



## LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

### MYCOPHÉNOLATE ET RISQUE TÉRATOGENE



Le MYCOPHENOLATE est un **immunosuppresseur** soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, indiqué en association à la CICLOSPORINE et aux corticoïdes pour la **prévention des rejets aigus** chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (MYFORTIC et CELLCEPT).

Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées au Mycophénolate confirment le risque d'**avortements spontanés** et de **malformations majeures** chez l'enfant à naître, anomalies notamment des oreilles : **oreille moyenne/externe anormalement formée ou absente**.

L'ANSM souhaite rappeler ce risque et souligner les précautions d'emploi.

Les femmes en âge de procréer doivent être **informées du risque malformatif** du Mycophénolate, de la nécessité d'**éviter une grossesse en cours de traitement et 6 semaines après la fin du traitement**.

Une méthode de **contraception efficace doit donc être débutée avant la mise en route du traitement et poursuivie jusqu'à 6 semaines après l'arrêt** du Mycophénolate.

L'instauration d'**un traitement par Mycophénolate** ne se fera qu'après avoir obtenu le **résultat négatif d'un test de grossesse**.

**L'utilisation de MYCOPHENOLATE chez une femme enceinte n'est pas recommandée** sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Elle doit par conséquent être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible.



## RISQUE D'ENTÉROPATHIE ET OLMÉSARTAN, L'HEURE DU RAPPEL A SONNÉ !

Nous vous en parlons dès juillet 2013 lors de l'alerte lancée par la FDA, le **risque de survenue d'entéropathies graves chez les patients traités par olmésartan est toujours d'actualité.**

L'ANSM souhaite rappeler ce risque en raison de la **persistance de retards de diagnostic d'entéropathies en lien avec la prise d'Olmésartan.**

### RAPPEL DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Le risque de survenue d'entéropathies en cours de traitement par Olmésartan est très **rare** mais peut être **très grave**.

Cliniquement, on observe une **diarrhée aiguë ou chronique**, parfois d'instauration brutale, pouvant être abondante et entraîner une **perte de poids** importante, ainsi que des complications telles que **déshydratation, insuffisance rénale**, troubles électrolytiques dont hypokaliémie, acidose métabolique, signes de malabsorption.

### HISTOLOGIE

Dans certains cas, les **biopsies duodénales** montrent une **atrophie villositaire** simulant une maladie coéliquale (30 % des cas). Une atteinte colique et gastrique est également possible.

**Le délai de survenue après introduction de l'Olmésartan peut être de plusieurs mois, voire plusieurs années, à l'origine d'errances de diagnostic.**

### EN PRATIQUE

Chez les patients traités par olmésartan, **Alteis, Alteisduo, Axeler, Olmetec, CoOlmetec, Sevikar**, rechercher systématiquement des signes évocateurs d'entéropathie.

En cas de **signes évocateurs d'entéropathie**, le **traitement par l'olmésartan doit être arrêté** (substitué si besoin par un autre antihypertenseur).

*À cet égard, l'ANSM rappelle que les données récentes de morbi-mortalité privilégient l'utilisation des IEC en première intention (par rapport aux ARA II dans le traitement de l'HTA).*

Notons que la HAS a émis un avis le 29 avril 2015 en faveur du déremboursement des spécialités contenant de l'Olmésartan (SMR insuffisant).

### À L'ARRÊT

**L'arrêt de l'olmésartan entraîne dans la majorité des cas une amélioration** des signes cliniques d'entéropathie.

Le délai de régression des signes à l'arrêt du traitement est généralement **rapide, de l'ordre de quelques jours**.

Le traitement par olmésartan (seul ou en association) ne doit pas être repris.

Si les signes cliniques ne s'améliorent pas dans la semaine suivant l'arrêt du traitement, un gastro-entérologue doit être consulté.

## QUESTION À PIC ! NOUVELLE INTERACTION !

Vous nous avez rapporté le cas d'une patiente **traitée depuis 1 an par Enalapril (IEC)**, ayant présenté un épisode d'angioedème (AE) en cours d'hospitalisation pour crise de goutte. au décours de l'introduction d'un traitement par **Colchicine (crise de goutte) et Tiorfan (Racécadotril)**

Cette patiente, aux antécédents de 4 épisodes d'AE depuis l'introduction de l'IEC, a présenté un 5<sup>ème</sup> épisode d'AE 48 heures après l'introduction d'un traitement par Colchicine + **Tiorfan (Racécadotril)**.



Si les IEC sont maintenant bien connus pour entraîner des angioedèmes, le Racécadotril n'a été que récemment identifié comme facteur de risque de survenue de cet effet. Depuis avril 2015, cette éventualité figure au [Thésaurus des interactions médicamenteuses](#) (ANSM) :

**l'association du Racécadotril avec les IEC est déconseillée et elle devient contre-indiquée chez les patients aux antécédents d'angioedèmes sous IEC.**

**Les troubles digestifs peuvent être un signe de surdosage en colchicine !**

Le Racécadotril est un inhibiteur de la NEP (neutral endopeptidase) qui intervient dans le métabolisme des bradykinines.

L'hypothèse émise est que le **blocage de la NEP** par le Racécadotril chez des patients traités par IEC pourrait être un facteur déclenchant d'épisodes d'angioedèmes.

### POUR RAPPEL, LES IEC :

**Première cause d'AE médicamenteux**, effet rare : 0,7 %  
Survenue surtout dans les **3 premiers mois** mais reste **possible plusieurs années après introduction**  
**Impose l'arrêt du médicament**  
**Risque de récurrence après arrêt du traitement** pendant plusieurs mois (maximale pendant les 4 premières semaines)  
**Relai par ARA II possible** mais risque de récurrence dans ~10% cas  
**VIGIKING DE FÉVRIER 2015**

### MÉDICAMENTS POURVOYEURS D'AE

- **ARA II** et **Inhibiteurs directs de la rénine (aliskiren)**
- En adjonction à 1 IEC : **gliptines, immunosuppresseurs**, principalement les **inhibiteurs de mTOR, agents fibrinolytiques, hormonothérapies** utilisées lors de cancers hormonodépendants (tamoxifène, acétate de cyprotérone, estramustine) et le **racécadotril** augmenteraient le risque de survenue d'AE.

## HYPOGLYCÉMIE ET TRAMADOL, SAVOIR Y PENSER ...



Il s'agit cette fois d'une adolescente qui, pour des douleurs dorsales, va s'automédiquer par Tramadol trouvé dans l'armoire à pharmacie familiale, à raison de 2 comprimés par jour.

Le lendemain de la première prise vespérale, la patiente est asthénique et nauséuse. Le jour suivant surviennent des vomissements. Son état s'aggrave ensuite et à J3 de la 1<sup>ère</sup> prise; elle est retrouvée dans un état comateux. Arrivés sur place, les secours mettent en évidence une **hypoglycémie** à 0.55 g/L. L'arrêt du Tramadol permettra une nette amélioration dès le lendemain.

La survenue d'une hypoglycémie profonde chez un patient doit faire rechercher, entre autres, une étiologie toxique.

### PHARMACOLOGIQUEMENT

Deux pistes pour expliquer ces hypoglycémies :

- la stimulation des récepteurs  $\mu$  aux opiacés
- l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, responsable d'une libération de  $\beta$ -endorphine (fixation sur les récepteurs 5-HT7) qui stimule ainsi l'utilisation du glucose au niveau périphérique



L'effet hypoglycémiant du tramadol survient préférentiellement dans les 30 premiers jours de traitement.

**PENSEZ-Y !**

**MIEUX VAUT  
PRÉVENIR  
QUE GUÉRIR**

Bien que connues, l'éventualité de **ces hypoglycémies induites par le tramadol à doses thérapeutiques** ne figure pas encore dans les RCP de toutes les spécialités contenant du Tramadol



## LITHIASE - REYATAZ ... PLUS QU'UNE RIME, UNE RÉALITÉ !

Le cas de ce patient de 53 ans, séropositif VIH et traité depuis le 20/11/2008 par **NORVIR-REYATAZ (Atazanavir) – VIDEX – ZIAGEN**, qui va présenter un épisode de **douleur lombaire gauche très intense**, perdurant plusieurs heures et conduisant au diagnostic de lithiase rénale, est l'occasion de rappeler cet effet indésirable du **REYATAZ**.

### AU NIVEAU RÉGIONAL

29 cas rapportés au CRPV de Rouen entre 2006 et 2014.

Dans 18 dossiers, la présence d'Atazanavir était retrouvée dans les calculs.

La moyenne d'âge est de 48,6 ans, et la durée de traitement avant apparition des lithiase est de 3 ans.

### EN PRATIQUE

Une **douleur abdominale sous ATV** doit faire évoquer une lithiase biliaire symptomatique.

La **spectrométrie infra-rouge du calcul**, aisément accessible en France, devrait être effectuée systématiquement.

**La balance bénéfique/risque de chaque combinaison antirétrovirale doit être régulièrement réévaluée**



L'Atazanavir peut être à l'origine de survenue de lithiases rénales mais également de lithiases biliaires à l'origine de cholécystite, d'angiocholite ou de pancréatite.

En cas de signes ou de symptômes de néphrolithiase ou lithiase biliaire, il faut envisager une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement.

## ANAPHYLAXIE ET PROTAMINE, SAVOIR Y PENSER

Il s'agit d'un **choc anaphylactique survenu au décours immédiat d'une injection IV de sulfate de protamine** chez un patient de 30 ans diabétique insulino-dépendant, traité par LANTUS qui bénéficiait d'une intervention pour artérite des membres inférieurs.

A posteriori, on retrouve dans ses antécédents un prurit généralisé après injection d'Insulatard, sans terrain atopique.

**Les chocs anaphylactiques au sulfate de protamine sont rares mais peuvent être graves et engager le pronostic vital du patient.**

### RAPPEL

La protamine est une protéine de bas poids moléculaire, utilisée :

- pour **neutraliser l'action anticoagulante de l'héparine** (sulfate de protamine)
- comme excipient dans certaines **préparations d'insulines** (sulfate de protamine ou protamine cristallisée).

La protamine utilisée seule (sans héparine) a une action anti coagulante !

**L'interrogatoire pré-opératoire est essentiel :**

- **rechercher une allergie aux protéines de poisson**
- **chez les patients diabétiques : rechercher la prise d'insuline-protamine**

### INSULINE ET PROTAMINE

En effet, il existe des formes d'insuline associées à de la protamine :

- **l'insuline-NPH** (Neutral protamine hagedorn-insuline)
- **l'insuline zinc protamine.**

L'association à la protamine permet d'**augmenter la demi-vie de l'insuline** et de créer **des insulines à action intermédiaire ou lente** (INSULATARD, UMULINE, UMULINE PROFIL, MIXTARD, NOVOMIX, HUMALOG).

**Ces insulines peuvent entraîner chez certains patients une sensibilisation à la protamine**, malgré les faibles doses administrées.



Dans certains cas d'anaphylaxie à la suite de l'administration de protamine, on retrouve dans les antécédents de patient une **notion d'allergie aux protéines de poisson**, peut-être en lien avec l'origine de la protamine ...

# POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Le CRPV a mis en place un formulaire destiné aux professionnels de santé souhaitant s'inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance.

Ce formulaire est disponible sur le site internet du CRPV de Haute-Normandie ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées professionnelles et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions  
pour les prochains numéros



Ce Vigiking a été élaboré avec la précieuse aide d'Anne-Clémence Mary, Caroline Bertoux, Anne-Sophie Plichet et Romain Bonnefond

**POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION  
OU POSER UNE QUESTION**

Centre Régional de Pharmacovigilance  
Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
76 031 Rouen Cedex

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>