

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Mars 2010  
Volume 37  
Numéro 3

---

Nouveaux anticoagulants à usage oral en prévention de la thromboembolie veineuse en chirurgie orthopédique

> **p. 19**

---

Informations récentes

> **p. 22**

---

Prise en charge des convulsions fébriles

> **p. 23**

---

Prise en charge de l'hypothyroïdie chez l'adulte

> **p. 25**

---

Pharmacovigilance: tamsulosine et complications postopératoires après opération de la cataracte

> **p. 27**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Suite à la commercialisation de deux nouveaux anticoagulants, le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®), ce numéro des Folia traite de manière assez approfondie de la place que méritent actuellement ces médicaments dans la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique. L'attrait pour ces nouveaux médicaments vient surtout du fait qu'ils peuvent être administrés par voie orale à dose fixe. Une certaine réserve reste cependant de mise, notamment parce qu'on ne connaît pas exactement la balance bénéfiques-risques de ces médicaments.

Une hypothyroïdie manifeste doit toujours être traitée. Ce numéro discute du traitement de l'hypothyroïdie chez l'adulte et de la façon de prendre en charge une hypothyroïdie subclinique.

L'apparition de convulsions fébriles chez les jeunes enfants est toujours très impressionnante et inquiétante pour l'entourage. Dans la plupart des cas, une intervention médicale ne se justifie toutefois pas, et la principale démarche consiste à rassurer l'entourage. Pour pouvoir conseiller avec suffisamment de persuasion une prise en charge plutôt passive dans ces circonstances plutôt inquiétantes, il est indispensable de bien connaître les preuves qui existent à ce sujet. Une mise à jour des données relatives aux convulsions fébriles est proposée ici.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)  
C.B.I.P.  
c/o Heymans Instituut  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto: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, 8ème étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités reprises  
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto: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](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects  
techniques concernant le site Web et les versions  
électroniques du Répertoire)

### BUREAU DE REDACTION

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de  
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), 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), K. Vantiegheem.

---

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.

## NOUVEAUX ANTICOAGULANTS A USAGE ORAL EN PREVENTION DE LA THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

Deux nouveaux anticoagulants à usage oral, le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) sont disponibles depuis octobre 2009 pour la prévention primaire de la thrombo-embolie veineuse (TEV) en chirurgie orthopédique. Bien que ces nouveaux anticoagulants paraissent au moins aussi efficaces qu'une héparine de bas poids moléculaire, une plus-value sur des critères cliniques pertinents, tels que les thromboses veineuses profondes symptomatiques, les embolies pulmonaires et la mortalité, reste à démontrer. 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 de la TEV en chirurgie orthopédique.

Deux nouveaux anticoagulants à usage oral sont disponibles depuis octobre 2009 pour la prévention primaire de la TEV en chirurgie orthopédique: le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) [voir Folia de novembre 2009]. Il s'agit de substances qui agissent spécifiquement sur certains facteurs de la coagulation tels que la thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé (facteur Xa), et qui pourraient, en théorie, offrir un certain nombre d'avantages par rapport aux anticoagulants conventionnels (facilité d'emploi, dosage fixe, pharmacocinétique mieux prévisible et risque moindre d'interactions).

Le ximélagatran (Exenta®) fut le premier inhibiteur de la thrombine à usage oral à être enregistré (mais pas commercialisé en Belgique) pour la prévention primaire de la TEV après une intervention chirurgicale orthopédique majeure, mais il a été retiré du marché au niveau mondial en raison de son hépatotoxicité [voir Folia de mars 2006].

Cet article tente, sur base des données disponibles, de situer la place de ces nouveaux médicaments par rapport aux héparines de bas poids moléculaire en prévention pri-

maire des TEV en chirurgie orthopédique. Il n'existe pas d'étude comparative avec le fondaparinux, un inhibiteur du facteur X injectable par voie sous-cutanée, à usage hospitalier [en ce qui concerne la place du fondaparinux en prévention des TEV, voir Folia de septembre 2005 et de janvier 2008].

### Dabigatran

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa). Il est administré par voie orale sous forme d'une prodrogue, le dabigatran étexilate, qui est rapidement métabolisé dans l'organisme en substance active, le dabigatran.

### Indication

Le dabigatran (Pradaxa®, caps. à 75 mg et 110 mg) est actuellement enregistré pour la prévention primaire des TEV en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de la hanche ou du genou. Un remboursement est prévu par l'INAMI en catégorie Bf, selon le chapitre IV c.-à-d. avec contrôle *a priori*, après accord du médecin conseil de l'organisme assureur (situation au 01/03/10).

### *Posologie*

La posologie est de 220 mg par jour en une prise pendant 28 à 35 jours après prothèse totale de la hanche, et pendant 10 jours après prothèse totale du genou. La posologie doit être réduite à 150 mg par jour chez les patients âgés de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée ou de traitement concomitant par l'amiodarone (en raison d'une interaction au niveau de la glycoprotéine P).

### *Etudes*

Deux études randomisées, contrôlées en double aveugle ont comparé le dabigatran (150 ou 220 mg p.j. par voie orale) et l'énoxaparine (40 mg p.j. par voie sous-cutanée) en prévention des TEV après pose d'une prothèse totale de la hanche [l'étude Re-Novate publiée dans *The Lancet* 2007;370:949-56] ou du genou [l'étude Re-Model publiée dans *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85]. Les résultats de ces deux études n'ont pas montré de différence statistiquement significative en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (une combinaison de toutes les TEV symptomatiques et asymptomatiques, et de la mortalité globale), ni en ce qui concerne les critères cliniques pertinents évalués séparément tels que les thromboses veineuses symptomatiques, les embolies pulmonaires symptomatiques et la mortalité globale. Il n'y avait pas non plus de différences entre le dabigatran et l'énoxaparine en ce qui concerne le risque d'hémorragies majeures, de troubles hépatiques et de troubles coronariens.

### **Rivaroxaban**

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa.

### *Indication*

Le rivaroxaban (Xarelto®, compr. à 10 mg) est actuellement enregistré pour la prévention primaire des TEV en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de la hanche ou du genou. Un remboursement en catégorie Bf est prévu par l'INAMI, selon le chapitre IV c.-à-d. avec contrôle a priori, après accord du médecin conseil de l'organisme assureur, uniquement après prothèse totale du genou (situation au 01/03/10).

### *Posologie*

La posologie est de 10 mg par jour pendant 5 semaines après une prothèse totale de la hanche et pendant 2 semaines après une prothèse totale du genou.

### *Etudes*

Quatre études randomisées en double aveugle ont comparé le rivaroxaban (par voie orale) à l'énoxaparine (par voie sous-cutanée) en prévention des TEV après chirurgie de la hanche (les études Record I et II) et après chirurgie du genou (les études Record III et IV). Le critère d'évaluation primaire dans ces quatre études était un critère combiné associant l'incidence de toutes les TEV symptomatiques et asymptomatiques et la mortalité globale. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'incidence des TEV majeures (c.-à-d. les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses profondes proximales et les décès liés à une TEV) et les TEV symptomatiques.

- Dans l'étude Record I (rivaroxaban 10 mg p.j. versus enoxaparine 40 mg p.j. pendant 34 jours en moyenne après prothèse totale de hanche), le rivaroxaban est apparu significativement

plus efficace que l'énoxaparine en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (1,1% versus 3,7%) et les TEV majeures (0,2% versus 2,0%), mais pas en ce qui concerne les TEV symptomatiques. Il n'y avait pas de différence concernant le risque d'hémorragies majeures. [*N Engl J Med* 2008;358:2765-75]

- Dans l'étude Record II (rivaroxaban 10 mg p.j. pendant 31-39 jours versus énoxaparine 40 mg p.j. pendant 10-14 jours après prothèse totale de hanche), les différentes durées de traitement rendent la comparaison impossible. [*Lancet* 2008;372:31-9]
- Dans l'étude Record III (rivaroxaban 10 mg p.j. versus énoxaparine 40 mg p.j. pendant 10-14 jours après prothèse totale du genou), le rivaroxaban est apparu significativement plus efficace que l'énoxaparine en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (9,6% versus 18,9%), les TEV majeures (1% versus 2,6%) et les thromboses veineuses symptomatiques (0,7% versus 2%). Il n'y avait pas de différence concernant le risque d'hémorragies majeures. [*N Engl J Med* 2008;358:2776-86]
- Dans l'étude Record IV (rivaroxaban 10 mg p.j. versus énoxaparine 30 mg 2 x p.j. pendant 10-14 jours après prothèse totale du genou), la dose d'énoxaparine ne correspond pas à la dose utilisée en Europe. [*Lancet* 2009;373:1673-80]

Les résultats de ces études sont difficiles à interpréter étant donné l'utilisation d'énoxaparine à des doses différentes et pour des durées différentes. Bien que le rivaroxaban soit apparu plus efficace que l'énoxaparine sur le critère d'évaluation primaire combiné, un bénéfice au niveau

de la prévention des TEV symptomatiques reste à démontrer (notamment après prothèse de la hanche).

Une méta-analyse de ces 4 études réalisée par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis confirme la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine sur le critère d'évaluation primaire (surtout les TEV asymptomatiques), mais ne retrouve pas de bénéfice statistiquement significatif sur les événements symptomatiques; elle souligne également une augmentation significative des hémorragies associées au rivaroxaban dans ces indications.

### Quelques commentaires

- Le critère d'évaluation primaire dans les études mentionnées ci-dessus est un critère combiné associant l'incidence de toutes les TEV (symptomatiques et asymptomatiques) et la mortalité globale. L'effet observé provient essentiellement de la réduction du nombre de TEV asymptomatiques. La pertinence clinique d'un tel critère d'évaluation est toutefois discutable vu qu'un lien direct entre le diagnostic d'événements asymptomatiques et la survenue de thromboses veineuses symptomatiques ou d'embolies pulmonaires n'est pas clairement prouvé.

- Ces études ont inclus relativement peu de patients âgés et/ou atteints d'une insuffisance rénale chez lesquels le risque d'hémorragie peut être accru. La prudence s'impose dès lors dans ces populations de patients, ainsi que lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments tels que d'autres antithrombotiques ou des médicaments pouvant influencer leur métabolisme (p. ex. inhibiteurs de la glycoprotéine ou du CYP3A4).

- En pratique, dans la prévention primaire des TEV en chirurgie orthopédique, la

balance bénéfices-risques de l'héparine de bas poids moléculaire est mieux connue, et celle-ci reste le traitement de premier choix.

- Le dabigatran a également été étudié en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire [l'étude Re-Ly; *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51 avec un éditorial 361: 1200-2], ainsi que dans le traitement de la TEV aiguë [l'étude Re-Cover; *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52], mais il n'est pas enregistré en Europe dans ces indications (situation au 01/03/10).

- Dans la fibrillation auriculaire, les résultats de l'étude Re-Ly montrent après 2 ans que le dabigatran à raison de 300 mg p.j. est plus efficace que la warfarine en prévention des thromboembolies systémiques avec un risque comparable d'hémorragies, et que le dabigatran à raison de 220 mg p.j. est

aussi efficace que la warfarine avec un risque moindre d'hémorragies. Chez les patients traités par le dabigatran, un taux significativement plus élevé d'infarctus du myocarde a cependant été observé, ainsi qu'un taux plus élevé d'abandons en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

- Dans le traitement de la TEV aiguë, les résultats de l'étude Re-Cover montrent après 6 mois que le dabigatran est aussi efficace que la warfarine pour prévenir les récurrences symptomatiques, avec un risque comparable d'effets indésirables.

Un certain nombre d'incertitudes persistent toutefois, en particulier en ce qui concerne la posologie optimale et l'innocuité du dabigatran à long terme. De plus, l'absence d'antidote et de possibilité de surveillance biologique peut poser des problèmes, p. ex. en cas de surdosage ou d'hémorragie grave.

## Informations récentes

Les nouvelles spécialités suivantes nous paraissent intéressantes à signaler.

- **ChondroCelect®** ▼ (chapitre 5.3.3., disponible depuis février 2010) est une suspension de cellules de cartilage autologues proposée en usage hospitalier pour la réparation de lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques.

- **Agrippal®** et **Fluad®** (chapitre 9.1.1.1.3., disponible depuis février 2010) sont deux nouveaux **vaccins contre la grippe saisonnière**. Fluad® contient un adjuvant et n'est indiqué que chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Nous reviendrons plus en détails sur les vaccins contre l'influenza dans les Folia d'août 2010.

Par ailleurs, certaines suppressions doivent également être soulignées.

- La **buspiron** (**Buspar®**) qui était utilisée comme alternative aux benzodiazépines dans l'anxiété a été retirée du marché en février 2010. [Voir Fiche de transparence « Prise en charge des troubles anxieux »].

- Le **dimenhydrinate** (**Paranausine®**), un antihistaminique H<sub>1</sub> utilisé surtout comme antiémétique, notamment en cas de nausées et de vomissements liés à la grossesse, a été retiré du marché en février 2010. [Voir « Prise en charge des nausées et vomissements liés à la grossesse » dans les Folia de juin 2002].

## PRISE EN CHARGE DES CONVULSIONS FEBRILES

Les convulsions fébriles typiques (c.-à-d. une crise tonico-clonique d'une durée maximale de 15 minutes lors d'un épisode fébrile chez un enfant âgé de moins de 5 à 6 ans, avec rétablissement complet dans les 60 minutes) sont généralement bénignes. La prise en charge consiste surtout à rassurer les parents et les soignants et à bien les informer, entre autres sur ce qu'il convient de faire en cas de récurrences. Une étude randomisée récente renforce les preuves que les antipyrétiques n'ont pas d'effet sur la survenue ou sur l'évolution des convulsions fébriles. Lorsqu'il est indiqué d'interrompre la crise convulsive, par exemple en cas de convulsions prolongées, le diazépam par voie rectale constitue le premier choix.

Les "convulsions fébriles" sont définies comme des convulsions qui apparaissent chez l'enfant entre l'âge de 3 mois à 6 ans lors d'un épisode fébrile; dans la plupart des cas, les convulsions se manifestent au début de l'épisode fébrile, et dans la moitié des cas, les convulsions fébriles sont la première manifestation de la fièvre. Les convulsions fébriles dites "simples" ou "typiques" (75% des cas) sont en principe bénignes et ont un pronostic cognitif normal. Les convulsions typiques sont généralisées et de courte durée (jusqu'à 15 minutes, avec un rétablissement complet et spontané de la conscience dans les 60 minutes, pour autant que du diazépam n'ait pas été administré). En cas de convulsions fébriles "complexes" ou "atypiques", c.-à-d. des convulsions fébriles chez un enfant de moins de 5 mois ayant de la fièvre, des convulsions fébriles récidivant au cours d'un même épisode fébrile, des convulsions fébriles durant plus de 15 minutes, ou des crises convulsives fébriles focales, ou à plus forte raison en présence de symptômes tels que des pétéchies, il convient d'envisager une pathologie plus grave (une méningite par exemple) et de rediriger le patient; les enfants qui présentent des convulsions fébriles complexes ont un risque accru

d'épilepsie. Deux à cinq pour cent des enfants présentent au moins une fois des convulsions fébriles, et on estime qu'environ un tiers de ces enfants présenteront une récurrence lors d'un épisode fébrile ultérieur (ce risque est le plus élevé en cas d'antécédents familiaux de convulsions).

### Utilisation d'antipyrétiques

La conclusion d'un article à ce sujet paru dans les Folia de novembre 2001 était que l'administration d'antipyrétiques en cas de fièvre n'est pas très efficace pour prévenir les convulsions fébriles, mais que cela peut améliorer le confort de l'enfant: cette conclusion reste correcte. Une étude randomisée récente, contrôlée par placebo en double aveugle, fournit de nouvelles preuves qui confirment l'intérêt limité des antipyrétiques. Dans cette étude d'une durée de 2 ans, ayant inclus 231 enfants ayant déjà eu un premier épisode de convulsions fébriles, on a administré aussi vite que possible, à chaque épisode fébrile, du diclofénac par voie rectale (1,5 mg/kg) ou un placebo, suivi 8 heures plus tard, par l'administration orale d'ibuprofène (10 mg/kg) ou de paracétamol (15 mg/kg) ou encore d'un placebo, et ce jusqu'à quatre fois par jour tant que la fièvre était

supérieure à 38°C. Les résultats n'ont pas révélé de différence dans l'apparition des convulsions fébriles (environ 23%, indépendamment de ce qui a été administré). L'administration "open-label" de doses supplémentaires d'antipyrétiques n'a pas influencé davantage l'apparition de convulsions fébriles. Il ressort aussi de l'étude que la fièvre restait plus élevée lors d'un épisode associé à des convulsions fébriles que lors d'un épisode sans convulsions fébriles, et ce malgré l'administration d'antipyrétiques (39,7°C° par rapport à 38,9°C; différence de 0,7°C, intervalle de confiance à 95% de 0,9 à 0,6°C). Les antipyrétiques n'ont donc aucune influence sur la survenue ou sur l'évolution des convulsions fébriles.

### Utilisation d'antiépileptiques

- Un traitement médicamenteux n'est généralement pas nécessaire en cas de convulsions fébriles typiques: l'évolution est en effet spontanément favorable dans la plupart des cas (dans les 10 minutes chez 87% des enfants) et le traitement n'influence pas le pronostic. Lorsqu'un traitement est quand même administré, le diazépam par voie rectale (à l'aide d'une rectiole) constitue le premier choix. La dose est la suivante:

- chez les enfants de moins d'un an: 0,5 mg/kg
- chez les enfants âgés de 1 à 3 ans: 5 mg (0,2 à 0,5 mg/kg)
- chez les enfants âgés de plus de 3 ans: 10 mg (0,2 à 0,5 mg/kg).

Si les convulsions persistent, il convient de répéter la dose après 10 minutes, et une hospitalisation d'urgence s'impose.

- L'administration préventive de diazépam (par voie orale, 0,33 mg/kg toutes les 8 heures) en cas d'épisode fébrile chez un enfant ayant des antécédents de convulsions fébriles, n'est à envisager qu'en cas de récurrences fréquentes (par exemple après 3 épisodes de convulsions fébriles, ou plus rapidement en cas de développement neurologique anormal ou de convulsions fébriles complexes). On ne dispose pas de preuves rigoureuses d'efficacité, et cela comporte des effets indésirables (p.ex. ataxie, somnolence, irritabilité).

- Bien qu'un traitement préventif continu par l'acide valproïque ou le phénobarbital diminue le risque de récurrences de convulsions fébriles, un tel traitement n'est pas conseillé vu les effets indésirables graves de ces médicaments (p.ex. troubles cognitifs avec le phénobarbital, toxicité hémato-logique avec l'acide valproïque) et vu le caractère bénin des convulsions fébriles.

### Remarque complémentaire

Il est primordial de bien informer les parents et les soignants: il convient d'insister sur le caractère bénin des convulsions fébriles; en cas de crise, l'enfant doit être couché sur le ventre ou sur le côté, la tête fléchie, en maintenant les voies respiratoires dégagées.

### Note

Les références de cet article sont disponibles sur notre site Web ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)).

## PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTHYROIDIE CHEZ L'ADULTE

Cet article discute de la prise en charge de l'hypothyroïdie primaire chez l'adulte en dehors d'une grossesse. Un traitement par la lévothyroxine est toujours indiqué en cas d'hypothyroïdie manifeste (c.-à-d. avec une TSH haute et une T4 libre basse) mais seulement dans certains cas d'hypothyroïdie subclinique. La posologie est déterminée en fonction du poids et de l'âge du patient, mais il convient également de tenir compte de facteurs tels que la symptomatologie, le taux de la TSH et de la T4 libre, la cause de l'hypothyroïdie et les antécédents (notamment cardiaques) du patient.

Cet article discute de l'hypothyroïdie primaire chez l'adulte en dehors d'une grossesse. La survenue d'une hypothyroïdie pendant la grossesse est associée à un risque de complications pour l'enfant. L'hypothyroïdie chez l'enfant (congénitale ou acquise) peut avoir des conséquences néfastes sur la croissance, le développement pubertaire et les résultats scolaires. Dans ces situations, il est dès lors recommandé d'adresser rapidement le patient à un endocrinologue.

### Diagnostic

Les symptômes d'hypothyroïdie (entre autres fatigue, troubles de la mémoire et de la concentration, constipation, dépression, bradycardie, frilosité, prise de poids...) sont aspécifiques, de sorte qu'il est difficile de poser un diagnostic clinique d'hypothyroïdie. Le diagnostic d'hypothyroïdie doit être confirmé par une augmentation de la concentration sérique en hormone thyroïdienne (TSH; valeurs normales 0,45–4,5 mU/l) associée à une diminution de la concentration sérique en thyroxine libre (T4 libre; valeurs normales variables selon les laboratoires). Lorsque le taux de TSH se situe au-dessus des valeurs normales mais que celui de T4 libre est normal, on parle d'une hypothyroïdie subclinique. Il n'est pas clairement établi dans quelle mesure

une hypothyroïdie subclinique évoluera vers une hypothyroïdie manifeste. Le dosage de la concentration en triiodothyronine (T3) n'est pas utile pour le diagnostic de l'hypothyroïdie vu qu'il est souvent normal même en présence d'une hypothyroïdie sévère, et qu'un taux de T3 isolément bas n'est pas un signe d'hypothyroïdie.

Le dépistage des problèmes thyroïdiens reste un sujet controversé. D'après une revue systématique, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander en routine un dépistage des problèmes thyroïdiens dans la population adulte générale. Un dépistage annuel est toutefois recommandé chez les personnes qui ont un risque élevé d'hypothyroïdie (p. ex. en raison de certains médicaments, d'antécédents personnels ou familiaux).

### Etiologie

Les principales causes d'hypothyroïdie sont les suivantes.

- Thyroïdite autoimmune telle que la thyroïdite d'Hashimoto ou thyroïdite lymphocytaire chronique.
- Hypothyroïdie iatrogène après thyroïdectomie ou traitement par radio-iode.
- Certains médicaments (p. ex. amiodarone, lithium, interférons, médicaments antithyroïdiens).

- Hypothyroïdie congénitale (athyréose, thyroïde ectopique, hypoplasie thyroïdienne).
- Déficience profonde en iode.
- Hypothyroïdie consécutive à une atteinte hypothalamique ou pituitaire (hypothyroïdie secondaire).

Une forme d'hypothyroïdie (souvent passagère) peut survenir pendant la phase de rétablissement d'une thyroïdite subaiguë (thyroïdite de De Quervain), d'une thyroïdite du post-partum ou d'une thyroïdite silencieuse.

### Traitement

- Un traitement est indiqué en cas d'hypothyroïdie manifeste. Outre l'amélioration des symptômes, ce traitement peut aussi corriger les troubles lipidiques pouvant être associés à l'hypothyroïdie. Dans la plupart des cas, le traitement sera poursuivi pour une durée indéterminée à moins qu'il ne s'agisse d'une hypothyroïdie transitoire (p. ex. en cas de thyroïdite du post-partum) ou réversible (p. ex. d'origine médicamenteuse).

- Un traitement est également indiqué en cas d'hypothyroïdie subclinique lorsque le taux de TSH est supérieur à 10 mU/l (mais T4 libre normale).

- Dans les autres cas d'hypothyroïdie subclinique (c.-à-d. TSH entre 5 et 10 mU/l et T4 libre normale), la décision d'instaurer ou non un traitement reste un sujet controversé. Deux méta-analyses récentes d'études d'observation ont montré un lien entre l'hypothyroïdie subclinique et un risque accru de morbidité et mortalité cardio-vasculaires, mais dans une autre méta-analyse, aucun bénéfice d'un traitement de substitution n'a pu être constaté sur la mor-

bidité et la mortalité cardio-vasculaires. La décision d'instaurer ou non un traitement (souvent à vie) dépendra généralement de la présence de symptômes (voir plus haut).

- En présence de symptômes, un traitement peut être instauré pour une période d'essai de 3 à 6 mois. Si celui-ci s'avère bénéfique, il sera alors poursuivi pour une durée indéterminée.
- En l'absence de symptômes, il n'est pas nécessaire d'instaurer un traitement mais une surveillance de la TSH est recommandée (une fois par an en présence d'anticorps antithyroïdiens, dans les autres cas tous les trois ans).

- Lorsqu'un traitement est indiqué, la lévothyroxine est le premier choix. Le traitement est généralement débuté par une faible dose de 25 à 50 µg par jour. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans ou atteintes d'une affection cardiaque, on débutera le traitement par de plus faibles doses encore (12,5 à 25 µg p.j.). La dose est ensuite progressivement augmentée jusqu'à la dose d'entretien; celle-ci varie de 1,25 à 1,6 µg/kg/j., ce qui correspond à une dose journalière de 75 à 100 µg pour une femme de poids moyen (60 kg) et à une dose journalière de 100 à 125 µg pour un homme de poids moyen (75 kg).

En l'absence d'antécédents cardiaques, la lévothyroxine peut éventuellement être débutée immédiatement à la dose d'entretien [voir Folia de juillet 2006].

La lévothyroxine sera prise de préférence à jeun le matin, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner. En raison de sa longue durée de demi-vie (7 jours), il faudra attendre plusieurs semaines et parfois même plusieurs mois avant d'obtenir une amélioration clinique et biologique.

Un contrôle des taux de TSH et de T4 libre est recommandé dans un premier temps tous les 2 à 3 mois, puis une fois par an. Il faut s'efforcer de maintenir le taux de TSH dans des valeurs normales (0,4 -2,5 mU/l). Il est toutefois déconseillé d'augmenter davantage les doses de lévothyroxine jusqu'à atteindre des valeurs trop basses de TSH. Des données indiquent en effet que des taux bas de TSH (0,1 à 0,4 mU/l) chez des personnes de plus de 60 ans sont associés à un risque accru d'ostéoporose et de fibrillation auriculaire.

En cas de taux élevés persistants de TSH malgré l'adaptation de la dose de lévothyroxine, il convient d'exclure un problème

de mauvaise observance du traitement, une malabsorption ou une interaction (p. ex. avec du fer, du calcium, des antacides, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine).

En cas de mauvaise observance, la totalité de la dose hebdomadaire peut éventuellement être administrée, sous surveillance, en une seule prise par semaine, mais cette mesure doit rester exceptionnelle et est certainement contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection cardiaque.

### Référence utile

Vaidya B et Pearce SHS. Management of hypothyroidism in adults. *Brit Med J* 2008; 337: a801

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### TAMSULOSINE ET COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES APRES OPERATION DE LA CATARACTE

Dans les Folia de janvier 2007, nous avons attiré l'attention sur le risque de syndrome de l'iris hypotonique au cours d'une opération de la cataracte chez des patients traités par la tamsulosine, un  $\alpha$ -bloquant utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ce syndrome se caractérise par un iris flasque sans tonus et un myosis progressif, avec un risque accru de complications opératoires. Dans une étude cas-témoins (réalisée au cours de la période 2002-2007), on a évalué le risque de complications postopératoires (détachement de la rétine, luxation du cristallin, déchirure de la capsule et endophtalmie) chez des hommes opérés de la cataracte qui étaient traités pour hypertrophie bénigne de la prostate par la tamsulosine ou un autre  $\alpha$ -bloquant [*JAMA*

2009;301:1991-9, avec un éditorial 2044-5]. Les résultats montrent un risque accru de complications (odds ratio: 2,33; intervalle de confiance à 95 % de 1,22 à 4,43) chez les patients ayant reçu de la tamsulosine au cours des 2 semaines précédant l'opération de la cataracte. Aucun risque accru de complications n'a été observé chez les patients ayant été exposés antérieurement à la tamsulosine (arrêt du traitement entre 15 et 365 jours avant l'opération) ou traités (récemment ou dans le passé) par un autre  $\alpha$ -bloquant. Selon les investigateurs, il est important que le chirurgien soit informé de la prise éventuelle de tamsulosine par le patient, afin de pouvoir se préparer à une opération de la cataracte plus compliquée que d'habitude.

