

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Février 2012
Volume 39
Numéro 2

Utilisation d'antihypertenseurs
pendant la grossesse

> **p. 10**

Bêta-bloquants chez les patients
atteints de BPCO ou d'asthme

> **p. 13**

Informations récentes janvier 2012

> **p. 15**

Bon à savoir: nouveaux
anticoagulants: que faire lors
d'une intervention?

> **p. 16**

Pharmacovigilance

- Hypospadias chez les fils de
femmes ayant été exposées au
diéthylstilbestrol (DES) in utero

> **p. 18**

- Tigécycline et mortalité accrue

> **p. 18**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il est difficile de se prononcer avec certitude sur le traitement de l'hypertension en période de grossesse, ce traitement n'étant étayé que par des études limitées. Il importe néanmoins de donner un avis pour les personnes confrontées au traitement de l'hypertension en période de grossesse. Le présent numéro tente d'une part d'aborder ce sujet avec les nuances nécessaires, et d'autre part de proposer des orientations précises afin de pouvoir opérer des choix concrets.

L'évolution de la place des β -bloquants dans diverses indications nous apprend qu'une évaluation critique reste nécessaire, même pour les médicaments commercialisés depuis un certain temps. Les β -bloquants étaient considérés précédemment comme dangereux chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, alors qu'ils constituent aujourd'hui l'un des piliers du traitement; pendant tout un temps, ce groupe de médicaments a été considéré comme l'un des traitements de premier choix de l'hypertension, mais leur place dans l'hypertension est désormais beaucoup plus nuancée dans de nombreuses recommandations. Chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme, les β -bloquants ont été pendant longtemps contre-indiqués; aujourd'hui, on leur attribue une place en présence d'une indication réelle chez les patients atteints de BPCO. Cette dernière évolution est discutée dans ce numéro des Folia

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.

UTILISATION D'ANTIHYPERTENSEURS PENDANT LA GROSSESSE

- Chez les femmes présentant une *hypertension artérielle chronique* qui sont enceintes ou qui envisagent une grossesse, il convient de revoir le traitement: les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartans, inhibiteurs de la rénine) doivent être arrêtés. Les autres antihypertenseurs peuvent être poursuivis. Chez certaines femmes présentant une hypertension artérielle légère à modérément sévère, on peut envisager de réduire progressivement la prise des médicaments antihypertenseurs ou même de l'interrompre.
- Chez les femmes qui développent une *hypertension artérielle gravidique* et chez qui les valeurs tensionnelles dépassent 160/110 mmHg, un traitement antihypertenseur doit être instauré. Il n'existe par contre pas d'unanimité quant à la nécessité d'un traitement antihypertenseur chez les femmes atteintes d'une hypertension artérielle gravidique légère à modérément sévère.
- Chez les femmes enceintes présentant une hypertension sévère, il importe en premier lieu de stabiliser la situation et d'atteindre des valeurs inférieures à 160/110 mmHg. Une baisse trop rapide et trop prononcée de la pression artérielle (pression diastolique inférieure à 80 mmHg) doit être évitée.
- Les données disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur en particulier, mais les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse.

L'hypertension artérielle pendant la grossesse reste partout dans le monde une cause importante de morbidité et de mortalité chez la mère et chez l'enfant. Les avis concernant l'utilisation d'antihypertenseurs pendant la grossesse ont peu changé par rapport à ce qui avait été écrit dans les Folia de janvier 2005. Le présent article propose, après quelques définitions, une mise à jour des messages-clés.

Définitions

On parle d'hypertension artérielle pendant la grossesse lorsque les valeurs tensionnelles sont respectivement égales ou supérieures à 140 mmHg pour la systolique et/ou 90 mmHg pour la diastolique. L'hypertension artérielle est classée selon son degré de gravité de "légère" à "modérément sévère" ou "sévère".

- *Hypertension artérielle légère*: 140-149/90-99 mmHg

- *Hypertension artérielle modérément sévère*: 150-159/100-109 mmHg
- *Hypertension artérielle sévère*: $\geq 160/110$ mmHg.

On distingue également "l'hypertension artérielle chronique" et "l'hypertension artérielle gravidique".

- *L'hypertension artérielle chronique*: hypertension qui existait déjà avant la grossesse ou qui apparaît avant la 20^e semaine de grossesse, et se maintient au moins 12 semaines après l'accouchement. L'incidence chez les femmes enceintes est d'environ 2 %.
- *L'hypertension artérielle gravidique*: hypertension qui apparaît après la 20^e semaine de grossesse (généralement dans la période autour de l'accouchement, parfois seulement 3 à 6 jours après l'accouchement). L'hypertension artérielle gravidique dis-

paraît généralement dans les 6 semaines suivant l'accouchement, mais elle peut parfois persister jusqu'à 6 mois après l'accouchement. L'incidence chez les femmes enceintes est d'environ 4 à 8 %.

On parle de *pré-éclampsie* lorsque l'hypertension est associée à une protéinurie (> 0,3 g/24 heures), et d'*éclampsie* lorsque l'hypertension est en plus associée à des convulsions et/ou un coma. Les principaux facteurs de risque de pré-éclampsie sont l'hypertension artérielle chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle lors d'une grossesse précédente, un diabète de type 1 ou de type 2, et les maladies auto-immunes (telles que le lupus érythémateux disséminé).

Risques de l'hypertension

L'hypertension artérielle, surtout lorsque la pression atteint ou dépasse 160/110 mmHg et en présence d'une pré-éclampsie, peut provoquer des complications graves:

- chez la mère, principalement le syndrome HELLP – association d'une hémolyse, d'une élévation des enzymes hépatiques et d'une thrombopénie –, un hématome rétroplacentaire, un œdème pulmonaire, une insuffisance rénale aiguë, un accident vasculaire cérébral;
- chez l'enfant, entre autres un retard de croissance intra-utérin, une naissance prématurée, rarement la naissance d'un enfant mort-né.

Une pression artérielle dépassant 160/100 mmHg nécessite une assistance spécialisée immédiate, en particulier lorsqu'elle est associée à une protéinurie.

Toutes les femmes enceintes hypertendues doivent être suivies de près et nécessitent un contrôle régulier de la pression artérielle et de la protéinurie et, selon la gravité de l'hypertension artérielle et la présence d'une

pré-éclampsie, un contrôle des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que de l'équilibre électrolytique et de la formule sanguine.

Efficacité des antihypertenseurs pendant la grossesse

- Chez les femmes enceintes présentant une hypertension artérielle légère à modérément sévère, les antihypertenseurs empêchent la progression vers une hypertension artérielle sévère. Chez les femmes enceintes présentant une hypertension artérielle sévère, ils permettent généralement un contrôle satisfaisant de la pression artérielle.
- On ne dispose pas de données permettant de se prononcer au sujet de l'effet des antihypertenseurs sur l'apparition de complications chez la mère et l'enfant.

Valeurs tensionnelles cibles

- On recommande généralement des valeurs tensionnelles cibles inférieures à 160/110 mmHg; chez les femmes présentant une atteinte organique, on recommande des valeurs cibles plus basses, à savoir jusqu'à 140/90 mmHg. En cas d'hypertension artérielle sévère, il importe en premier lieu de stabiliser la situation et d'atteindre des valeurs tensionnelles inférieures à 160/110 mmHg.
- Une baisse trop rapide et trop prononcée de la pression artérielle (pression diastolique inférieure à 80 mmHg) doit être évitée. Il est suggéré que les antihypertenseurs pourraient accroître le risque d'un retard de croissance intra-utérin; il se pourrait que ce risque soit propre aux β -bloquants (les preuves proviennent principalement d'une étude avec l'aténolol), mais on suppose que l'hypertension elle-même ou une baisse trop prononcée de la pression artérielle peuvent également avoir un rôle, indépendamment de l'antihypertenseur utilisé.

Hypertension artérielle chronique

- Chez les femmes atteintes d'une hypertension artérielle préexistante qui sont enceintes ou qui envisagent une grossesse, et qui sont déjà traitées par des antihypertenseurs, il convient de revoir le traitement. Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartans, inhibiteurs de la rénine) sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (voir aussi « Note »). En ce qui concerne les autres antihypertenseurs, il n'y a pas de preuves manifestes d'effets néfastes sur le fœtus, mais l'expérience, en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse, est limitée.

- Chez les femmes atteintes d'une hypertension artérielle préexistante légère à modérément sévère, on peut envisager de diminuer progressivement le traitement (diminution de la dose voire arrêt complet, en fonction de la pression artérielle et de la situation clinique). Chez les femmes présentant une atteinte organique, la diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement impose la plus grande prudence.

Hypertension artérielle gravidique

- Un traitement antihypertenseur doit certainement être instauré chez les femmes enceintes présentant une hypertension artérielle sévère; par contre, il n'existe pas de consensus quant à la nécessité d'un traitement antihypertenseur chez les femmes enceintes présentant une hypertension artérielle légère à modérément sévère. Un suivi strict s'avère toutefois nécessaire, et en présence de facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un traitement antihypertenseur doit être instauré plus rapidement.

- Les données disponibles ne permettent pas de préconiser un antihypertenseur en particulier comme premier choix.

- Les IECA, les sartans et les inhibiteurs de la rénine sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (voir « Note »).
- Plusieurs sources proposent un β -bloquant (le labétalol étant le plus documenté) comme premier choix. L'utilisation d'un β -bloquant peu de temps avant l'accouchement peut induire une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie chez le nouveau-né. [N.d.l.r. : seul le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement notice scientifique) de la spécialité à base de labétalol (Trandate®) mentionne spécifiquement comme indication: « Hypertension gravidique au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse »].
- Comme alternative (par ex. lorsqu'un β -bloquant est contre-indiqué), on propose principalement un *antagoniste du calcium* (la préparation de nifédipine à libération prolongée et la nicardipine étant les plus documentées).
- Concernant l'utilisation de *diurétiques*, les avis sont divergents: la plupart des sources déconseillent formellement leur utilisation pendant la grossesse (étant donné qu'ils provoquent une diminution de la volémie), tandis que d'autres sources estiment que les diurétiques peuvent être utilisés de manière sûre. Dans les situations où la perfusion utéro-placentaire est déjà diminuée (pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérine), les diurétiques doivent certainement être évités.
- La *méthylidopa* est encore proposée par certains pendant la grossesse, et ce plutôt pour des raisons historiques et sur base de la large expérience en période de grossesse (y compris au cours du premier trimestre). Des études comparatives ont révélé que les effets indésirables chez la mère étaient plus fréquents avec la méthylidopa (en par-

ticulier des vertiges, de la somnolence, des vomissements, des troubles de la fonction hépatique) qu'avec les β -bloquants.

- En cas d'hypertension artérielle sévère, un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse peut s'avérer nécessaire.

Note

- Les IECA, et par extrapolation les sartans et les inhibiteurs de la rénine, sont absolument contre-indiqués pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'apparition chez le fœtus d'une insuffisance rénale, d'une anurie, d'une hypotension, d'un oligo-hydramnios, d'une hypoplasie pulmonaire et d'autres anomalies morphologiques. En ce qui concerne l'utilisation d'IECA durant le premier trimestre de la grossesse, des études observationnelles rapportent aussi bien des signaux d'un effet tératogène [voir les Folia d'août 2006] que des données rassurantes. Les

résultats d'une étude de cohorte rétrospective menée récemment s'ajoutent à ces données rassurantes [Br Med J 2011;343:d5931 (doi: 10.1136/bmj.d5931), avec un éditorial d6667 (doi: 10.1136/bmj.d6667)]. L'incidence des anomalies congénitales (entre autres au niveau du cœur) observée dans cette étude n'était pas plus élevée pour les IECA que pour beaucoup d'autres antihypertenseurs (entre autres des β -bloquants et des diurétiques; les femmes traitées par des sartans étaient exclues). Par ailleurs, l'incidence des anomalies congénitales ne différait pas chez les femmes hypertendues bénéficiant d'un traitement antihypertenseur par rapport aux femmes hypertendues qui n'en recevaient pas. Selon les investigateurs, ceci pourrait indiquer que l'hypertension elle-même est liée à un risque accru d'anomalies congénitales.

- Pour les références de cet article, nous vous renvoyons à l'article sur notre site Web www.cbip.be

BETA-BLOQUANTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO OU D'ASTHME

- Chez les *patients atteints de BPCO*, la plupart des auteurs s'accordent à dire que les β -bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés de manière sûre lorsqu'un β -bloquant est indiqué pour l'une ou l'autre raison (par ex. après un infarctus du myocarde). Lors de l'administration de la première dose, il convient toutefois d'observer le patient vu la possibilité d'apparition d'un bronchospasme. En ce qui concerne les β -bloquants non cardiosélectifs, les données sont plus limitées.

- Chez les *patients asthmatiques*, il convient d'être encore plus prudent en ce qui concerne l'utilisation de ces médicaments.

Chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO traités par un β -bloquant (le plus souvent un β -bloquant non cardiosélectif), des bronchospasmes aigus sont décrits. C'est pourquoi les β -bloquants, surtout les β -bloquants non cardiosélectifs, sont classiquement contre-indiqués chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO. Ces dernières années, des nuances ont été apportées à ces contre-indications.

BPCO

Comme le mentionne le Répertoire Commenté des Médicaments, il est généralement admis que la BPCO constitue une contre-indication relative à l'utilisation de β -bloquants. Il y a cependant de plus en plus de preuves attestant que les β -bloquants cardiosélectifs (à savoir avec une sélectivité β_1 : acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, céliprolol, esmolol, métoprolol, nébivolol)

peuvent être utilisés de manière sûre chez les patients atteints de BPCO.

- Une analyse d'études randomisées réalisée par la *Cochrane Collaboration* révèle que, chez les patients atteints de BPCO, les β -bloquants cardiosélectifs (administrés en une prise unique ou utilisés pendant 2 jours à 16 semaines) n'ont pas d'impact négatif sur la fonction pulmonaire (p. ex. le VEMS) ou sur la réponse respiratoire aux β_2 -mimétiques [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.:CD003566 (contenu mis à jour jusqu'au 17/08/10; doi:10.1002/14651858.CD003566.pub2.)].
- Deux études d'observation récentes chez des patients atteints de BPCO révèlent une mortalité totale moins élevée chez les patients prenant un β -bloquant (par ex. en raison d'une hypertension, d'angor ou d'un infarctus du myocarde) que chez les patients ne prenant pas de β -bloquant, et ce indépendamment de la gravité de la BPCO et du traitement de celle-ci. Il s'agissait surtout de β -bloquants cardiosélectifs (les détails, par ex. en ce qui concerne la dose, ne sont pas mentionnés par les auteurs). [*Arch Intern Med* 2010;170:880-7, avec un éditorial 849-50; *Brit Med J* 2011;342:d2549 (doi:10.1136/bmj.d2549), avec un éditorial d2655 (doi:10.1136/bmj.d2655)]

La plupart des auteurs s'accordent à dire que les β -bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés chez des patients atteints de BPCO lorsqu'un β -bloquant est indiqué pour l'une ou l'autre raison (par ex. après un infarctus du myocarde). Lors de l'administration de la première dose, il convient toutefois d'observer le patient vu la possibilité d'apparition d'un bronchospasme. Si un bronchospasme devait survenir, les auteurs de l'éditorial dans le *British Medical Journal* sont d'avis qu'il est préférable d'administrer

un anticholinergique par inhalation [n.d.l.r.: le traitement par le β -bloquant peut en principe être poursuivi].

Les données en ce qui concerne l'utilisation de β -bloquants non cardiosélectifs chez les patients atteints de BPCO sont plus limitées. Vu leurs propriétés pharmacologiques, une plus grande prudence est de rigueur.

Asthme

Dans le Répertoire, l'asthme figure comme contre-indication pour les β -bloquants, surtout, mais pas exclusivement, pour les β -bloquants non cardiosélectifs. Une analyse d'études randomisées réalisée par la *Cochrane Collaboration* a évalué l'usage de β -bloquants cardiosélectifs en cas d'asthme. Il en ressort que, chez les patients présentant un asthme léger à modérément sévère, l'administration d'une dose unique d'un β -bloquant cardiosélectif diminue légèrement le VEMS, sans toutefois augmenter les symptômes respiratoires ou diminuer la réponse aux β_2 -mimétiques. Dans des études d'une durée de 3 à 28 jours, aucune diminution du VEMS ou de la réponse aux β_2 -mimétiques n'a été observée; il est même suggéré que les β -bloquants cardiosélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque (tels que le métoprolol, le bisoprolol) augmentent la réponse aux β_2 -mimétiques. On ne dispose pas de données en ce qui concerne les patients atteints d'un asthme grave, ou l'utilisation prolongée de β -bloquants et de leurs conséquences éventuelles sur la fréquence ou la gravité des exacerbations aiguës d'asthme. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.:CD002992 (contenu mis à jour jusqu'au 03/06/07; doi:10.1002/14651858.CD002992)]; *The Lancet* 2009;373:104-5]

Ces résultats nuancent quelque peu la notion de contre-indication des β -bloquants cardiosélectifs dans l'asthme léger à modérément sévère.

Informations récentes janvier 2012

Pour les « Informations Récentes » de février 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de mars 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'**abiratéron** (**Zytiga®**▼; chapitre 5.3.5.) est un inhibiteur de la synthèse des androgènes proposé en association à un corticostéroïde dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Outre la diminution de la production d'androgènes, l'abiratéron entraîne également une production accrue de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales. Ses principaux effets indésirables consistent dès lors en des troubles cardio-vasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque) et des troubles métaboliques (hypokaliémie), ainsi qu'en une hépatotoxicité. L'abiratéron est métabolisé par le CYP3A4 et est un inhibiteur du CYP2D6.

- L'**asénapine** (**Sycrest®**▼; chapitre 10.2.4.) est un nouvel antipsychotique dit « atypique » avec pour seule indication le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. D'autres antipsychotiques tels que l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, sont également indiqués dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires. On ne dispose pas d'étude permettant d'évaluer l'efficacité à long terme de l'asénapine en prévention des rechutes, ni de situer sa place par rapport aux autres antipsychotiques utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres antipsychotiques. L'asénapine est métabolisé

par le CYP1A2 et est un inhibiteur du CYP2D6.

- Le **catumaxomab** (**Removab®**▼; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal proposé en perfusion intrapéritonéale dans le traitement de l'ascite maligne. Ses principaux effets indésirables consistent surtout en des symptômes liés à la libération de cytokines (tels que fièvre, frissons, nausées et vomissements) et en des troubles gastro-intestinaux.

- Le **fébuxostat** (**Adenuric®**▼; chapitre 9.3.2.) est, comme l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase qui est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique. La posologie mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) est de 80 mg p.j. en 1 prise, à augmenter en fonction du taux d'acide urique jusqu'à 120 mg p.j. en 1 prise. Etant donné que la mobilisation des dépôts d'urate peut provoquer des crises aiguës de goutte en début de traitement, un traitement préventif par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins 6 mois après l'instauration du traitement par le fébuxostat (par rapport à un mois en cas de traitement par l'allopurinol). Une adaptation de la posologie s'impose en cas d'insuffisance hépatique; en revanche, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérément sévère, contrairement à l'al-

lopurinol. Les principaux effets indésirables du fébuxostat sont comparables à ceux de l'allopurinol et consistent surtout en des crises aiguës de goutte au début du traitement, des céphalées, des nausées, de la diarrhée, des éruptions cutanées et des troubles hépatiques. Dans une étude comparative avec l'allopurinol, l'incidence des évènements cardio-vasculaires est apparue plus élevée avec le fébuxostat, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires, mais sans qu'une relation de causalité n'ait pu être démontrée. Le RCP recommande toutefois de ne pas utiliser le fébuxostat chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Dans les études comparatives avec l'allopurinol, le fébuxostat est apparu plus efficace pour diminuer l'hyperuricémie, mais au prix d'une incidence plus élevée de crises de goutte en début de traitement malgré un traitement préventif. A plus long terme, il n'est pas prouvé que le fébuxostat soit plus efficace que l'allopurinol en termes de ré-

duction de l'incidence des crises de goutte. Il convient également de tenir compte du coût beaucoup plus élevé du fébuxostat par rapport à celui de l'allopurinol; le fébuxostat est remboursé par l'INAMI en cas d'intolérance grave, de contre-indication ou d'efficacité insuffisante de l'allopurinol (catégorie b, selon le chapitre IV, contrôle a priori). Etant donné l'expérience plus limitée avec le fébuxostat, ses effets indésirables plus prononcés et son coût plus élevé, l'allopurinol reste le premier choix dans la prévention des crises de goutte.

- La spécialité **Mixtard 30®** (chapitre 5.1.1.5.1.), une association d'une insuline classique à durée d'action rapide et d'une insuline classique à durée d'action intermédiaire, est **retirée du marché** pour des raisons commerciales; l'alternative recommandée est de passer à l'Humuline 30/70®, ce qui nécessite de changer de stylo à insuline [voir aussi le communiqué du 28/12/11 de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), via www.afmps.be; mot-clé : « Mixtard 30 »].

Bon à savoir

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS: QUE FAIRE LORS D'UNE INTERVENTION?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/01/12]

Récemment, le dabigatran (Pradaxa®▼) et le rivaroxaban (Xarelto®▼), qui étaient déjà utilisés en prévention de la thrombose veineuse profonde en cas de chirurgie orthopédique majeure, ont également été approuvés dans la prévention des complications thrombo-emboliques liées à la fibrillation auriculaire [voir aussi Folia d'octobre 2011 et de décembre 2011; pour le rivaroxaban, la nouvelle indication a été approuvée en décem-

bre 2011]. L'avantage de ces médicaments est que, contrairement aux antagonistes de la vitamine K (telle la warfarine, Marevan®), ils ne nécessitent pas de contrôle de l'INR ou d'adaptation posologique. Ces nouveaux anticoagulants ne sont actuellement pas remboursés par l'INAMI dans la fibrillation auriculaire (situation au 01/02/12).

Un dentiste, confronté à un patient traité par le rivaroxaban, nous questionne sur la

nécessité d'interrompre ce médicament en cas d'intervention dentaire, et sur les mesures à prendre en cas d'hémorragie. Cette question se pose également pour toute autre intervention chirurgicale.

La *première question* du dentiste concerne la nécessité d'interrompre le rivaroxaban au moment d'une intervention dentaire, et cette question se pose aussi pour le dabigatran. On adoptera ici la même attitude qu'avec les antagonistes de la vitamine K [voir aussi Folia de juin 2011], sauf qu'ici, un contrôle de l'INR n'est pas requis et si l'on décide d'interrompre le rivaroxaban ou le dabigatran, il convient de le faire seulement 24 heures avant l'intervention (ou plus longtemps en cas d'insuffisance rénale prononcée).

- Qu'en est-il du risque d'hémorragie lors de l'intervention?

- En cas d'interventions mineures associées à un faible risque d'hémorragie (telles qu'une intervention dentaire, une intervention au niveau de la peau, la chirurgie de la cataracte ou une endoscopie), le traitement peut en principe être poursuivi.
- En cas d'interventions majeures associées à un risque élevé d'hémorragie, il convient d'interrompre temporairement le traitement (24 heures avant l'intervention ou plus longtemps en cas d'insuffisance rénale prononcée).

- Qu'en est-il du risque thrombo-embolique en cas d'arrêt du traitement anticoagulant ?

- En cas de risque thrombo-embolique élevé, on administrera temporairement une héparine de bas poids moléculaire;

p. ex. en cas de prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire, de prothèse valvulaire mécanique aortique + fibrillation auriculaire, de valvulopathie mitrale + fibrillation auriculaire, d'antécédents d'embolie cardiaque ou systémique, de thromboembolie veineuse profonde récente (< 3 mois), de pontage périphérique avec des antécédents de thrombose, de thrombophilie due entre autres à une mutation du facteur V de Leiden.

- Chez les patients présentant un faible risque thrombo-embolique, il n'est généralement pas nécessaire de passer temporairement à l'héparine.

La *seconde question* du dentiste porte sur les mesures à prendre en cas d'hémorragie. Il n'existe pas d'antidote contre ces nouveaux produits; la vitamine K (utilisée comme antidote en cas de problèmes avec un antagoniste de la vitamine K) et la protamine (antidote de l'héparine) n'ont aucun effet ici. En cas d'intervention dentaire, mais aussi lors d'interventions chirurgicales en général, il importe surtout de prendre des mesures locales visant à prévenir et à traiter les hémorragies. En cas d'hémorragie sévère irrémédiable, du plasma frais ou des concentrés de facteurs de coagulation peuvent s'avérer nécessaires.

Un commentaire plus détaillé sur les propriétés de ces médicaments, leurs effets indésirables (entre autres les hémorragies), leurs interactions avec les isoenzymes CYP et la glycoprotéine P paraîtra dans l'un des prochains numéros des Folia.

HYPOSPADIAS CHEZ LES FILS DES FEMMES AYANT ETE EXPOSEES AU DIETHYLSTILBESTROL (DES) IN UTERO

On connaît depuis des décennies l'existence d'un risque d'anomalies génitales (entre autres adénocarcinome du vagin et anomalies au niveau du vagin et des testicules) chez les enfants dont la mère avait été traitée pendant la grossesse par du diéthylstilbestrol (DES), un médicament utilisé jusque dans les années '70 pour prévenir la fausse couche. Depuis 2002, quelques études d'observation suggèrent un risque accru d'hypospadias chez les fils des femmes ayant été exposées au DES in utero [voir Folia de juin 2003]. Ce risque concerne donc la 3^{ème} génération, c'est-à-dire les petits-fils des femmes traitées par le DES pendant leur grossesse. L'hypospadias est une malformation congénitale dans laquelle l'extrémité distale de l'urètre n'apparaît pas à l'endroit normal mais l'urètre s'ouvre par un fin canicule à la face intérieure du pénis ou au

niveau du périnée. L'incidence de base de l'hypospadias, c'est-à-dire l'incidence chez les nouveau-nés dont la mère n'a pas été exposée au DES, serait de 2 à 6 cas pour 1.000 nouveau-nés.

Dans une étude de cohortes publiée récemment dans *Fertil Steril* [2011;95:2574-7 (doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047)], une incidence de 8,9% (n=8) a été constatée chez les petits-fils de femmes qui avaient été traitées par du DES pendant leur grossesse. Les auteurs de l'étude n'ont pas identifié de facteur environnemental ou génétique pouvant expliquer l'apparition de l'hypospadias.

Il est important de notifier au Centre Belge de Pharmacovigilance les cas d'hypospadias ou d'autres anomalies observées chez les enfants de femmes exposées au DES in utero.

La **tigécycline** (Tygacil®▼), un antibiotique structurellement apparenté aux tétracyclines, est destiné à une utilisation en milieu hospitalier en cas d'infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et d'infections intra-abdominales compliquées. Plusieurs autorités sanitaires ont récemment signalé qu'une mortalité accrue a été observée dans des études cliniques chez les patients qui avaient reçu de la tigécycline par rapport à ceux qui avaient reçu un autre antibiotique (4% contre 3%). Les patients qui avaient un mauvais pronostic étaient principalement ceux qui avaient développé une surinfection sous tigécycline, généralement une pneumonie. La mor-

talité accrue a été observée aussi bien lors de l'utilisation selon les indications du RCP, qu'en cas d'utilisation hors-indications approuvées (p.ex. pneumonie associée à la ventilation). La cause de la surmortalité n'est pas claire. Des facteurs tels que l'état de santé du patient et un échec du traitement par la tigécycline peuvent jouer un rôle. Les autorités sanitaires insistent sur le fait que la tigécycline ne peut être utilisée que dans les indications approuvées et en absence d'alternative [voir entre autres www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000644/WC500102228.pdf, www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm et *La Revue Prescrire* 2010;30:824].

