

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.