

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Mars 2012
Volume 39
Numéro 3

Quelle est la place des nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire ?

> **p. 19**

Prise en charge des nausées et des vomissements pendant la grossesse

> **p. 24**

Informations récentes février 2012

> **p. 26**

Pharmacovigilance:
réaction d'hypersensibilité d'issue fatale avec la lamotrigine

> **p. 27**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

On signale régulièrement que les patients atteints de fibrillation auriculaire ne sont pas suffisamment traités en ce qui concerne la prévention thrombo-embolique. Ceci s'explique souvent par les entraves pratiques liées à un traitement classique par des antagonistes de la vitamine K. Chez nombre de patients, il est difficile d'obtenir un contrôle optimal de l'INR en raison d'une observance thérapeutique parfois moins bonne et des nombreuses interactions possibles avec le traitement médicamenteux, mais aussi avec l'alimentation. Les nouveaux anticoagulants oraux semblent avoir un avantage ici, mais l'article du présent numéro montre que ces médicaments ont aussi leurs limites.

Le début de la grossesse est souvent associé à des nausées et des vomissements. Dans la plupart des cas, un traitement médicamenteux n'est pas requis. Si toutefois un traitement médicamenteux s'impose, il importe d'opter pour un médicament qui soit non seulement efficace mais également inoffensif en période de grossesse. Le présent numéro présente les preuves actuellement disponibles, bien que limitées, afin de faciliter le choix dans la pratique.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffiuox (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe
(Université Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit
Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen,
R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association
Pharmaceutique Belge).

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

QUELLE EST LA PLACE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE ?

Récemment, des nouveaux anticoagulants oraux ont été enregistrés dans le cadre de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Les études actuellement disponibles ont comparé ces nouveaux anticoagulants à la warfarine: le dabigatran et le rivaroxaban s'avèrent aussi efficaces que la warfarine en prévention des thrombo-embolies dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Leur balance bénéfices-risques ne semble pas supérieure à celle d'un antagoniste de la vitamine K à condition que celui-ci soit utilisé à dose ajustée dans les valeurs cibles de l'INR.

Dans l'attente d'études supplémentaires et tenant compte en outre des données limitées et du coût élevé de ces nouveaux anticoagulants, un antagoniste de la vitamine K reste le premier choix chez de nombreux patients. Le dabigatran et le rivaroxaban peuvent être des alternatives chez les patients chez qui un traitement par un antagoniste de la vitamine K est difficile à équilibrer. En l'absence d'études comparatives entre le dabigatran et le rivaroxaban, il n'y a pas d'arguments permettant de privilégier un produit par rapport à l'autre. Ces nouveaux anticoagulants peuvent entraîner certaines interactions médicamenteuses – bien que dans une moindre mesure par rapport aux antagonistes de la vitamine K – et des surdosages en cas de diminution de la fonction rénale (attention chez les personnes âgées).

Chez la plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire, un traitement antithrombotique de longue durée doit être envisagé en prévention d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique. Le choix du traitement se fait en fonction de l'estimation du risque thrombo-embolique d'une part, et du risque hémorragique d'autre part. En présence d'un risque thrombo-embolique élevé (voir Note), un antagoniste de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine) représente le traitement de référence [voir Folia de novembre 2009]. Bien que l'efficacité des antagonistes de la vitamine K soit clairement démontrée, ces médicaments présentent toutefois un certain nombre d'inconvénients tels qu'une marge thérapeutique-toxique étroite, de nombreuses interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation, et la nécessité d'un monitoring de l'INR et d'une adaptation de la posologie.

Il existe dès lors un grand intérêt pour de nouveaux anticoagulants oraux d'usage moins contraignant tels que le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®), qui étaient déjà enregistrés pour la prévention des thrombo-embolies veineuses dans le cadre de la chirurgie orthopédique. L'apixaban (Eliquis®), disponible depuis peu (voir rubrique «Informations récentes» dans ce même numéro des Folia) est enregistré uniquement pour la prévention des thrombo-embolies veineuses dans le cadre de la chirurgie orthopédique.

Cet article fait le point sur les caractéristiques du dabigatran et du rivaroxaban, leurs avantages et leurs inconvénients, et tente de situer leur place dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire.

Dabigatran

Propriétés pharmacologiques

Le dabigatran étxilate est une prodrogue métabolisée en dabigatran, un inhibiteur

direct de la thrombine. La demi-vie du dabigatran est d'environ 12 à 14 heures. Il n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450, mais c'est un substrat de la glycoprotéine P. Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

Etude dans la fibrillation auriculaire

L'effet du dabigatran en prévention des thrombo-embolies dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été évalué dans l'étude Re-Ly ayant inclus plus de 18.000 patients présentant pour la plupart un risque thrombo-embolique modéré. [*N Engl J Med* 2009;36:1139-51 (doi:10.1056/NEJMoa0905561)] Les patients étaient traités par le dabigatran (soit 110 mg 2 x p.j., soit 150 mg 2 x p.j., en double aveugle), ou par la warfarine (en visant un INR entre 2 et 3). Les résultats montrent qu'après 2 ans, le dabigatran à raison de 300 mg p.j. est légèrement plus efficace que la warfarine en prévention des thrombo-embolies systémiques (1,11% versus 1,69% par an; NNT = 170 pour un an), et qu'à raison de 220 mg p.j., il est aussi efficace que la warfarine. Avec le dabigatran à raison de 300 mg p.j., le risque d'hémorragies majeures est comparable à celui de la warfarine (3,11% versus 3,36% par an), mais le risque d'hémorragie digestive est par contre plus élevé (1,51% versus 1,02% par an); avec le dabigatran à raison de 220 mg p.j., le risque d'hémorragies majeures est moindre qu'avec la warfarine (2,71% versus 3,11% par an). Dans les deux groupes traités par le dabigatran, des hémorragies intracrâniennes, pouvant être graves, étaient moins fréquentes que sous warfarine (0,23% par an avec le dabigatran à faible dose, 0,30% par an avec le dabigatran à dose élevée, et 0,74% par an avec la warfarine).

Indications

Les indications mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) sont les suivantes.

- Dabigatran (Pradaxa®) à 110 mg et à 150 mg: prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants:

- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique
- fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%
- insuffisance cardiaque symptomatique, classe NYHA ≥ 2
- âge ≥ 75 ans
- âge ≥ 65 ans en cas de diabète, de coronaropathie ou d'hypertension artérielle.

La posologie mentionnée dans le RCP est de 300 mg p.j. en 2 prises; une posologie plus faible de 220 mg p.j. en 2 prises y est recommandée en cas de risque hémorragique élevé chez des patients présentant un faible risque thrombo-embolique, ainsi que chez les personnes âgées de plus de 80 ans.

- Dabigatran à 75 mg et 110 mg: prévention primaire des thrombo-embolies veineuses profondes en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou.

Effets indésirables, interactions, contre-indications et précautions particulières

Les effets indésirables du dabigatran consistent principalement en des hémorragies (surtout au niveau du système digestif) et des troubles digestifs (nausées). Avec le dabigatran à dose élevée (300 mg p.j.), un risque

légèrement accru d'infarctus du myocarde a été constaté par rapport à la warfarine dans l'étude Re-Ly (risque relatif de 1,38; intervalle de confiance à 95% de 1,00 à 1,91).

L'administration concomitante de dabigatran et d'un inhibiteur de la glycoprotéine P (tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine ou le tacrolimus) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran et un risque accru d'hémorragies, et est à éviter. Par ailleurs, le dabigatran étant principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale, toute diminution de la fonction rénale (p. ex. due à un âge avancé ou à la prise de certains médicaments) expose à un risque accru d'hémorragie. Le dabigatran est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, le dabigatran ne nécessite pas de contrôle de l'INR ni d'adaptation de la posologie, mais il impose un contrôle de la fonction rénale (entre autres avant l'instauration du traitement, au moins 1 fois par an pendant le traitement et lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale). Si nécessaire, la mesure du Temps de Céphaline Activée (TCA) et du Temps de Thrombine (TT) peuvent être utiles pour évaluer l'effet anticoagulant.

Rivaroxaban

Propriétés pharmacologiques

Le rivaroxaban est un inhibiteur spécifique du facteur Xa. Sa demi-vie est d'environ 7 à 11 heures. Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat de la glycoprotéine P. Un tiers de la dose de rivaroxaban est éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

Etude dans la fibrillation auriculaire

L'effet du rivaroxaban en prévention des thrombo-embolies dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été évalué dans l'étude Rocket-AF ayant inclus plus de 14.000 patients avec un risque thrombo-embolique modéré à élevé. [*N Engl J Med* 2011; 365:883-9 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)]

Les patients étaient traités en double aveugle par le rivaroxaban (20 mg p.j.) ou par la warfarine (en visant un INR entre 2 et 3). Les résultats de cette étude révèlent la « non-infériorité » du rivaroxaban par rapport à la warfarine. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la mortalité, le risque d'infarctus du myocarde et le risque d'hémorragies majeures, mais le risque d'hémorragies intracrâniennes (0,5% versus 0,7% par an) et d'hémorragies fatales (0,2% versus 0,5% par an) est plus faible dans le groupe sous rivaroxaban.

Indications

Les indications mentionnées dans le RCP sont les suivantes.

- Rivaroxaban (Xarelto®) à 15 mg et à 20 mg
 - Prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants:
 - insuffisance cardiaque congestive
 - hypertension
 - âge ≥ 75 ans
 - diabète
 - antécédents d'AVC ou d'AIT.
- La posologie mentionnée dans le RCP est de 20 mg p.j.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention secondaire de

l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde.

- Rivaroxaban à 10 mg: prévention des thrombo-embolies veineuses profondes en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou.

Effets indésirables, interactions, contre-indications et précautions particulières

Les principaux effets indésirables du rivaroxaban consistent en des hémorragies (surtout au niveau du système digestif), des troubles digestifs (nausées) et une élévation des enzymes hépatiques. Etant donné que le rivaroxaban est excrété en partie par les reins, la prudence s'impose chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Le rivaroxaban peut entraîner une diminution de la fonction rénale.

L'administration concomitante de rivaroxaban et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir tableau dans l'Introduction du Répertoire Commenté des Médicaments,) ou de la glycoprotéine P (voir plus haut) est associée à un risque accru d'hémorragies. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement.

Comme le dabigatran, le rivaroxaban ne nécessite pas de contrôle de l'INR ni d'adaptation de la posologie, mais la prudence s'impose en cas de diminution de la fonction rénale ou hépatique, et d'utilisation de médicaments susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Si nécessaire, la mesure du Temps de Prothrombine (PTT) peut être utile pour évaluer l'effet anticoagulant.

Discussion

Les résultats de l'étude Re-Ly et de l'étude Rocket-AF permettent de faire un cer-

tain nombre de commentaires applicables au dabigatran et au rivaroxaban. Les principales conclusions que l'on peut tirer de ces deux études sont que le dabigatran et le rivaroxaban sont aussi efficaces que la warfarine en prévention des thrombo-embolies dans la fibrillation auriculaire non valvulaire chez des patients avec un risque thrombo-embolique modéré à élevé, et que par rapport à la warfarine, ils sont associés à un risque légèrement moindre d'hémorragies intracrâniennes.

Le dabigatran et le rivaroxaban ne nécessitent pas de contrôle de l'INR ni d'adaptation de la posologie, ce qui peut être perçu comme un avantage. Vu leur courte demi-vie, l'effet anticoagulant apparaît plus rapidement et dure moins longtemps qu'avec la warfarine. Ceci a pour conséquence qu'une bonne observance du traitement est particulièrement importante, et qu'en cas d'effet exagéré, l'arrêt sans autres mesures est généralement suffisant.

Bien que ces données soient encourageantes, il faut souligner que ces conclusions ne reposent pour chacun des produits que sur une seule étude à large échelle sponsorisée par leur producteur. Dans ces deux études, le dabigatran et le rivaroxaban ont chacun été comparés à la warfarine (en visant un INR entre 2 et 3), mais cette valeur cible de l'INR n'était atteinte que dans 64% du temps dans l'étude Re-Ly et dans 55% du temps dans l'étude Rocket-AF. Il n'est en effet pas toujours facile en pratique d'obtenir un INR optimal. Dans l'étude Re-Ly, le niveau de preuve est affaibli par le fait que le dabigatran et la warfarine n'ont pas été comparés en double aveugle.

Par ailleurs, le manque de recul ne permet pas de connaître les effets et l'innocuité de ces nouveaux médicaments à long terme. Avec le dabigatran, il existe des données

concernant la possibilité d'un risque accru d'infarctus du myocarde; pour le rivaroxaban, de telles données n'existent pas. Avec le dabigatran comme avec le rivaroxaban, il existe un risque d'interactions médicamenteuses (moins important par rapport aux antagonistes de la vitamine K, mais pas insignifiant), et de surdosage en cas d'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées). Si nécessaire, des tests de coagulation peuvent être utiles pour évaluer l'effet anticoagulant, p. ex. en cas d'hémorragie, de thrombose malgré le traitement anticoagulant, de geste invasif ou de risque de surdosage. A ce sujet, nous renvoyons à un article paru récemment dans *Louvain Médical* [2012;131: 5-10].

En cas de surdosage, on ne dispose pas d'antidote spécifique. En ce qui concerne l'interruption ou non du traitement antithrombotique en cas d'intervention chirurgicale ou d'hémorragie, on adoptera la même attitude qu'avec les antagonistes de la vitamine K, sauf qu'ici, un contrôle de l'INR n'est pas requis. Si l'on décide d'interrompre le rivaroxaban ou le dabigatran, il convient de le faire 24 heures avant l'intervention [voir *Folia* de février 2012].

Enfin, le coût élevé de ces nouveaux anticoagulants doit également être pris en considération dans le choix d'un traitement prolongé aussi largement utilisé.

Le dabigatran et le rivaroxaban ne sont actuellement pas remboursés par l'INAMI pour la prévention des thrombo-embolies dans la fibrillation auriculaire, mais bien pour la prévention des thrombo-embolies veineuses dans le cadre de la chirurgie orthopédique (situation au 01/03/12).

En conclusion, le développement de nouveaux anticoagulants oraux n'ayant pas les inconvénients des antagonistes de la vita-

mine K suscite beaucoup d'intérêt, mais chez les patients bien contrôlés par des antagonistes de la vitamine K (dans les valeurs cibles de l'INR), il n'y a pas de raison de changer de traitement.

Note

Le choix d'un traitement antithrombotique en cas de fibrillation auriculaire (acide acétylsalicylique versus antagonistes de la vitamine K ou nouveaux anticoagulants) est déterminé principalement par le risque thrombo-embolique. Celui-ci peut être évalué au moyen du score CHADS₂ ou du score CHA₂DS₂-VASc.

- Pour le score CHADS₂: 2 points sont attribués en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT; 1 point en cas d'âge > 75 ans, d'anamnèse d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque récente.

- Pour le score CHA₂DS₂-VASc: 2 points sont attribués en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT, ou d'âge ≥ 75 ans; 1 point en cas d'anamnèse d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque récente, de pathologie vasculaire, de sexe féminin, ou d'âge entre 65 et 74 ans.

Chez les patients avec un score CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, le risque thrombo-embolique est élevé et un anticoagulant oral est recommandé. Les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) [*European Heart Journal* (2010)31,2369-2429 (doi:10.1093/eurheartj/ehq278)] sont les suivantes.

Score	Risque	Traitement
0	faible	Pas de traitement antithrombotique (ou traitement par l'acide acétylsalicylique)
1	modéré	Anticoagulants oraux (ou acide acétylsalicylique)
≥ 2	élevé	Anticoagulants oraux

PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS PENDANT LA GROSSESSE

Des nausées et des vomissements surviennent fréquemment en début de grossesse. Ces symptômes sont souvent bénins et dans la majorité des cas, ils ne nécessitent pas de traitement médicamenteux. Une hydratation adéquate - par voie intraveineuse en cas d'hyperémèse gravidique - est importante. Les données concernant la tératogénicité sont rassurantes pour la plupart des antiémétiques, mais étant donné que l'administration se fait durant la période critique de l'organogenèse, l'indication doit être rigoureusement posée, quel que soit le médicament. Le présent article mentionne la posologie de quelques médicaments proposés en cas de vomissements pendant la grossesse.

Le présent article propose une mise à jour de l'article paru dans les Folia de juin 2002. Les nausées et les vomissements constituent un problème fréquent en début de grossesse. L'incidence en est estimée à 50 à 80 %, avec une influence sur la qualité de vie chez environ 35 % des femmes enceintes. Les symptômes apparaissent généralement dans les 4 semaines suivant les dernières menstruations, culminent à 9 semaines de grossesse et disparaissent entre la 16^e et la 20^e semaine. Une forme sévère de vomissements, l'hyperémèse gravidique, survient chez 0,3 à 1 % des femmes enceintes; elle se caractérise par des vomissements persistants, une perte de poids (plus de 5 % du poids avant la grossesse), une déshydratation, des troubles électrolytiques et une cétose; l'encéphalopathie de Wernicke et un retard de croissance fœtale sont des complications possibles.

Mesures générales

Dans les formes légères, un traitement spécifique n'est pas nécessaire. Les mesures à prendre consistent à rassurer la patiente sur le caractère bénin et temporaire des symptômes, à éviter les facteurs déclenchants (par ex. certaines odeurs et certains aliments), à prendre des repas légers et plus

fréquents (de préférence pauvres en graisses et riches en protéines), à manger quelque chose avant de se lever, à veiller à avoir une hydratation adéquate. Ces mesures seront souvent suffisantes.

Traitement

- Chez de nombreuses femmes enceintes, un traitement est instauré. Il n'y a pas de preuves, ou des preuves très limitées, pour étayer l'efficacité des *traitements alternatifs* (par ex. *rhizome de gingembre, acupression, acupuncture*) dans la prise en charge des nausées et des vomissements pendant la grossesse, mais cela vaut également pour des traitements plus classiques tels que la *vitamine B₆ (pyridoxine)* ou les *antiémétiques (antihistaminiques H₁, métoprolamide, dompéridone)*. On propose surtout certains antihistaminiques H₁ (entre autres la méclozine), le métoprolamide et la dompéridone comme options thérapeutiques lorsqu'un traitement est indiqué.

- Même pour des traitements parfois utilisés en cas d'hyperémèse gravidique, tels que des *corticostéroïdes* ou l'*ondansétron* (un antagoniste 5HT₃), on ne dispose que de peu de preuves d'efficacité.

- La prudence s'impose étant donné que l'administration a lieu durant la période

critique de l'organogénèse. Il n'existe pas d'indices d'un effet tératogène pour la plupart des traitements (à l'exception des corticostéroïdes avec lesquels il existe des indices d'un risque de fente labio-palatine), mais les données restent limitées. Une étude de cohorte à grande échelle ayant examiné le profil d'innocuité du métoclopramide durant le 1^{er} trimestre de grossesse n'a révélé aucun indice d'un effet tératogène.

Il convient en outre de tenir compte des effets indésirables possibles chez la mère: sédation et effets anticholinergiques associés aux antihistaminiques H₁, effets indésirables extrapyramidaux associés au métoclopramide. Avec la dompéridone, un avertissement a été récemment émis en ce qui concerne la possibilité d'un allongement de l'intervalle QT; la prudence s'impose chez les femmes présentant des facteurs de risque de torsades de pointes [voir Folia de novembre 2011].

- Une hydratation par voie intraveineuse et l'administration d'électrolytes sont indiquées dans les cas sévères. En cas d'hypertension gravidique, il est recommandé d'administrer de la vitamine B₁ (thiamine) en prévention de l'encéphalopathie de Wernicke, mais la nécessité d'une administration systématique ne fait pas l'unanimité.

Note

- Nous mentionnons ci-dessous les posologies de la dompéridone, de la méclozine, et du métoclopramide telles qu'elles sont mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, an-

ciennement la notice scientifique) et dans *Martindale* (situation au 01/02/12).

- *Dompéridone*. Les posologies mentionnées dans les RCP des spécialités à base de dompéridone (Motilium® et génériques) en cas de nausées et de vomissements en général sont classiquement de 10 à 20 mg, 3 à 4 fois par jour (max. 80 mg/jour). *Martindale* propose la même posologie en cas de nausées et de vomissements en général. Il faut signaler qu'en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, des doses élevées (>30 mg p.j.) sont à déconseiller.
- *Méclozine*. Les spécialités disponibles en Belgique (Agyrax®, Postafene®) sont indiquées uniquement dans le mal des transports. En cas d'utilisation chez des femmes enceintes, une dose maximale de 50 mg par jour est recommandée dans le RCP. La posologie proposée dans *Martindale* en cas de nausées et de vomissements en général est de 25 à 50 mg par jour.
- *Métoclopramide* (Dibertil®, Docmetoclo®, Metoclopramide EG®, Primperan®). Les doses en cas de nausées et de vomissements varient légèrement d'un RCP à l'autre, la posologie est généralement de 5 à 10 mg par voie orale, 3 fois par jour (max. 0,5 mg/kg/jour). La posologie proposée dans *Martindale* en cas de nausées et de vomissements en général est la suivante: 10 à 15 mg à prendre par voie orale, 3 à 4 fois par jour (max. 0,5 mg/kg/jour).
- Les références de cet article sont disponibles sur notre site Web (www.cbip.be).

Pour les « Informations Récentes » de mars 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia d'avril 2012.

▼ : médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- L'**apixaban (Eliquis®▼)**; chapitre 2.1.2.3.) est un nouvel anticoagulant oral; il s'agit d'un inhibiteur spécifique du facteur X, comme le rivaroxaban. Contrairement au dabigatran et au rivaroxaban, le produit n'est pas enregistré pour la prévention thrombo-embolique dans le cadre de la fibrillation auriculaire, mais uniquement pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de la hanche ou du genou).

Les résultats des études (ADVANCE 2 et 3) ayant évalué l'efficacité de l'apixaban dans cette indication, montrent une diminution statistiquement significative de l'incidence du critère d'évaluation primaire (une combinaison de tous les événements thrombo-emboliques et de la mortalité) avec l'apixaban par rapport à l'énoxaparine. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux médicaments en ce qui concerne le risque d'hémorragies majeures. Il faut toutefois attirer l'attention sur le fait que ces études ont été réalisées chez des patients sans comorbidité, et que ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble de la population. Les principaux effets indésirables de l'apixaban consistent en des hémorragies, une anémie, des troubles digestifs et une élévation des enzymes hépatiques. L'apixaban est métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat de la glycoprotéine P, avec possibilité d'interactions. L'insuffisance hépatique sévère est une

contre-indication, et la prudence s'impose en cas de diminution de la fonction rénale et hépatique.

En pratique, la balance bénéfices-risques de l'héparine de bas poids moléculaire est mieux connue, et celle-ci reste le traitement de premier choix en prévention primaire des accidents thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.

- La **rétigabine (Trobalt®▼)**; chapitre 10.7.2.8.) est un antiépileptique proposé en association dans le traitement de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 18 ans et plus. Par rapport au placebo, l'ajout de rétigabine au traitement antiépileptique diminue le nombre de crises focales, mais on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antiépileptiques. Les effets indésirables de la rétigabine sont ceux des antiépileptiques en général, avec un risque accru de troubles neurologiques (surtout des hallucinations visuelles), ainsi que des troubles urinaires (troubles de la miction, coliques néphrétiques) et un risque d'allongement de l'intervalle QT. La rétigabine présente un faible risque d'interactions pharmacocinétiques (pas d'interactions avec les isoenzymes CYP et la glycoprotéine P), mais la prudence s'impose en cas de diminution de la fonction rénale et chez les patients avec un risque d'allongement de l'intervalle QT. En l'absence d'études comparatives avec d'autres antiépileptiques, il est difficile de déterminer la place de la rétigabine dans

la prise en charge de l'épilepsie partielle; le faible risque d'interactions pourrait toutefois être un avantage dans certaines situations.

- Le **fingolimod (Gilenya®▼**; chapitre 12.3.2.10.) est un immunosuppresseur à usage oral proposé en monothérapie dans le traitement des formes très actives de la « sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions ». Les résultats de deux études montrent une diminution statistiquement significative du taux annuel des poussées chez les patients traités par le fingolimod par rapport au placebo et par rapport à l'interféron β , mais le bénéfice observé est

modeste en valeurs absolues, et un effet sur l'aggravation du handicap n'a pas été démontré. Les principaux effets indésirables du fingolimod consistent en des troubles parfois graves de la conduction cardiaque (bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire, surtout en début de traitement), un œdème maculaire et une élévation des enzymes hépatiques. Compte tenu de son profil d'effets indésirables et de l'expérience limitée par rapport à l'interféron β , le fingolimod n'est pas un premier choix dans la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions [voir aussi Folia de mars 2009].

Communique par le Centre de Pharmacovigilance

REACTION D'HYPERSENSIBILITE D'ISSUE FATALE AVEC LA LAMOTRIGINE

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a été récemment informé de la survenue d'un cas d'hypersensibilité grave chez un patient épileptique de 42 ans traité par la lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®, Lamotrigine EG®, Lamotrigine Sandoz®) à la dose de 100 mg p.j. Six semaines après le début du traitement, le patient a développé une lymphadénopathie, un œdème de Quincke, de l'urticaire, de la fièvre et une hépatite fulgurante. Malgré une corticothérapie et l'arrêt du traitement, le patient est décédé. Le patient était aussi traité depuis longtemps par les antiépileptiques clonazépam et lévétiracétam.

Ceci correspond très vraisemblablement à un syndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) qui se caractérise par de la fièvre, un exanthème, une lymphadénopathie et une éosinophilie, pouvant être associés à une atteinte rénale,

hépatique et pulmonaire. Selon la littérature, l'incidence de ce type de syndrome est estimée entre 1/1.000 et 1/10.000 patients traités par la lamotrigine. La gravité de ce syndrome est très variable. Le syndrome de DRESS est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) des spécialités à base de lamotrigine.

Ce syndrome est le plus souvent rapporté avec des antiépileptiques divers mais a aussi été décrit avec l'allopurinol, les anti-infectieux, la sulfasalazine, les AINS et le ranélate de strontium (voir aussi Folia de juillet 2008). Les premiers signes de la réaction d'hypersensibilité, entre autres fièvre, adénopathie, peuvent apparaître avant l'éruption cutanée. Si de tels symptômes évoquant un syndrome de DRESS apparaissent, le traitement par le médicament suspecté doit être immédiatement interrompu.

