

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Novembre 2009  
Volume 36  
Numéro 11

---

Traitement de substitution dans la  
dépendance aux opiacés  
p. 91

---

Prévention thrombo-embolique  
dans la fibrillation auriculaire:  
les études ACTIVE  
p. 94

---

Informations récentes  
p. 96

---

Traitement du syndrome de  
l'intestin irritable  
p. 98

---

Pharmacovigilance:  
intoxication par la colchicine par  
interaction avec des inhibiteurs du  
CYP3A4 ou de la glycoprotéine P  
p. 99

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La plupart des soignants ne sont pas confrontés en routine au traitement de substitution dans le cadre de la dépendance aux opiacés. Une connaissance de base à ce sujet paraît toutefois utile dans le cas où cette situation se présenterait, même indirectement. C'est pourquoi ce numéro des Folia attire l'attention sur certains aspects de ce traitement.

Le nombre de patients atteints de fibrillation auriculaire augmente proportionnellement avec l'espérance de vie. Chez les patients avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K restent le premier choix. Chez certains patients, ce premier choix n'est cependant pas toujours possible en pratique. L'acide acétylsalicylique est alors utilisé comme second choix, avec l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux que cela comporte. L'ajout de clopidogrel à l'acide acétylsalicylique permet de diminuer légèrement ce risque, mais au prix d'une augmentation du risque d'hémorragies. Chez les personnes âgées qui ont déjà un risque accru d'hémorragies, l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est dès lors à déconseiller.

La prise en charge du syndrome de l'intestin irritable pose fréquemment des problèmes. Ce syndrome est assez souvent considéré comme une affection psychosomatique, pour laquelle la prise en charge selon un arbre décisionnel simple n'apporte pas toujours beaucoup de résultats, ce qui oblige à avoir recours à une stratégie d'essais et erreurs («trial and error»). Une revue des études randomisées contrôlées peut nous aider à choisir les remèdes ayant le plus de chance d'entraîner une amélioration. Pour ces traitements à l'essai, on utilisera de préférence des moyens plutôt inoffensifs, tels que ceux proposés dans ce numéro des Folia.

Concernant la pandémie du virus H1N1 et les mises à jour de nos informations au sujet des vaccins contre le virus H1N1 pandémique et de l'usage d'inhibiteurs de la neuraminidase, nous vous conseillons de consulter régulièrement la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web.

**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 (Universiteit 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. Bouffiuou (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens,  
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre  
Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit 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 Médica-  
ments 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.

## TRAITEMENT DE SUBSTITUTION DANS LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

Un traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opiacés par un usage contrôlé de méthadone (par voie orale) ou de buprénorphine (par voie sublinguale). L'objectif est de diminuer l'envie («craving») d'opiacés illégaux (l'héroïne p.ex.), et ainsi aussi d'enrayer la propagation d'infections par le VIH ou le virus de l'hépatite B ou C et de favoriser la réintégration sociale du toxicomane. En Belgique, le traitement de substitution dans la dépendance aux opiacés s'inscrit dans un cadre légal. Le traitement de substitution doit être supervisé par des personnes compétentes dans toute la problématique de la toxicomanie. Les médicaments doivent être pris quotidiennement sous supervision, à la pharmacie ou dans un centre d'accueil ou un centre spécialisé, surtout en début de traitement et jusqu'à ce que le patient soit stabilisé. Par la suite, le médecin peut décider de confier au patient une ou plusieurs doses quotidiennes à emporter. Il importe dans ces cas-là de continuer à suivre le patient, et de délivrer les médicaments dans un emballage sécurisé pour les enfants.

La presse a fait état il y a quelque temps du décès d'un enfant probablement à la suite d'une intoxication à la méthadone. La méthadone était destinée à l'un des cohabitants, comme traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance aux opiacés [voir aussi communiqué «Bon à savoir» sur notre site Web du 07/07/09]. Suite à cet incident, nous consacrons le présent article au traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance aux opiacés, et plus particulièrement à la problématique de la délivrance des médicaments de substitution. Cet article ne discute pas de la problématique du sevrage p. ex. à l'héroïne, dans lequel un traitement de substitution (méthadone, buprénorphine ou d'autres médicaments) est utilisé pour contrecarrer les manifestations de sevrage.

### Contexte

Le principe du traitement de substitution consiste à remplacer l'usage illégal d'opiacés (généralement l'usage intraveineux d'héroïne, un opiacé à courte durée d'ac-

tion) par l'usage contrôlé par une autre voie d'administration que la voie intraveineuse d'un opiacé à longue durée d'action. On utilise à cette fin la méthadone (un agoniste complet, à usage oral) ou la buprénorphine (un agoniste partiel, à usage sublingual). Un soutien psycho-social adéquat est bien entendu essentiel dans ce contexte.

En Belgique, deux médicaments sont autorisés, par consensus<sup>1</sup> depuis 1994 et par arrêté royal<sup>2</sup> depuis 2004, comme substituts dans la dépendance aux opiacés: la méthadone (voie orale, préparation magistrale p. ex. de capsules, de sirop: voir note plus loin) et la buprénorphine (voie sublinguale, Subutex® ou, en association à la naloxone, Suboxone®). En Belgique, on utilise surtout la méthadone.

L'objectif est d'atteindre un certain taux plasmatique de méthadone ou de buprén-

<sup>1</sup> Conférence de consensus du 8 octobre 1994 «Traitement de substitution à la méthadone»

<sup>2</sup> AR du 19/03/04 réglementant le traitement de substitution (MB du 30/04/04), modifié par l'AR du 06/10/06 (MB du 21/11/06)

norphine, qui soit le plus constant possible. Ceci permet d'éviter les symptômes de sevrage. Ainsi, une tolérance apparaît, même aux effets d'autres opiacés (« tolérance croisée »). Il en résulte que, en cas d'usage concomitant d'héroïne par exemple, l'effet euphorique diminue. On espère ainsi réduire l'envie (« craving ») de l'opiacé illégal. En réduisant l'usage intraveineux illégal d'opiacés, on espère également enrayer la propagation d'infections telles que le sida ou l'hépatite B ou C (problématique des aiguilles contaminées), et améliorer l'état de santé général et le fonctionnement social du toxicomane (baisse de la criminalité, réintégration sociale).

Le traitement de substitution est débuté à faibles doses, allant généralement de 10 à 30 mg de méthadone par jour ou de 2 à 8 mg de buprénorphine par jour. Afin de réduire au maximum le risque d'effets indésirables (sédation, dépression respiratoire) qui peuvent être fatals, il convient de tenir compte, au moment de déterminer la dose de départ, de facteurs tels que le degré de dépendance, la variabilité interindividuelle de réponse à ces médicaments, l'usage concomitant de sédatifs (p.ex. d'alcool, d'antidépresseurs ou de benzodiazépines) ou de médicaments susceptibles d'inhiber le métabolisme de la méthadone ou de la buprénorphine. Rappelons que c'est surtout le CYP3A4 qui intervient dans le métabolisme de la méthadone et de la buprénorphine (voir tableau dans le Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2009, p. 37). La dose est progressivement augmentée jusqu'à atteindre une dose d'entretien optimale, allant généralement de 60 à 100 mg de méthadone par jour ou de 12 à 24 mg de buprénorphine par jour. Un traitement de substitution devrait

être poursuivi pendant environ 6 mois au moins de façon à entraîner des adaptations durables du style de vie (relations, travail). En pratique, un traitement dure souvent plusieurs années, parfois même toute la vie.

### **Prescription, délivrance et administration**

Le traitement de substitution doit être supervisé par des personnes compétentes (médecins et autres) dans toute la problématique de la toxicomanie. La législation belge prévoit qu'un médecin qui prescrit simultanément à plus de 2 patients un traitement de substitution, doit répondre à certaines conditions spécifiques. Celles-ci prévoient entre autres d'être enregistré auprès d'un centre d'accueil agréé. La délivrance des médicaments de substitution doit être assurée par un pharmacien d'officine. Celui-ci délivre quotidiennement le médicament au patient qui le prend sous supervision à la pharmacie. Le pharmacien peut éventuellement aussi délivrer les médicaments à une personne mandatée pour une ou plusieurs personnes, à condition que celles-ci résident ou soient suivies dans un centre de traitement de la toxicomanie. La prise journalière des médicaments sous supervision, à la pharmacie ou dans un centre d'accueil ou un centre spécialisé, est essentielle au début du traitement et jusqu'à ce que le patient soit stabilisé. Par la suite, le médecin peut décider de confier au patient une ou plusieurs doses quotidiennes (dites « doses à emporter »). Une concertation régulière entre le médecin et le pharmacien est toujours importante afin de s'assurer de la bonne observance du traitement dont dépend la chance de stabilisation. Chez certains patients, l'usage de doses à emporter peut s'avérer avantageux en termes d'intégration et de responsabilisation.

Même dans cette situation, le suivi garde toute son importance afin d'éviter les abus (p.ex. injection des doses à emporter, re-vente) et les effets indésirables (p.ex. surdosage accidentel ou intentionnel chez le patient ou des personnes de son entourage). Les doses à emporter doivent toujours être délivrées dans des emballages sécurisés pour les enfants. La solution buvable ou le sirop doit être réparti en doses quotidiennes séparées, chacune dans un emballage sécurisé pour les enfants. Les modalités de délivrance (p.ex. délivrance quotidienne ou hebdomadaire, au patient ou à une personne mandataire), et la méthode d'administration (p.ex. administration à la pharmacie ou en dehors de la pharmacie) doivent dans tous les cas être mentionnées sur la prescription et dans le dossier médical du patient. Lorsque le pharmacien suspecte un problème, il doit en avvertir le médecin prescripteur.

### Note

La méthadone peut être prescrite en magistrale, p. ex. sous forme de capsules ou de sirop. Les formules mentionnées ci-dessous proviennent du «Formulaire Thérapeutique Magistral» qui paraîtra prochainement. De telles préparations standardisées sont à conseiller, mais il n'existe pas de consensus général à ce sujet.

**Sirop 1 mg/ml** (il est conseillé d'utiliser toujours la même concentration afin d'éviter les erreurs)

R/ Méthadone chlorhydrate 100 mg  
(cent milligrammes)  
Acide citrique anhydre 100 mg  
Arôme de banane 100 mg  
Glycérol 10 g  
Sirop simple 40 g  
Eau conservante q.s. ad 100 ml (= 112 g)

**Capsules** (la dose journalière totale doit être intégrée dans la capsule; la quantité de 40 mg est utilisée comme exemple)

R/ Méthadone chlorhydrate 40 mg  
(quarante milligrammes)  
Guar 50 mg  
Excipient diluant A (lactose monohydraté très fin 99,5 g + silice colloïdale anhydre 0,50 g) q.s. pour 1 capsule

### Quelques références

Lintzeris N, Clark N, Winstock A, Dunlop A, Muhleisen P, Gowing L et al. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence. © Commonwealth of Australia 2006 ([www.health.fgov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/content/buprenorphine-guide](http://www.health.fgov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/content/buprenorphine-guide))

Henry-Edwards S, Gowing L, White J, Ali R, Bell J, Brough R et al. Clinical guidelines and procedures for the use of methadone in the maintenance treatment of opioid dependence. © Commonwealth of Australia 2003 ([www.health.vic.gov.au/dpu/downloads/guidelines-methadone.pdf](http://www.health.vic.gov.au/dpu/downloads/guidelines-methadone.pdf))

Ford C, Barnard J, Bury J, Carnwath T, Gerada C, Joyce A et al. Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. ([www.rcgp.org.uk/PDF/drug\\_meth%20guidance.pdf](http://www.rcgp.org.uk/PDF/drug_meth%20guidance.pdf))

Ford C, Morton S, Lintzeris N, Bury J et Gerada C. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. ([www.rcgp.org.uk/PDF/drug\\_buprenorphine.pdf](http://www.rcgp.org.uk/PDF/drug_buprenorphine.pdf))

Apotheekrichtlijnen. Begeleiding van patiënten in substitutiebehandeling van opiaten. Raadgeving en begeleiding door de apotheker. ©Centrum Wetenschappelijke Ontwikkeling voor Apothekers (CWOA), 2008 (via [www.apb.be](http://www.apb.be), avec mot de passe).

O'Shea J, Law F, Melichar J. Opioid dependence. Clinical Evidence, juillet 2009, 343-4; avec mot de passe pour la version électronique.

## PREVENTION THROMBO-EMBOLIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE : LES ETUDES ACTIVE

Les études ACTIVE W et ACTIVE A confirment que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K restent le premier choix en prévention des accidents vasculaires cérébraux. Elles montrent également que lorsque les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est un peu plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul, mais avec un risque accru d'hémorragies.

La prévention thrombo-embolique dans la fibrillation auriculaire a déjà été discutée à plusieurs reprises dans les Folia. Des études et méta-analyses ont clairement montré que chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K étaient plus efficaces que les antiagrégants pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC), y compris chez les sujets âgés. En réalité, beaucoup de patients ne peuvent cependant pas être traités par des antagonistes de la vitamine K, p. ex. en raison d'une contre-indication, de problèmes d'observance, de co-morbidité, de polymédication et dans ces cas, l'acide acétylsalicylique est une alternative raisonnable [voir Folia de janvier 2008].

Les études ACTIVE – deux études randomisées contrôlées en double aveugle – ont été réalisées chez des patients atteints de fibrillation auriculaire présentant un risque thrombo-embolique élevé (c.-à-d. encore au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC en plus de la fibrillation auriculaire). Ces études ont examiné si l'association de clopidogrel (75 mg p.j.) et d'acide acétylsalicylique (75 à 100 mg p.j.) peut être une alternative efficace à l'administration soit d'un antagoniste de la vitamine K (en particulier la warfarine,

l'étude ACTIVE W), soit de l'acide acétylsalicylique seul (l'étude ACTIVE A) chez des patients chez lesquels les antagonistes de la vitamine K ne sont pas souhaitables (voir plus haut).

- L'étude ACTIVE W [Lancet 2006; 367: 1903-12] a montré que l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique était moins efficace que les antagonistes de la vitamine K (INR entre 2 et 3) pour réduire le risque d'accident ischémique majeur (5,9% par an avec l'association d'antiagrégants versus 3,9% par an avec la warfarine). Cent patients devaient être traités pendant un an par la warfarine à la place de l'association d'antiagrégants pour éviter un accident vasculaire cérébral supplémentaire (NNT = 100). En raison de cette différence significative d'efficacité, l'étude a été interrompue prématurément [voir Folia de mars 2007].

- L'étude ACTIVE A a été publiée récemment [New Engl J Med 2009;360:2066-78 avec un éditorial 2127-9]. Les résultats montrent avec l'association d'antiagrégants par rapport à l'acide acétylsalicylique seul: une faible diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (2,4% versus 3,3% par an), mais une augmentation de 0,7% du risque d'hémorragie majeure (2% versus 1,3% par an) et de 0,1% du risque d'hémorragie fatale (0,3% versus 0,2% par an).

Deux cents patients devaient être traités pendant un an par l'association d'antiagrégants à la place de l'acide acétylsalicylique seul pour éviter un accident vasculaire cérébral supplémentaire (NNT=200).

La conclusion que l'on peut tirer de ces études ACTIVE est que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire avec un risque thrombo-embolique élevé, les antagonistes de la vitamine K restent le premier choix. Lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est un peu plus

efficace que l'acide acétylsalicylique seul. Cette association n'est toutefois pas recommandée à ce jour dans les directives, et la prudence reste de rigueur vu le risque accru d'hémorragies, notamment chez les personnes âgées.

Nous rappelons qu'en ce qui concerne la prévention secondaire des AVC chez des patients **sans** fibrillation auriculaire, l'étude CHARISMA n'a montré aucune différence d'efficacité entre l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique et l'acide acétylsalicylique seul [voir Folia d'août 2006 et de février 2009].

## Informations récentes

- Chapitre 1.9.2. Le **dabigatran (Pradaxa®▼)** et le **rivaroxaban (Xarelto®▼)** sont deux nouveaux anticoagulants à usage oral (disponibles depuis octobre 2009). Ils sont tous les deux enregistrés pour la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de la hanche ou du genou).

- Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct de la thrombine (chapitre 1.9.2.2.). Il est administré sous forme d'une pro-drogue, le dabigatran étexilate, qui est rapidement transformée dans l'organisme en substance active, le dabigatran. La posologie mentionnée dans la notice est de 220 mg par jour en une prise pendant 28 à 35 jours après une intervention chirurgicale majeure de la hanche, et pendant 10 jours après une intervention chirurgicale majeure 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. Les études réalisées en prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie de la hanche (l'étude Re-Novate) et après chirurgie du genou (l'étude Re-Model) n'ont pas montré d'efficacité supérieure du dabigatran (150 ou 220 mg p.j.) par rapport à l'énoxaparine (40 mg p.j.) en ce qui concerne la mortalité globale, l'incidence des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes symptomatiques. Il n'y avait pas non plus de différence entre ces deux médicaments en ce qui concerne le risque d'hémorragie et de troubles hépatiques. Il faut cependant attirer l'attention sur le fait que 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 en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P tels que l'amiodarone, et les associations à d'autres antithrombotiques sont à éviter. Par ailleurs, la parenté structurelle

du dabigatran avec le ximélagatran, un autre anticoagulant oral inhibiteur de la thrombine qui a été retiré du marché en 2006 en raison de son hépatotoxicité [voir Folia de mars 2006], et l'absence de données à long terme incitent également à la prudence. Un remboursement est prévu par l'INAMI (catégorie b, chapitre IV) pour la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de la hanche ou du genou (situation au 22/10/09).

- Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct du facteur Xa (chapitre 1.9.2.3.). La posologie mentionnée dans la notice est de 10 mg par jour pendant 5 semaines après une intervention chirurgicale majeure de la hanche et pendant 2 semaines après une intervention chirurgicale majeure du genou. Quatre études randomisées en double aveugle ont comparé le rivaroxaban (10 mg p.j.) à l'énoxaparine (30 ou 40 mg p.j.) en prévention des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie de la hanche (les études Record I et II) et après chirurgie du genou (les études Record III et IV). Les résultats de ces quatre études montrent une diminution significative du critère d'évaluation primaire (une combinaison des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques et asymptomatiques, des embolies pulmonaires et de la mortalité globale) avec le rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine, mais cet effet bénéfique est surtout une conséquence d'une réduction des événements thrombo-emboliques veineux asymptomatiques (détectés par phlébographie). Il n'est pas démontré que le rivaroxaban soit supérieur à l'énoxaparine en termes de mortalité, de

survenue d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombo-embolie veineuse profonde symptomatique. Ces études n'ont pas montré de différence significative entre ces deux médicaments en ce qui concerne le risque d'hémorragie. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4 et se lie à la glycoprotéine P, ce qui comporte un risque élevé d'interactions médicamenteuses (voir tableau dans le Répertoire Commenté des Médicaments édition 2009, p 37). Un remboursement est prévu par l'INAMI (catégorie b, chapitre IV) en prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux, uniquement après prothèse totale du genou (situation au 22/10/09).

Bien que ces nouveaux anticoagulants présentent l'avantage d'un traitement oral sans surveillance biologique, il n'est pas prouvé qu'ils soient cliniquement plus efficaces ou plus sûrs qu'une héparine de faible poids moléculaire, et l'absence de données concernant leur innocuité à long terme et chez certains types de patients incite à la prudence. En pratique, la balance bénéfices-risques de l'héparine de faible poids moléculaire est mieux connue, et celle-ci reste le traitement de premier choix en prévention primaire des accidents thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique. Un article sera consacré à ces nouveaux anticoagulants dans un prochain numéro des Folia.

- Chapitre 5.5. La **méthylaltréxone (Relistor®▼)**, disponible depuis octobre 2009) est un antagoniste des récepteurs périphériques aux morphiniques, entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales. La méthylaltréxone est proposée en injection sous-cutanée dans le traitement de la consti-



pation due aux opiacés chez les patients en soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet de l'analgésique morphinique. La méthylalantrexone n'est pas indiquée en prévention de la constipation. La posologie mentionnée dans la notice est de 8 mg pour les patients pesant de 38 à 61 kg, et de 12 mg pour les patients pesant de 62 à 114 kg, à raison d'une injection tous les deux jours (ou à intervalles plus longs selon les besoins). La méthylalantrexone a une efficacité limitée et ses effets indésirables sont fréquents (douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges). Il n'existe pas d'études comparatives avec d'autres laxatifs. Tenant compte de son coût, ce n'est pas un médicament de premier choix. [En ce qui concerne le traitement de la constipation due aux opiacés, voir Folia de janvier 2003]. Un remboursement est prévu par l'INAMI (catégorie b, chapitre IV) pour le conditionnement de 7 flacons en cas de constipation induite par les opiacés ne répondant pas ou pas suffisamment à un traitement par des laxatifs à doses suffisantes chez des patients en situation de soins palliatifs.

- Chapitre 7.3.5. L'**ulipristal** (**Ellaone®**▼, disponible depuis octobre 2009) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone proposé pour la contraception d'urgence. Le traitement consiste à prendre un seul comprimé par voie orale le plus rapidement possible après un rapport sexuel non protégé (au plus tard dans les 5 jours). Des études comparatives avec le lévonorgestrel administré comme contraceptif d'urgence dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé ont montré que l'ulipristal est au moins aussi efficace que le lévonorgestrel. Les principaux effets indésirables de l'ulipristal consistent en des douleurs abdominales et des troubles de la menstruation. En raison de

son affinité pour les récepteurs aux corticostéroïdes, l'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes atteintes d'asthme sévère insuffisamment contrôlé par un corticostéroïde à usage oral. L'efficacité de l'ulipristal peut être réduite en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques du CYP3A4 (voir tableau dans le Répertoire Commenté des Médicaments édition 2009, p. 37) ou d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique. Après une contraception d'urgence par l'ulipristal, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception barrière jusqu'au début des menstruations suivantes. L'utilisation concomitante de lévonorgestrel et d'ulipristal comme contraception d'urgence doit être évitée. Enfin, il convient aussi de tenir compte de son coût beaucoup plus élevé par rapport aux spécialités à base de lévonorgestrel proposées dans la contraception d'urgence. Ellaone® est soumis à prescription médicale et est remboursé par l'INAMI en catégorie csj, c.-à-d. chez les femmes de moins de 21 ans.

- Chapitre 9.2.2.10. Le **tocilizumab** (**Roactemra®**▼, disponible depuis octobre 2009) est un nouvel immunosuppresseur à usage hospitalier. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6. Il est proposé, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas d'effet insuffisant ou d'intolérance aux autres inducteurs de rémission et aux inhibiteurs du TNF. Ses effets indésirables sont ceux des immunosuppresseurs en général; les effets indésirables à long terme ne sont pas connus. Le tocilizumab expose à des interactions avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP3A4, 1A2, 2C9 et 2C19 (voir tableau dans le Répertoire Commenté des Médicaments édition 2009, p. 37). [En ce qui concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, voir Folia de mars 2005].

## TRAITEMENT DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Des données récentes plaident en faveur de moyens simples et sûrs dans la prise en charge de l'intestin irritable, tels que des suppléments en fibres solubles, des antispasmodiques et l'huile de menthe poivrée.

Le traitement du syndrome du côlon irritable (qu'il est plus correct d'appeler syndrome de l'intestin irritable ou « irritable bowel syndrome (IBS) ») a déjà été discuté dans les Folia de janvier 2002 et de janvier 2006. Il y est mentionné qu'outre l'approche comportementale, la prise en charge de ce syndrome consiste essentiellement en un traitement symptomatique, le plus souvent cependant en l'absence d'études rigoureuses.

Le *British Medical Journal* [2008; 337:a2313] a publié récemment les résultats d'une revue des études randomisées contrôlées ayant comparé, chez des patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable, l'efficacité (1) de *suppléments en fibres* (surtout des fibres solubles telles que l'ispaghul ou psyllium), (2) d'*antispasmodiques* (surtout l'hyoscine et l'otilonium par voie orale) et (3) d'*huile de menthe poivrée* (sous forme de capsules par voie orale) par rapport au placebo ou à l'absence de traitement. Les résultats montrent que ces trois approches sont efficaces pour soulager les symptômes de l'intestin irritable et les douleurs abdominales, et qu'elles entraînent peu d'effets indésirables. Il a été calculé que le *number needed to treat* (NNT) c.-à-d. le nombre de patients qui devaient être traités pour éviter des symptômes persistants chez un patient supplémentaire par rapport au placebo était de 5 avec les antispasmodiques, de 6 avec les suppléments de fibres et de 2,5 avec l'huile de menthe poivrée. En ce qui concerne l'apport en fibres, les résultats d'une étude récente [*Brit Med J* 2009; 339:b3154] montrent un effet bénéfique sur les symptômes de l'intestin irritable avec les fibres solubles

(ispaghul ou psyllium), mais pas avec les fibres insolubles (son de blé), ces dernières pouvant même aggraver les symptômes de l'intestin irritable, surtout en début de traitement. Chez les patients qui présentent des symptômes persistants ou récidivants, l'administration d'*antidépresseurs tricycliques* (amitriptyline, nortriptyline, désipramine) peut être efficace mais leur utilisation est souvent limitée par le risque d'effets indésirables. En ce qui concerne le *tégasérod* (un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>) et l'*alosétrone* (un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) mentionnés dans les Folia de janvier 2006, il faut signaler que ces médicaments n'ont jamais été enregistrés en Europe. Aux Etats-Unis, l'autorisation de mise sur le marché du tégasérod a été suspendue en raison d'un risque accru d'accidents ischémiques cardio-vasculaires, et en ce qui concerne l'alosétrone, un avertissement a été émis dans la notice américaine au sujet d'un risque accru de complications gastro-intestinales graves (obstruction intestinale, mégacôlon toxique, colite ischémique).

### Note

L'huile de menthe poivrée (*Menthae piperitae aetheroleum*) figure dans la liste des matières premières autorisées [via [www.afmps.be](http://www.afmps.be), cliquer successivement sur «Usage humain», «Matières premières», «Liste des matières premières autorisées»] et peut être préparée en magistrale sous forme de capsules entériques à 0,2 ou 0,4 ml à prendre 3 fois par jour. Les capsules doivent être prises avant les repas et doivent être avalées entières sans être ouvertes, ni mâchées. Le traitement est généralement poursuivi pendant 1 à 2 semaines ou jusqu'à

disparition des symptômes (maximum 3 mois). Les effets indésirables consistent entre autres en des troubles gastro-intestinaux (pyrosis, nausées, vomissements), une irritation périnéale, de la dysurie. [Pour plus de détails, voir la monographie du *Committee*

on *Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) via [www.emea.europa.eu/humans/hmpc/hmpcmonographs.htm](http://www.emea.europa.eu/humans/hmpc/hmpcmonographs.htm)] L'huile de menthe poivrée n'est pas remboursée en Belgique dans cette indication.

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### INTOXICATION PAR LA COLCHICINE PAR INTERACTION AVEC DES INHIBITEURS DU CYP3A4 OU DE LA GLYCOPROTEINE P

La colchicine (Colchicine Opocalcium®) est utilisée dans la crise de goutte. Alors que ce médicament est disponible chez nous depuis longtemps, il vient seulement d'être enregistré comme « médicament » et commercialisé aux Etats-Unis. Lors de l'évaluation du dossier d'enregistrement, la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis a examiné les données disponibles en ce qui concerne les effets indésirables et les interactions de la colchicine.

Plusieurs cas d'intoxication par la colchicine (parfois d'évolution fatale) ont été rapportés suite à la prise concomitante de colchicine à dose thérapeutique et d'inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (P-gp): surtout des macrolides (entre autres la clarithromycine et l'érythromycine) et des antimycosiques (entre autres l'itraconazole et le kétoconazole), mais aussi la ciclosporine, des antagonistes du calcium (le diltiazem et le vérapamil), ainsi que le jus de pamplemousse (pour la liste des inhibiteurs du CYP3A4, voir Répertoire p. 37; en ce qui concerne la P-gp, voir Répertoire p. 8). Le risque d'interactions à l'origine d'effets indésirables graves est surtout élevé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique. Les symptômes d'une intoxication par la colchicine peuvent être: des troubles gastro-intestinaux (entre autres une diarrhée sévère), une myopathie (douleur ou faiblesse

musculaire, pouvant éventuellement aller jusqu'à une rhabdomyolyse), une neuropathie, une dépression médullaire, une atteinte rénale ou hépatique. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont aussi été rapportés chez des patients sous colchicine qui étaient traités simultanément par une statine ou par le fénofibrate (ce qui peut s'expliquer par un effet synergique) ou par la digoxine (la digoxine est, comme la colchicine, un substrat pour la P-gp, ce qui peut être une explication). Sur base de ces données, la FDA recommande, chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, d'éviter l'utilisation concomitante de colchicine et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (les inhibiteurs les plus puissants sont indiqués en gras dans le tableau du Répertoire p. 37) ou d'un inhibiteur de la P-gp; chez les patients ayant une fonction rénale et hépatique normale, il convient, selon la FDA, d'envisager de diminuer la dose de colchicine ou d'interrompre le traitement si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou par un inhibiteur de la P-gp s'avère indispensable [plus d'informations via [www.fda.gov/Drugs](http://www.fda.gov/Drugs) (mot-clé: colchicine; communiqué du 30/07/09)]. Vu les effets indésirables et les interactions de la colchicine, il est généralement préférable, d'opter en cas de crise de goutte pour un AINS ou la prednisolone (35 mg une fois par jour).

