

Insuffisance hépatique aigüe sur traitement antidépresseur par phénelzine

Véronique Delugeau, Julian Muguerza, Alain Cohen, Serge Goffinet

Hepatic insufficiency under antidepressant therapy with phenelzine

Depression is a major public health concern, with an increasing proportion of the population under antidepressants. Depending on depression severity, different drug regimens are proposed. Among them, monoamine oxidase inhibitors are indicated in the event of resistance to other treatments. We report a case of drug-induced subfulminant hepatitis occurring 2 months after the first use of phenelzine.

KEY WORDS

IMAO, antidépresseur, acute hepatic insufficiency

La dépression représente un problème de santé publique majeur, et une proportion croissante de la population consomme des antidépresseurs. En fonction de la gravité des troubles, différentes classes médicamenteuses sont proposées. Parmi celles-ci, les inhibiteurs de la monoamine oxydase constituent une indication en cas de résistance aux autres traitements. Nous rapportons un cas d'hépatite médicamenteuse subfulminante survenant deux mois après le début de la prise de phénelzine.

Que savons-nous à ce propos ?

De nombreux antidépresseurs peuvent être responsables d'une hépatite toxique mais cette complication reste heureusement rare. À ce jour, seuls trois cas d'insuffisance hépatique aigüe en rapport avec la phénelzine ont été décrits.

Que nous apporte cet article ?

Les atteintes hépatiques liées aux antidépresseurs sont de diagnostic difficile car les symptômes initiaux que sont la fatigue, l'asthénie, l'anorexie et les nausées peuvent être confondues avec une recrudescence dépressive et conduire erronément à une escalade thérapeutique. Il est prudent de suivre l'évolution des transaminases tous les mois durant les 6 premiers mois après l'instauration d'un traitement antidépresseur.

What is already known about the topic?

While many antidepressants may induce toxic hepatitis, this complication is a relatively rare occurrence. Only three cases of acute hepatic insufficiency related to the use of phenelzine have been reported.

What does this article tell us?

Liver damages associated with antidepressants are difficult to diagnose, because the initial symptoms of fatigue, asthenia, anorexia, and nausea can be mistaken for a depression upsurge, erroneously leading to therapeutic escalation. It is thus recommended to monitor transaminase levels every month for the first 6 months after initiating antidepressant therapy.

INTRODUCTION

La dépression résistante représente un problème de santé publique majeur avec ses multiples répercussions durables sur le fonctionnement social, professionnel et affectif du patient.

Elle se définit par l'absence d'amélioration thymique de deux médicaments de classes différentes à des doses appropriées **poursuivis pendant une période de 6 à 8 semaines** (1).

Dès lors, la résistance aux traitements devient véritablement une épine dans le pied du soignant qui doit recourir à d'autres thérapies.

La mise en route d'un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut constituer un traitement de deuxième ligne pour les dépressions réfractaires. Il comporte cependant des risques, le plus connu étant la crise hypertensive en cas de prise concomitante d'aliments riches en tyramine ou de sympathomimétiques. Cependant de rares cas d'hépatotoxicité sévère ont conduit au retrait de l'iproniazide dans de nombreux pays. En Belgique la phénelzine reste l'unique IMAO commercialisé et seuls **trois cas** d'hépatite aigüe ont été décrits à ce jour (2,3). Nous rapportons un quatrième cas chez une patiente ayant

présenté une hépatite subfulminante requérant une greffe hépatique deux mois après l'instauration d'un traitement par phénelzine.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 46 ans a été hospitalisée dans le service de psychiatrie en février 2015 pour un épisode dépressif sévère.

Ses antécédents médico-chirurgicaux sont sans particularité et son traitement comportait de la venlafaxine exel 2 x 150 mg par jour, lormetazepam 2mg au coucher, trazodone 100mg par jour et sporadiquement alprazolam 0,5mg.

La clinique tant somatique que psychiatrique ainsi que les potentiels évoqués, confirment l'importance du syndrome dépressif et une majoration du traitement à 375mg de venlafaxine a été décidée. La survenue d'effets secondaires invalidants (**nausées, vertiges, asthénie**) pour la patiente ainsi que l'absence de réponse thérapeutique nous amèneront à envisager une alternative médicamenteuse. En raison de l'absence de contre-indications (absence d'hypertension artérielle, pas de consommation de toxiques, drogues ou alcool, âge jeune et bon état général, biologie hépatique et rénale normales, absence d'idéation suicidaire), un traitement par IMAO est proposé à la patiente.

Après une fenêtre thérapeutique de deux semaines et l'instauration d'un régime pauvre en tyramine, la phénelzine (Nardelzine®) est commencée le 8 avril, à raison de 15mg trois fois par jour.

L'efficacité du traitement s'est rapidement manifestée par une disparition de la fatigue et de l'anxiété, l'amélioration de la concentration et la reprise d'activités sociales et familiales.

La patiente a quitté la clinique le 12 mai.

Mi-juin, soit deux mois après le début du traitement par IMAO, la patiente se plaint à nouveau d'asthénie avec quelques nausées sans vomissements et de vagues douleurs épigastriques. Une prise de sang réalisée le 19 juin montrera une cytolyse hépatique sévère (GOT =875 u/l, GPT = 1034 u/l, **LDH=423**, ph alc =155 u/l) et une hyperbilirubinémie totale à 8,5mg/dl prédominant dans sa forme conjuguée (7,7mg/dl), motivant son admission au service d'urgences proche de son domicile. L'anamnèse et l'hétéroanamnèse de son compagnon ne révèle pas d'exposition à d'autres substances hépatotoxiques et il n'y a pas d'argument en faveur d'une tentative de suicide.

La patiente présente un ictère conjonctivo-cutané mais ne montre pas de signe d'encéphalopathie. L'examen abdominal retrouve une sensibilité à l'épigastre et à l'hypocondre droit à la palpation. Il n'y a pas de signes d'hépatopathie chronique ni d'ascite. À noter l'absence de fièvre, d'éruption cutanée ou d'hyperéosinophilie pouvant évoquer une origine immuno-allergique.

Un nouveau contrôle biologique le 23 juin montre une aggravation de la cytolyse (GOT = 1621 u/l, GPT =1871 u/l) et de l'hyperbilirubinémie (totale : 18mg/dl, directe :

15mg/dl), et un temps de prothrombine diminué à 44%.

Les sérologies d'hépatite A, B, C, cytomégalovirus et virus Epstein-Barr sont négatives de même que les **anticorps antimuscles lisses**. Le facteur antinucléaire est au titre de 1/320 de type moucheté.

La radiographie de thorax est sans particularité.

L'échographie abdominale montre une discrète hépatomégalie, homogène à contours réguliers avec une vésicule biliaire alithiasique et collabée. Le cholédoque a un diamètre normal de 7 mm, les voies biliaires sont libres. Les vaisseaux hépatiques sont perméables. Il n'y a pas de dilatation des veines sus-hépatiques pouvant évoquer une éventuelle décompensation cardiaque droite ou un syndrome de Budd-Chiari. Il n'y a pas d'ascite.

Une hépatite toxique aiguë sévère de forme cytolitique est suspectée et la patiente est transférée en milieu universitaire.

À son entrée à l'unité de gastro-entérologie, son état clinique et biologique se dégrade avec apparition d'une encéphalopathie suivie d'un coma 14 jours après l'apparition de l'ictère. **La patiente répond aux critères du King's College et Clichy pour la transplantation en urgence** et bénéficiera d'une transplantation orthotopique de foie deux jours après sa mise sur liste.

Le foie explanté est atrophique, pesant 700g. Son analyse histologique montre une nécrose hépatique sévère et diffuse de 90% compatible avec une hépatite aigue d'origine toxique.

Les suites opératoires seront compliquées d'une cytolyse et d'un épisode de rejet du greffon et la patiente quittera l'hôpital après 1 mois.

Le lien entre l'hépatite subfulminante et la prise de phénelzine reste hautement probable mais non certain vu l'impossibilité de remplir tous les critères de l'échelle de Rucam (4). La Roussel Uclaf Causality Assessment Method prend en compte le délai de survenue de la cytolyse, l'évolution à l'arrêt du traitement, les facteurs de risque, les traitements administrés concomitamment, les causes non médicamenteuses et la réaction à la réadministration en cas de récupération spontanée, ce qui n'a bien évidemment pas pu être réalisé dans le cas présent !

DISCUSSION

Les dépressions réfractaires au traitement représentent une proportion non négligeable de patients. En effet d'après l'étude STAR*D (5) portant sur 2876 patients, une rémission des symptômes n'a pu être obtenue que chez 30% des patients suivis en ambulatoire pour dépression modérée à sévère.

Chez les patients résistants, une alternative thérapeutique est représentée par les inhibiteurs de la monoamine oxydase qui sont particulièrement indiqués dans les formes anxieuses des dépressions résistantes, les troubles

paniques, les états de stress post-traumatiques et la phobie sociale.

Les IMAO, irréversibles et non-spécifiques, agissent sur les trois neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline, dopamine) en inhibant la monoamine oxydase. Leur effet clinique repose principalement sur leur action dopaminergique.

De nombreux antidépresseurs peuvent être responsables d'une atteinte hépatique toxique mais cette complication reste heureusement rare (6). Il s'agit habituellement d'une réaction idiosyncrasique non dose-dépendante à caractère plus volontiers cytolytique que cholestatique. Celle-ci survient entre quelques jours et 6 mois après le début du traitement. Une élévation asymptomatique des transaminases est observée chez 0,5-1% des patients sous antidépresseurs de seconde génération tels les 'selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRI) et 'serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors' (SNRI) et 3% des patients sous IMAO, tricycliques ou tétracycliques.

Les antidépresseurs présentant le plus haut risque d'hépatotoxicité, pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante, sont l'iproniazide, nefazodone, phénelzine, imipramine, amitriptyline, duloxetine, bupropion, trazodone, tianeptine et l'agomélatine.

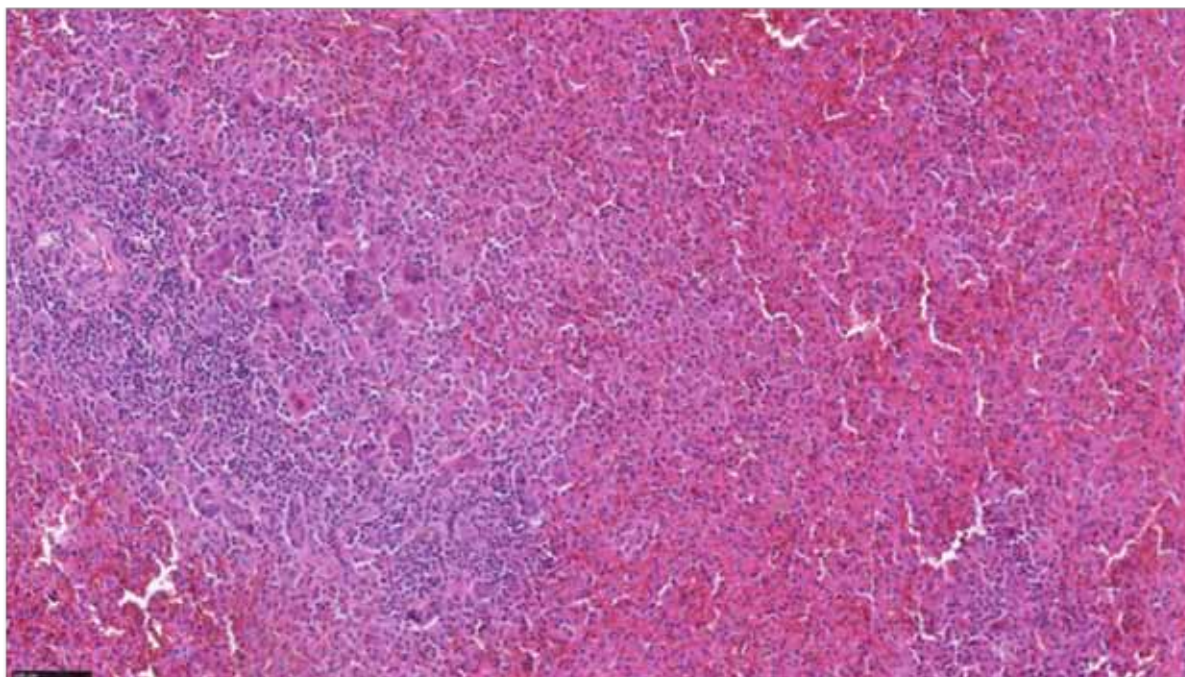
Une atteinte hépatique se manifestant par une élévation modérée des transaminases était observée chez 20% des patients sous iproniazide, un IMAO employé depuis les années 50. Un ictère se produisait chez 1% des patients et 20% des hépatites ictériques évoluaient vers une

insuffisance hépatocellulaire grave dont l'issue était presque toujours fatale, motivant le retrait de l'iproniazide à la fin des années 90. (7) La physiopathologie de l'atteinte hépatique semble reposer sur la liaison du métabolite réactif de l'iproniazide, l'isopropyl-hydrazine, avec la monoamine oxydase hépatique. Ce néoantigène conduit à la formation d'anticorps antimitochondries de type M6 capables de précipiter la MAO-B hépatique (8).

À ce jour, seuls **trois cas** d'insuffisance hépatique aigüe en rapport avec la phénelzine ont été décrits. Deux patients recevaient 45 et 120mg par jour de phénelzine en deux prises pendant 4 mois avant de nécessiter une transplantation hépatique pour hépatite aigüe (2). Un troisième patient prenant 45mg de phénelzine durant 2 mois, augmenté ensuite à 60mg a développé quelques jours plus tard une hépatite aigüe à prédominance cholestatique suivi endéans l'année d'une cirrhose (3).

Les atteintes hépatiques liées aux antidépresseurs sont de diagnostic difficile car leurs symptômes tels fatigue, asthénie, anorexie et nausée peuvent facilement donner le change pour des manifestations de dépression et conduire erronément à une escalade thérapeutique. Avant d'augmenter la dose de l'antidépresseur il convient d'exclure une hépatite médicamenteuse, avant que ne s'installe un ictère, souvent annonciateur d'une insuffisance hépatique sévère. Il nous semble par ailleurs prudent de suivre l'évolution des transaminases **tous les mois** durant les 6 premiers mois après l'instauration d'un traitement antidépresseur.

Figure 1 : Nécrose hémorragique massive et inflammation périportale du foie (document aimablement mis à notre disposition par Dr Komuta M.)



RÉFÉRENCES

1. Vieta E, Colom F Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011; 43:512-530.
2. Gomez-Gil E, Salmeron J, Mas A. Phenezine-induced fulminant hepatic failure. *Ann Int Med* 1996; 124:692-693.
3. Bonkovsky H, Blanchette P, Schned A. Severe liver injury due to phenelzine with unique hepatic deposition of extracellular material. *Am J Med* 1986; 80:689-692.
4. Bénichou C, Danan G, Flahaut AA. Causality assessment of adverse reaction to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993, 46, 1323-1330.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917.
6. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury : A review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171:404-415.
7. Maille F, Duvoux C, Cherqui D, Radier C, Zafrani E, Dhumeaux D. Auxiliary liver transplantation for subfulminant iproniazid-related hepatitis. Should iproniazid still be sold in France ? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:1083-1085.
8. Pons C, Dansette PM, Gregeois J, Homberg JC, Billett EE, Mansuy D. Human anti-mitochondria antibodies appearing in iproniazid-induced immunoallergic hepatitis recognize human liver monoamine oxidase B. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ;218 :118-124.

CORRESPONDANCE

Dr VÉRONIQUE DELUGEAU

Médecin Généraliste

EPSYLON asbl

Réseau de soins psychiatriques

Bruxelles

Tel +32(0)2 431 76 00/+32(0)2 431 77 00

v.delugeau@epsylon.be

www.epsylon.be

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté - LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) - FORME PHARMACÉUTIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice/risque par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (traumatisme, chirurgie, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible < 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : colospone, drosidazone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans le FANV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée à sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (< 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P gp (Colospone, drosidazone, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre de Lixiana le jour où il a oublié une dose ou le lendemain de la prise précédente. Si la prise est oubliée le même jour pour compenser une dose oubliée. Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais de Lixiana : De Lixiana à l'anticoagulant continu : Arrêter Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant continu le même jour pour compenser une dose oubliée. Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais de Lixiana à l'anticoagulant continu : Arrêter Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant continu le même jour pour compenser une dose oubliée. Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais de Lixiana à l'anticoagulant continu : Arrêter Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant continu le même jour pour compenser une dose oubliée.

NOUVEAU en anticoagulation LIXIANA®

Seul LIXIANA® combine :

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiciés par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TVP, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiciés (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Références :

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104.
2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415.
3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.

FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire; EP : embolie pulmonaire; TVP : thrombose veineuse profonde; TEV : Thrombo-Embolie Veineuse.



Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant < 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire.

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	31,91	5,10	8,58	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00

prix valables à partir du 1er octobre 2016

Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P gp suivants : colospone, drosidazone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'antidote, de quinine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Attente hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : lésion gastrique intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou orthopédique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. - **EFFETS INDESIRABLES :** La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez les 4 118 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et chez 2 252 patients présentant une TVP et EP (étude Hokusai-VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai-VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 252 patients (92,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg et à la dose réduite de 30 mg dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (56,3 %) dans l'étude Hokusai-VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes saignements par un comité d'évaluation étaient l'hémorragie des tissus mous sous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organs et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant une TVP (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) comparées pour les deux études sont les suivants : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urinaire, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracranienne (HIC), hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intracutane, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare : Réaction anaphylactique, Cédème allergique, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétroptérienne, hémorragie intracutane (sans syndrome de compression des loges), hématurie, hémorragie sous cutanée, hémorragie périorbitaire. (1) Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré de l'hémorragie et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.4). Les saignements menés sur la base des données disponibles. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/ de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostasie (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menés sur la base des données disponibles. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de étourdissements ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypotension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40 40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adresses.precisions@afmps.be ou par télécopie au 02 279 41 99. L'AFMP DE L'AUTONORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeltstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne – SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016