurs aiguës, dont les douleurs postopératoires**. La forme injectable est souvent utilisée hors AMM par voie orale (3).

Parmi les effets neurologiques du Néfopam, on retrouve la **survenue de convulsions parfois graves** ; des cas de convulsions fatales ont été rapportés dans la littérature (1,5). Quelle que soit la voie d'administration le **Néfopam est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions**. Chez Monsieur P, épileptique, la prescription de Néfopam n'était donc pas possible.

La **prescription de tramadol n'est pas plus judicieuse**. En effet, le tramadol est également susceptible d'entraîner des convulsions. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg) mais des cas sont décrits aux doses recommandées (RCP). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue et chez un patient épileptique non équilibré par un traitement le tramadol est contre-indiqué.

Au total, la **prescription de Néfopam est loin d'être anodine** et nécessite la plus grande prudence. Ses **effets anticholinergiques ne sont pas négligeables**, en particulier chez le sujet âgé et son **potentiel pro-convulsivant** doit être pris en considération. **C'est un antalgique à proscrire chez un malade épileptique ou ayant des antécédents de convulsions**.

Références :

- (1) Durrieu G et al. Overview of adverse reactions to nefopam: An analysis of the French Pharmacovigilance database *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2007 ; 215 : 555-8 .
- (2) Novelli A. et al. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels. *Amino Acids*. 2005; 25 183-191.
- (3) ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Avril 2013
- (4) Manish K. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Systematic Review*. 2009 <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007442.pub2/full>
- (5) Park Y et al. Status epilepticus caused by nefopam. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014 ;56 : 448-50



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