

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 étxilate, 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 méthylaltréxone 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 méthylaltréxone 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].