

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Juillet 2010
Volume 37
Numéro 7

Choix d'un traitement
contraceptif

> **p. 55**

En bref: intestin irritable et
antidépresseurs

> **p. 59**

Données récentes concernant
les statines

> **p. 60**

Informations récentes juin 2010

> **p. 61**

Pharmacovigilance

– Statines et toxicité musculaire

> **p. 63**

– Grossesse et inhibiteurs de
l'enzyme de conversion de
l'angiotensine, sartans et
inhibiteurs de la rénine

> **p. 63**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La pilule contraceptive existe depuis 50 ans, mais de nouvelles variantes apparaissent toujours sur le marché. Il existe en outre toute une série de contraceptifs hormonaux qui ne sont pas administrés par voie orale. Enfin, il y a les contraceptifs non hormonaux. Ce numéro des Folia vous propose un aperçu des avantages et des inconvénients des différentes options, afin de permettre un choix rationnel.

Une part toujours croissante de la population des pays riches consomme régulièrement des statines. Les preuves de leurs effets positifs dans certains groupes cibles sont en effet nombreuses. Il convient cependant de ne pas perdre de vue leurs limites et leurs effets indésirables. En particulier dans le cas des groupes de patients chez lesquels le bénéfice escompté est limité en termes absolus, les effets indésirables peuvent rapidement annuler le bénéfice. Ce numéro des Folia aborde un certain nombre d'effets indésirables potentiels et de limites des statines.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
spécialités@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

REDACTEURS EN CHEF

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

BUREAU DE REDACTION

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.

CHOIX D'UN TRAITEMENT CONTRACEPTIF

Les contraceptifs estroprogestatifs et les dispositifs intra-utérins sont les moyens contraceptifs réversibles les plus efficaces. Lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée, en l'absence de contre-indication, une association estroprogestative monophasique à base d'une faible dose d'éthinylestradiol et d'un progestatif de 2^{ème} génération (lévonorgestrel, noréthistérone) est un premier choix chez la plupart des femmes. Lorsque les estroprogestatifs sont contre-indiqués, p. ex. en présence de facteurs de risque ou d'antécédents de thrombo-embolie veineuse, un progestatif seul à faibles doses par voie orale (minipilule) ou sous forme de dispositif intra-utérin est le meilleur choix lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée. La piqûre contraceptive et l'implant d'étonogestrel ne sont indiqués que pour une contraception prolongée, lorsque les autres méthodes contraceptives sont jugées inappropriées ou inacceptables.

Les condoms masculins et les condoms féminins sont les seuls moyens contraceptifs assurant également une protection des infections sexuellement transmissibles; leur efficacité contraceptive est inférieure à celle des contraceptifs hormonaux. La stérilisation tubaire et la vasectomie sont à réserver aux personnes souhaitant une stérilisation définitive.

Les méthodes de contraception sont nombreuses et différents facteurs sont à prendre en compte dans le choix du traitement contraceptif: l'efficacité, la facilité d'utilisation, la durée d'action, la réversibilité, les effets indésirables, les contre-indications, la prévention simultanée des maladies sexuellement transmissibles et le coût. Il est important de veiller à ce que le traitement contraceptif soit bien compris et bien accepté de façon à garantir une bonne observance et une efficacité optimale. Cet article discute des principaux avantages et inconvénients des différents moyens contraceptifs disponibles.

Contraceptifs hormonaux

Estroprogestatifs

Les estroprogestatifs font partie des moyens de contraception les plus efficaces. Ils peuvent être administrés par voie orale, vaginale ou transdermique. Avant de prescrire un contraceptif estroprogestatif, il

convient de s'assurer de l'absence de contre-indications (telles que affections thrombo-emboliques artérielles et veineuses, antécédents de carcinome mammaire ou d'autre tumeur estrogénodépendante, affections hépato-biliaires; voir 7.3.6. dans le Répertoire). La prudence s'impose également chez les fumeuses et les femmes avec d'autres facteurs de risque thrombo-embolique (p. ex. varices, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète) ainsi que chez les femmes avec une mastopathie bénigne. Les estroprogestatifs doivent être arrêtés (avec instauration d'une autre méthode contraceptive) 4 semaines avant toute intervention chirurgicale programmée comportant des risques thrombo-emboliques; lorsque cela n'a pas été possible, des mesures de prévention thrombo-embolique peuvent être indiquées.

Avec tous les estroprogestatifs, il existe un risque d'effets indésirables tels que des tensions mammaires, des nausées, des céphalées,

du spotting (pertes de sang irrégulières), une prise de poids, une modification de la libido, et un risque de thrombo-embolie veineuse. Ce risque de thrombo-embolie veineuse est en moyenne cinq fois plus élevé par rapport aux femmes ne prenant pas d'estroprogestatifs, et il est le plus marqué au cours des trois premiers mois d'utilisation. Les estroprogestatifs peuvent aussi entraîner une augmentation de la pression artérielle avec une faible augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, ainsi que des troubles métaboliques (entre autres hyperglycémie, hyperlipidémie). La faible augmentation du risque de cancer du sein et du col de l'utérus est contrebalancée par une diminution du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre. L'efficacité des estroprogestatifs peut être diminuée par interaction avec des inducteurs enzymatiques du CYP3A4 tels que certains antibiotiques, certains antiépileptiques, le millepertuis (voir Tableau If dans le Répertoire). L'efficacité des contraceptifs oraux peut aussi être diminuée en cas d'utilisation concomitante d'antibiotiques à large spectre ou d'orlistat, ainsi qu'en cas de vomissements ou de diarrhée persistants. Des données provenant d'études observationnelles suggèrent que les estroprogestatifs pourraient être moins efficaces chez les femmes avec une surcharge pondérale.

- Les *estroprogestatifs oraux* se distinguent entre eux principalement par la dose d'estrogènes, la nature du progestatif et leur schéma d'utilisation: monophasique avec des doses fixes ou multiphasique avec des doses variables au cours du cycle.

- Les associations estroprogestatives faiblement dosées en estrogènes (moins de 50 µg) sont à préférer en raison du risque moindre d'effets indésirables, notamment cardio-vasculaires, thrombo-emboliques veineux, mais aussi les céphalées, les nausées et les vomissements. Avec les associations très faiblement dosées en estrogènes (moins de 30 µg), le risque d'échec en cas d'oubli et de saignements irréguliers est toutefois plus grand. En-dessous de 50 µg d'éthinyles-tradiol, la dose ayant la balance bénéfices-risques la plus favorable n'est pas connue.
- Les progestatifs dits de 2^{ème} génération (lévonorgestrel, noréthistérone) sont à préférer aux progestatifs de 3^{ème} génération (désogestrel, gestodène, norgestimate), ces derniers étant associés à un risque deux fois plus élevé d'accidents thrombo-emboliques veineux et d'accidents vasculaires cérébraux. L'acétate de cyprotérone (un antiandrogène utilisé dans l'acné) et la drospirénone (un progestatif aux propriétés antiminéralocorticoïdes) ont un risque thrombo-embolique veineux comparable à celui du désogestrel et du gestodène. La drospirénone présente de plus un risque accru d'hyperkaliémie et d'interactions médicamenteuses en raison de son effet antiminéralocorticoïde.
- En présence d'effets indésirables, il peut être indiqué de passer à une autre association estroprogestative (p. ex. plus ou moins dosée en estrogènes, ou contenant un autre progestatif), selon que les effets indésirables soient attribués à l'estrogène ou au progestatif (voir « Effets indésirables » au point 7.3.6.1. dans le Répertoire).
- En théorie, les pilules multiphasiques avec des doses variables d'estrogènes et

de progestatif au cours du cycle entraîneraient un meilleur contrôle du cycle et moins de saignements irréguliers par rapport aux pilules monophasiques, mais aucun avantage significatif n'a été observé dans les études cliniques entre ces différentes associations. Une nouvelle association estroprogestative séquentielle à base d'estradiol, un estrogène naturel, et de diénogest (Qlaira®) est disponible depuis peu. L'avantage avancé pour cette nouvelle association estroprogestative consisterait en une légère amélioration du contrôle du cycle (moins de spotting), mais il n'est pas clairement prouvé qu'elle soit plus avantageuse que l'association monophasique à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, et on ne dispose pas de données à long terme, notamment en ce qui concerne le risque de thrombo-embolie veineuse. Il convient en outre de tenir compte de son coût beaucoup plus élevé que celui de l'association monophasique à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel [voir aussi Folia de janvier 2010].

L'association monophasique d'éthinylestradiol à faibles doses (environ 30 µg) et d'un progestatif de 2^{ème} génération (lévonorgestrel ou noréthistérone) reste donc l'estroprogestatif de premier choix. Il s'agit des spécialités Eleonor®, Lowette®, Microgynon®, Nora-30®, Ovysmen® Stediril-30® (situation au 1^{er} mai 2010). Pour les autres spécialités, voir 7.3.6.1. dans le Répertoire.

L'instauration immédiate de l'association estroprogestative, quel que soit le moment du cycle, n'entraîne pas plus d'effets indésirables que l'instauration classique au premier jour du cycle (premier jour

des menstruations). En cas d'instauration immédiate, une méthode contraceptive supplémentaire est toutefois nécessaire pendant les 7 premiers jours.

- Les *estroprogestatifs par voie vaginale sous forme d'un anneau* (Nuvaring®) ou *par voie transdermique* (Evra®) ont le même rapport bénéfices/risques que les estroprogestatifs oraux. Ils ne nécessitent pas de prise quotidienne, mais il n'est pas prouvé que cela améliore l'observance à long terme. Par rapport aux estroprogestatifs oraux, selon une Revue Cochrane, le système transdermique entraînerait plus de tensions mammaires, nausées et vomissements, et l'anneau vaginal entraînerait moins de nausées, acné, irritabilité et dépression, mais provoquerait plus de leucorrhée et d'irritation vaginale [texte corrigé le 19/07/11]. Par ailleurs, des données provenant d'études d'observation suggèrent que le risque de thrombo-embolie avec le système transdermique est plus élevé qu'avec les estroprogestatifs oraux [voir Folia de janvier 2007 et Folia mars 2008].

Progestatifs

Des méthodes contraceptives à base d'un progestatif seul sont également proposées: par voie orale à faibles doses (minipilule), sous forme de système intra-utérin, en injection intramusculaire ou sous-cutanée (piqûre contraceptive), ou sous forme d'implant.

- La *minipilule* (Cerazette®, Microlut®) est surtout indiquée en période d'allaitement et en cas de contre-indications des estroprogestatifs. Vu les faibles doses administrées, l'ovulation n'est pas systématique-

ment inhibée et le risque de grossesse est un peu plus élevé qu'avec les autres contraceptifs hormonaux. La minipilule doit être prise tous les jours sans interruption, à heure fixe. La rapidité de l'effet contraceptif et sa réversibilité sont comparables à celles des estroprogestatifs. Les effets indésirables de la minipilule consistent surtout en des saignements intermenstruels. La minipilule n'augmente pas le risque de thromboembolie veineuse.

- Le système intra-utérin à base de lévonorgestrel (Mirena®) entraîne une atrophie (réversible) de l'endomètre et une diminution des menstruations. Il est indiqué comme contraceptif, en particulier en cas de ménorragies ou de dysménorrhées; il peut être laissé en place pendant 5 ans. Le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel est au moins aussi efficace que les estroprogestatifs. Ses effets indésirables consistent surtout en des cycles irréguliers et du spotting, des complications locales (expulsion, perforation, infection) et l'apparition de kystes folliculaires. Un an après la mise en place du système intra-utérin, 20% des femmes sont en aménorrhée. Les effets indésirables systémiques du système intra-utérin à base de lévonorgestrel sont minimes, et il n'entraîne pas d'augmentation du risque de thromboembolie veineuse.

Bien que le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel ne semble pas associé à un risque accru de cancer du sein, son innocuité à long terme après un cancer du sein n'est pas connue. Lorsqu'une contraception réversible est souhaitée après un cancer du sein, il est préférable, dans l'attente de données complémentaires, d'opter pour un dispositif intra-utérin cuivré.

- L'injection intramusculaire ou sous-cutanée de médroxyprogestérone (piqûre contraceptive) (Depo-Provera®) assure un effet contraceptif de longue durée (3 mois). La durée d'action exacte est cependant difficile à prévoir et les effets indésirables sont fréquents et durables (prise de poids, aménorrhée, spotting); en diminuant les taux d'estrogènes, la médroxyprogestérone diminue la densité osseuse. L'injection de médroxyprogestérone est contre-indiquée en cas d'affection thrombo-embolique active ou d'atteinte hépatique grave. Rien ne prouve que l'administration sous-cutanée de médroxyprogestérone soit plus sûre ou plus efficace que l'administration par voie intramusculaire. De plus, l'injection sous-cutanée entraîne plus d'effets indésirables locaux au site d'injection et son coût est beaucoup plus élevé.

- L'implant d'étonogestrel (Implanon®), inséré dans le tissu sous-cutané, libère une très faible dose quotidienne d'étonogestrel pendant 3 ans et assure une contraception de longue durée. Son efficacité contraceptive est comparable à celle des estroprogestatifs pour autant qu'il ait été correctement mis en place [voir Folia de mai 2003]. Ses effets indésirables consistent surtout en des cycles irréguliers, du spotting, une aménorrhée (20% des utilisatrices); une prise de poids est fréquente. Son retrait est parfois difficile, surtout lorsqu'il n'a pas été bien placé. L'implant d'étonogestrel est contre-indiqué en cas d'affection thrombo-embolique active ou d'atteinte hépatique grave.

Moyens contraceptifs non hormonaux

Des moyens contraceptifs non hormonaux tels que le dispositif intra-utérin

cuivré, les condoms masculins et féminins, le diaphragme, la cape cervicale, les spermicides sont également disponibles. A l'exception du dispositif intra-utérin cuivré, ils sont moins efficaces que les contraceptifs hormonaux. Les dispositifs intra-utérins (cuivrés mais aussi à base de lévonorgestrel) sont contre-indiqués entre autres en cas d'infection ou d'inflammation des voies génitales, d'affections augmentant la sensibilité aux infections et d'anomalies de l'utérus. Lorsqu'on a recours à des méthodes contraceptives « barrières » (condom, diaphragme, cape cervicale),

l'utilisation concomitante d'un spermicide compatible avec le latex permet d'en augmenter l'efficacité. Les condoms masculins et les condoms féminins sont les seuls moyens contraceptifs assurant également une protection des infections sexuellement transmissibles.

La stérilisation tubaire chez la femme et la vasectomie chez l'homme sont à réserver aux personnes souhaitant une stérilisation définitive.

Note

Les références de cet article peuvent être consultées sur notre site Web (www.cbip.be).

En bref

- A propos du traitement du syndrome de l'intestin irritable, la conclusion des Folia de novembre 2009 était que des moyens simples tels que des suppléments de fibres solubles, des antispasmodiques et l'huile de menthe poivrée constituent le traitement de premier choix. En ce qui concerne la place des **antidépresseurs**, les résultats d'une méta-analyse récente apportent quelques arguments en faveur d'un effet antalgique modeste des antidépresseurs tricycliques (NNT = 4) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS; NNT = 3,5) **dans la prise en charge des symptômes de l'intestin irritable** [*Gut* 2009;58:367-78 avec un commentaire dans *Minerva* 2010; 9:22-3]. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence vu les limites de cette méta-analyse (entre autres faible méthodo-

logie des études et absence d'études réalisées en première ligne). En pratique, selon les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), les antidépresseurs tricycliques ne devraient être envisagés qu'en deuxième intention en cas d'échec du traitement symptomatique de premier choix et en tenant compte du risque d'effets indésirables, dont notamment la constipation. Lorsqu'un tel traitement est instauré, il est recommandé de débiter par de faibles doses (5 à 10 mg d'amitriptyline ou équivalent en une prise le soir) et de réévaluer le traitement après 4 semaines, puis tous les 6 à 12 mois. L'efficacité des ISRS est moins bien documentée et selon NICE, ces médicaments ne devraient être envisagés qu'en cas d'échec des antidépresseurs tricycliques. [*Clinical guideline 61*, via www.nice.org.uk]

DONNEES RECENTES CONCERNANT LES STATINES

Statines et risque de diabète

Les données concernant l'effet des statines sur le risque de diabète sont contradictoires. Une méta-analyse récente (13 études contrôlées par placebo portant sur l'atorvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine; nombre total de patients 91.140, durée de traitement de 4 ans en moyenne) apporte plus d'informations à ce sujet [*The Lancet* 2010;375:735-42, avec un éditorial 700-1]. Les résultats indiquent une augmentation de 9% du risque de diabète dans le groupe traité par les statines (odds-ratio 1,09; intervalle de confiance à 95% 1,02 à 1,17). Selon les investigateurs, l'usage de statines était plus fréquemment associé à un diabète dans les études ayant inclus des personnes plus âgées. Les investigateurs ont calculé que, sur 255 patients traités par une statine pendant 4 ans, un patient supplémentaire a développé un diabète par rapport à l'absence de traitement par une statine (*Number Needed to Harm* ou NNH = 255). Il ne s'agit donc ici que d'une faible augmentation du risque. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé (p. ex. en raison d'antécédents d'accidents cardio-vasculaires), ces résultats ne changent en rien l'indication des statines; chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire plutôt faible, ce risque diabéto-gène, aussi faible soit-il, peut toutefois interférer dans la décision d'instaurer un traitement par une statine.

Extension des indications de la rosuvastatine

Une extension des indications dans la notice de la rosuvastatine (Crestor®) a été récemment approuvée. Outre le traitement de l'hypercholestérolémie, la prévention d'accidents cardio-vasculaires majeurs chez des patients à risque élevé d'un premier accident cardio-vasculaire a également été ajoutée comme indication ("risque élevé" se définit comme un risque cardio-vasculaire sur 10 ans \geq 5 % calculé à l'aide des tableaux de risque de SCORE, ou \geq 20 % calculé à l'aide des tableaux de risque de Framingham). La nouvelle indication est donc en principe indépendante des taux sériques de cholestérol. La dose de rosuvastatine dans la prévention cardio-vasculaire est de 20 mg par jour. L'extension de cette indication est basée sur l'étude JUPITER [voir Folia de janvier 2009]. Les spécialités à base d'atorvastatine, de pravastatine et de simvastatine mentionnent déjà la prévention cardio-vasculaire comme indication.

Il est utile de rappeler que le bénéfice qu'on peut attendre d'un traitement par une statine est d'autant plus important que le risque de base est élevé. Lors de la décision d'instaurer un traitement par une statine, notamment chez les patients qui présentent un risque cardio-vasculaire plutôt faible, il faut également tenir compte de facteurs tels que l'innocuité à long terme (entre autres les incertitudes quant à des risques éventuels de maintien de très faibles taux de cholestérol) et le coût. [En ce qui concerne les statines, voir aussi Folia de septembre 2009]

▼ : médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) peuvent être consultés via www.afnps.be, cliquer à droite sur «Notices et Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)».

- **Prasugrel (Efient®▼)**; chapitre 1.9.1.2.)

Positionnement

Le prasugrel est un nouvel antiagrégant plaquettaire de la famille des thiéno-pyridines, tout comme le clopidogrel. D'après les données disponibles, la balance bénéfices-risques du prasugrel ne paraît pas plus favorable que celle du clopidogrel: la plus grande efficacité du prasugrel par rapport au clopidogrel au niveau du risque d'infarctus du myocarde non fatal et de thrombose de stent est contre-balançée par un risque accru d'hémorragie majeure.

Indication

Le prasugrel est enregistré dans la prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients avec un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans décalage du segment ST) traités par une angioplastie coronaire percutanée, en association à l'acide acétylsalicylique. Dans cette indication, le prasugrel est remboursé par l'INAMI (catégorie b selon le chapitre IV, c.-à-d. avec contrôle « a priori ») dans les situations suivantes :

- chez les patients nécessitant une angioplastie coronaire percutanée immédiate suite à un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment (STEMI);

- chez les patients ayant présenté une thrombose de stent malgré un traitement par le clopidogrel;

- chez les patients diabétiques.

Contre-indications

- Le prasugrel est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Effets indésirables

- Hémorragies, plus fréquentes qu'avec le clopidogrel.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie lors de l'association à d'autres médicaments anti-thrombotiques ou augmentant le risque d'hémorragie.

Précautions particulières

- Une diminution de la dose s'impose chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou pesant moins de 60 kg en raison du risque accru d'hémorragie.

- Le traitement doit être interrompu 7 jours avant une intervention chirurgicale.

Posologie

Le prasugrel est administré par voie orale à une dose de charge de 60 mg suivie d'une

dose d'entretien de 10 mg par jour (5 mg par jour chez les patients de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg).

Etudes

Une grande étude randomisée [Triton-Timi 38; *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15] a comparé le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivie de 10 mg p.j.) et le clopidogrel (dose de charge de 300 mg, suivie de 75 mg p.j.), en association avec l'acide acétylsalicylique (75-162 mg p.j.), chez 13.608 patients avec un syndrome coronarien aigu traités par une angioplastie coronaire percutanée. L'association prasugrel + acide acétylsalicylique a été significativement plus efficace au niveau du risque d'infarctus du myocarde non fatal (7,4% versus 9,7%) et de thrombose de stent (1,1% versus 2,4%); le bénéfice semblait plus grand chez les patients diabétiques et chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Aucune différence significative entre les deux associations n'a été démontrée en ce qui concerne la mortalité globale et le risque d'accident vasculaire cérébral non fatal. Par contre, le risque d'hémorragies majeures était plus élevé dans le groupe traité par le prasugrel (2,4% versus 1,8%).

- Le **certolizumab (Cimzia®▼**; chapitre 5.3.1.3.) est un nouvel inhibiteur du TNF enregistré dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en association au méthotrexate

ou en monothérapie, en cas de réponse inadéquate au traitement de fond (DMARD). Le certolizumab s'administre toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Les effets indésirables, contre-indications et précautions d'usage sont comparables à ceux des autres inhibiteurs du TNF. En l'absence d'études comparatives, il n'est pas clair si la balance bénéfices-risques du certolizumab diffère de celle des autres immunosuppresseurs.

- Le **dexkétoprofène (Enantyum®▼ et Ketesse®▼**; chapitre 5.2.2.) est l'énantiomère actif du kétoprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide propionique. Il est enregistré pour le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée telles que les douleurs musculo-squelettiques, la dysménorrhée et les douleurs dentaires. On ne dispose que de très peu de données en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité du dexkétoprofène, et il n'y a aucun argument que cet isomère soit plus efficace ou plus sûr que le mélange racémique du kétoprofène ou que d'autres AINS.

- Il faut signaler que la **forme injectable de vérapamil (Isoptine® amp. i.v.)** a été retirée du marché pour des raisons commerciales. Le vérapamil i.v. a encore toujours une place dans le traitement des arythmies supraventriculaires en milieu hospitalier.

STATINES ET TOXICITE MUSCULAIRE

La toxicité musculaire est un effet indésirable bien connu des statines. Sur base des résultats de l'étude SEARCH (simvastatine 80 mg p.j. versus simvastatine 20 mg p.j. chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde), la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis attire l'attention sur le risque accru de toxicité musculaire avec les doses élevées de simvastatine: l'incidence des myopathies était de 0,02% avec la dose de 20 mg (n=6.031); elle était de 0,9% avec la dose de 80 mg (n=6.033); 11 patients ont développé une rhabdomyolyse dans le groupe « 80 mg », alors qu'aucun cas n'a été signalé dans le groupe « 20 mg » [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm]. Aux Etats-Unis, l'instauration d'un traitement par une statine se fait beaucoup plus couramment que chez nous à une dose élevée, avec les risques qui y sont associés [en

ce qui concerne l'utilisation de statines à dose élevée, voir Folia de septembre 2009]. En effet, le risque de toxicité musculaire est dose-dépendant pour toutes les statines et, dans les conditions réelles d'utilisation, il convient aussi de tenir compte d'autres facteurs de risque de toxicité musculaire, tels que l'utilisation concomitante d'ézétimibe, de fibrates, d'acide nicotinique (récemment commercialisé en association avec le laropirant: Tredaptive®, voir Folia de juin 2010) ou de médicaments qui inhibent le métabolisme de la statine (pour l'atorvastatine et la simvastatine, il s'agit des inhibiteurs du CYP3A4, y compris le jus de pamplemousse; pour la fluvastatine, il s'agit des inhibiteurs du CYP2C9; il faut surtout être attentif aux puissants inhibiteurs du CYP) [pour les interactions, voir Tableau Ie et Tableau If dans le Répertoire Commenté des Médicaments].

GROSSESSE ET IECA, SARTANS ET INHIBITEURS DE LA RENINE

- Il est bien connu que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus) [voir Folia d'août 2006]. Ces malformations congénitales sont pour la plupart liées au mécanisme d'action du médicament et elles peuvent dès lors être considérées comme un effet de classe. Sur base des données de la littérature et de notifications de cas, il apparaît que des cas d'oligohydramnios, de malformations congénitales et

de mort in utero suite à une exposition à un IECA ou à un sartan pendant la grossesse continuent à être rapportés, et ce malgré l'information disponible à ce sujet. Lorsqu'une femme traitée par un IECA ou un sartan envisage une grossesse, il convient de modifier le traitement antihypertenseur: en ce qui concerne les alternatives pouvant être envisagées pendant la grossesse, voir Folia de janvier 2005. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée chez une femme traitée par un IECA ou un sartan, celui-ci doit être immédiatement arrêté. Cet avertissement vaut également pour l'**aliskirène**, vu qu'il agit aussi sur le système rénine-angiotensine.

