

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Avril 2016
Volume 43
Numéro 4

Médicaments dans l'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool.
Partie 2: la prévention des rechutes

> **p. 28**

Informations récentes mars 2016: diltiazem injectable, théophylline injectable, insuline glargine 300 U/ml, dulaglutide, cannabis, ponatinib

> **p. 31**

Traitement de substitution en cas d'interruption périopératoire des anticoagulants oraux

> **p. 33**

Acide acétylsalicylique à faible dose en prévention de la pré-éclampsie

> **p. 35**

Prise d'antidiabétiques pendant le ramadan

> **p. 36**

**À PARTIR DE 2017:
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**
> couverture interne

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro aborde la place des médicaments dans la prévention des rechutes après le sevrage d'une dépendance à l'alcool. Tout comme dans le cas du sevrage alcoolique, abordé dans le précédent numéro des Folia, l'effet des médicaments dans la prévention des rechutes est modeste. Chez ces patients, le soutien psychosocial est essentiel et doit, dans tous les cas, toujours compléter la prise en charge pharmacothérapeutique.

La décision d'instaurer une thérapie de substitution en cas d'arrêt périopératoire du traitement anticoagulant oral lors d'interventions chirurgicales présentant un risque hémorragique élevé, doit être prise après évaluation d'une part de l'ampleur du risque thromboembolique et d'autre part du risque hémorragique lié à l'intervention.

Dans le présent numéro, nous nous concentrons sur les situations présentant un risque thromboembolique relativement faible.

A partir de 2017, les Folia ne seront plus distribués sous format papier et seront uniquement disponibles sur notre site Web. Nous vous recommandons donc de créer dès maintenant un compte utilisateur sur www.cbip.be et d'y préciser si vous souhaitez recevoir la version électronique des Folia par mail. Vous retrouverez plus d'informations à ce sujet sur la page d'accueil du site Web.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
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:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)
administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements 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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Université
Gent), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

MÉDICAMENTS DANS L'ABUS D'ALCOOL ET LA DÉPENDANCE À L'ALCOOL

PARTIE 2: LA PRÉVENTION DES RECHUTES

Lorsque la décision est prise d'instaurer, chez un patient motivé, un traitement médicamenteux de soutien en prévention de rechutes, l'acamprosate, la naltrexone, ainsi que le nalméfène - qui a été moins étudié - sont des options possibles. Leur effet est cependant modeste, et ils doivent toujours être combinés à l'une ou l'autre forme d'intervention psychosociale. L'acamprosate et la naltrexone ont surtout été étudiés dans le cadre du maintien de l'abstinence; le nalméfène a été étudié pour diminuer la consommation d'alcool chez les personnes non abstinentes. Le choix peut être influencé par la facilité d'emploi, les effets indésirables, les interactions, les contre-indications et le coût. Le disulfirame n'a plus qu'une place très limitée, p.ex. chez des patients très motivés et bien suivis ayant pour objectif l'abstinence totale. Dans l'attente des résultats des études en cours, le baclofène est à déconseiller.

Cet article porte sur la prévention des rechutes. La partie 1, qui est parue dans les Folia de mars 2016, traite du sevrage alcoolique.

Introduction

Une prise en charge psychosociale constitue la pierre angulaire dans la prévention des rechutes, mais sort du cadre de cet article. Un traitement médicamenteux n'est utile qu'en association à une prise en charge psychosociale; la participation active à des groupes d'entraide semble également avoir un impact positif durable.

Chez les patients ayant une dépendance à l'alcool, on tente après la phase de sevrage d'arrêter la consommation d'alcool (abstinence) ou, si cela semble impossible, de contrôler dans la mesure du possible la consommation d'alcool. Ces 20 dernières années, on a en effet pris conscience du fait qu'un traitement après la phase de sevrage peut avoir un effet bénéfique, même si une abstinence complète ne peut être obtenue ou maintenue. C'est pourquoi d'autres critères d'évaluation que le maintien de l'abstinence ont été évalués dans les études cliniques ces dernières années, p. ex. le nombre de jours sans alcool et le nombre de jours de consommation excessive d'alcool.

En Belgique, l'aide à la prévention des rechutes chez des patients présentant une dépendance à l'alcool est mentionnée comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments suivants: acamprosate (Campral®), disulfirame (Antabuse®), nalméfène (Selincro®) et naltrexone (Naltrexone Accord®; la spécialité Nalorex® n'a pas cette indication). Par ailleurs, plusieurs médicaments sont utilisés *off-label*, par exemple certains antidépresseurs, antiépileptiques, ainsi que le baclofène qui, ces dernières années, a fait l'objet d'une attention particulière dans les médias, surtout en France.

Les données mentionnées ci-dessous concernant l'efficacité de ces médicaments reposent sur une revue systématique et une méta-analyse parue dans le *JAMA* en 2014 qui a fait l'objet d'une publication du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). Ces données proviennent d'études menées en pratique ambulatoire (dont seulement deux études en pratique générale). Dans la plupart des études, les patients ont été inclus après une phase de sevrage alcoolique, ou après une période imposée de 3 jours sans consommation d'alcool.

Acamprosate

L'acamprosate (un antagoniste entre autres de l'acide glutamique exciteur) a surtout été étudié dans le cadre du maintien de l'abstinence. Dans des études contrôlées par placebo, l'acamprosate (dans la plupart des études 2 g p.j. en 3 doses) a diminué le risque de "recommencer à boire". Le *Number Needed to Treat* (NNT) était de 12 (intervalle de confiance (IC) à 95% 8 à 26; sur base de 16 études de 12 à 52 semaines, n=4.847): ceci signifie que 12 patients devaient être traités pendant 12 à 52 semaines pour prévenir une rechute chez une personne supplémentaire par rapport au placebo. Aucun avantage statistiquement significatif n'a été constaté pour le critère d'évaluation « recommencer à boire de manière excessive » (c.-à-d. ≥ 4 boissons alcoolisées par jour pour les femmes; ≥ 5 pour les hommes).

Les principaux effets indésirables de l'acamprosate sont un rash, des démangeaisons et des troubles gastro-intestinaux. L'acamprosate est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère.

Naltrexone

La naltrexone, un antagoniste des opiacés, a surtout été étudié dans le cadre du maintien de l'abstinence. Dans des études contrôlées par placebo, la naltrexone (50 mg p.j. en 1 prise) a diminué le risque de « recommencer à boire »: le NNT était de 20 (IC à 95 % 11 à 500; sur base de 16 études de 12 à 24 semaines, n=2.347). La naltrexone a aussi diminué le risque de « recommencer à boire de manière excessive », avec un NNT de 12 (IC à 95 % 8 à 26; sur base de 19 études de 12 à 24 semaines, n=2.875).

Une méta-analyse des études comparatives directes entre l'acamprosate et la naltrexone (N=4, études de 12 à 16 semaines) n'a pas montré de différence d'efficacité.

Les principaux effets indésirables de la nal-

trexone consistent en des troubles gastro-intestinaux, des troubles du sommeil, de l'agitation, des douleurs articulaires, des céphalées et rarement des hallucinations. La naltrexone est contre-indiquée chez les patients sous opiacés en raison du risque de symptômes de sevrage sévères et de la perte de l'effet analgésique de l'opiacé, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère.

Disulfirame

En ce qui concerne le disulfirame (qui influence la métabolisation de l'alcool par inhibition de l'aldéhyde-déhydrogénase), des études contrôlées (N=4, durée de 12 à 52 semaines, dose de 250 mg p.j.) n'ont pas montré d'effet sur le critère d'évaluation « recommencer à boire » ou sur d'autres critères d'évaluation concernant la consommation d'alcool. Les résultats de la plus grande étude (605 patients, durée de 52 semaines) montrent toutefois un avantage sur la consommation d'alcool chez les patients qui suivent rigoureusement le traitement et qui sont surveillés de très près.

Les principaux effets indésirables du disulfirame consistent en un rash, des céphalées et une somnolence; des effets indésirables sévères telles une hépatotoxicité, des réactions psychotiques, et une neuropathie périphérique et optique peuvent survenir. En cas de prise d'alcool (même en très petites quantités) pendant le traitement par disulfirame, un flushing apparaît parfois endéans les 10 minutes au niveau du visage avec entre autres des céphalées pulsatiles, des palpitations, des nausées et vomissements; en cas de prise de grandes quantités d'alcool, un collapse cardiovasculaire pouvant être fatal, peut survenir. De telles réactions dues à l'alcool peuvent survenir jusqu'à 2 semaines après la dernière prise de disulfirame. Un traitement par le disulfirame ne peut être débuté qu'au plus tôt 24 heures après la dernière prise d'alcool.

Le disulfirame peut renforcer l'effet des antagonistes de la vitamine K. Il est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de coronaropathies, d'hypertension ou d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, et chez les patients souffrant de psychoses, de troubles sévères de la personnalité ou qui présentent un risque suicidaire.

Nalméfène

Le nalméfène est, comme la naltrexone, un antagoniste des opiacés. Il n'a pas été beaucoup étudié dans le cadre du maintien de l'abstinence mais plutôt dans le cadre d'une diminution de la prise d'alcool. Le nombre d'études avec le nalméfène est plus faible par rapport à l'acamprosate ou à la naltrexone. Dans plusieurs des études incluses dans la méta-analyse, le nalméfène n'était pas administré suivant un schéma posologique fixe, mais plutôt 'à la demande', c.-à-d. quelques heures avant que le patient ne pense à boire (maximum une prise par jour de nalméfène). L'emploi 'à la demande' est également recommandé dans le RCP. Dans la méta-analyse, le nalméfène n'a pas montré de diminution du « nombre de jours par mois de consommation d'alcool » par rapport au placebo mais bien du « nombre de jours par mois de consommation excessive d'alcool » (- 2 jours, IC à 95 %, -3,0 à -1,0; sur base de 2 études de 24 semaines, n=1.322), et du nombre de boissons alcoolisées par jour (- 1 verre, IC à 95% -1,8 à -0,3; sur base de 3 études de 12 à 52 semaines, n=778).

Les principaux effets indésirables du nalméfène consistent en une insomnie, des céphalées, des vertiges, des nausées et rarement des hallucinations et de la confusion. Le nalméfène, tout comme la naltrexone, est contre-indiqué chez les patients sous opiacés et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Baclofène

- Pour le baclofène, dont le RCP ne mentionne pas l'indication « prévention des rechutes », la méta-analyse du *JAMA* n'a pas apporté suffisamment de preuves pour pouvoir se prononcer quant à un effet sur le maintien de l'abstinence ou sur la consommation d'alcool. Le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le cadre du maintien de l'abstinence ou de la diminution de la consommation problématique d'alcool n'est donc pas encore clairement établi.

En France, une autorisation temporaire a été accordée en 2014 pour l'utilisation du baclofène dans la prévention des rechutes après échec d'autres médicaments¹. Cette mesure a été prise dans l'attente des résultats de deux études randomisées, contrôlées par placebo qui sont actuellement en cours en France. Les doses de baclofène dans ces études pouvaient être augmentées jusqu'à 180 mg p.j. dans une étude, et jusqu'à 300 mg p.j. dans l'autre; ces doses sont supérieures aux doses journalières utilisées dans les indications classiques du baclofène. Entretemps, les effets indésirables sont suivis de près en France. Lors de l'emploi du baclofène dans la prévention des rechutes, les principaux effets indésirables consistent en des effets neuropsychiques (p.ex. paresthésies, vertiges, sédation, abaissement du seuil convulsif, confusion, dépression, états maniaques) ainsi que des symptômes de sevrage en cas d'arrêt brusque du baclofène (avec surtout des hallucinations et de la confusion).

Divers

Pour le *topiramate* et, dans une moindre mesure, l'*acide valproïque*, il existe des preuves limitées d'un certain effet favorable sur la consommation d'alcool. Pour d'autres médicaments tels la quétiapine et certains ISRS, il n'est pas possible de se prononcer en raison du manque de preuves.

1 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>

Quelques commentaires

- Toutes les études sur les médicaments utilisés dans le cadre de la prévention des rechutes ont été menées chez des patients motivés qui bénéficieraient aussi d'une forme ou l'autre d'intervention psychosociale. L'efficacité d'un traitement médicamenteux seul n'est pas prouvée. Le type d'intervention psychosociale diffère toutefois dans les études, et il n'est pas possible de préconiser un type d'intervention en particulier comme premier choix.

- La plupart des études menées avec les différents médicaments présentent un risque de biais "modéré" (p.ex. en raison de notifications incomplètes de la procédure de randomisation ou de mise en insu, ou de l'observance thérapeutique). Les études incluaient surtout des personnes d'une quarantaine d'années présentant une consommation problématique d'alcool sévère ('dépendance à l'alcool' sur base de DSM-IV; *alcohol use disorders* "modérément sévères" à "sévères" selon DSM-5²); on ne sait pas dans quelle mesure les effets peuvent être extrapolés à des patients plus jeunes ou plus âgés ou à des patients avec une consommation d'alcool moins problématique.

2 <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.pdf>

- Un traitement médicamenteux dans le cadre d'une prévention des rechutes doit toujours être instauré par des médecins ayant une expérience dans le domaine de la problématique alcoolique, et un suivi régulier s'avère important. Les médicaments utilisés dans la prévention des rechutes n'ont fait l'objet que de très peu d'études dans la pratique générale. La détection et la prise en charge de la consommation problématique d'alcool en première ligne est cependant très importante, mais pas facile (voir aussi les sites Web de Domus Medica et de la SSMG).

- Les médicaments utilisés dans la prévention des rechutes chez des patients ayant une dépendance à l'alcool n'ont été étudiés qu'en ce qui concerne leur effet sur la consommation d'alcool (un critère d'évaluation intermédiaire). Il n'est pas possible de se prononcer quant à un effet sur des critères d'évaluation forts tels que 'morbidité' (p.ex. atteinte hépatique) et 'mortalité', ou sur la qualité de vie.

Note: les références sont disponibles sur notre site Web.

Informations récentes mars 2016

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- La spécialité Tildiem® (chapitre 1.6.3.) sous forme de solution injectable est retirée du marché ; il n'existe plus de spécialité à base de **diltiazem injectable**.

- La spécialité Euphyllin® (chapitre 4.1.7.) est retirée du marché ; il n'existe plus de spécialité à base de **théophylline injectable**. L'administration intraveineuse de théophylline n'est plus recommandée dans le traitement de l'asthme.

- **Toujeo®** (chapitre 5.1.1.4.) est une spécialité à base de **insuline glargine à une concen-**

tration de 300 U/ml pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2. L'insuline glargine 300 U/ml a une plus longue durée d'action (> 24h) par rapport à l'insuline glargine 100 U/ml (Lantus®). Elles ne sont pas interchangeables entre elles, et lors du passage d'une concentration à l'autre, une adaptation de la dose peut être nécessaire. L'état d'équilibre est atteint après 3 à 4 jours d'administration quotidienne. L'effet sur le taux d'HbA1c est comparable avec les deux concentrations.

- Le **dulaglutide** (**Trulicity**®▼; chapitre 5.1.6.) est, comme l'albiglutide, l'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide, un analogue du *glucagon-like peptide-1* ou GLP-1 (syn. incrétinomimétique). Tout comme l'albiglutide, le dulaglutide a une longue durée d'action et il est proposé en monothérapie (en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2. La posologie est de 0,75 à 1,5 mg en une injection sous-cutanée une fois par semaine; l'état d'équilibre après administrations hebdomadaires est atteint après 2 à 4 semaines. Les effets indésirables (surtout des troubles gastro-intestinaux), contre-indications et interactions sont ceux des autres analogues du GLP-1. Comme pour les autres analogues du GLP-1, l'impact du dulaglutide sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu, et il n'est pas prouvé que le dulaglutide apporte une plus-value par rapport aux autres incrétinomimétiques dans le traitement du diabète de type 2. On ne dispose pas d'étude comparative avec l'albiglutide ou avec l'exénatide à libération prolongée.¹

- La spécialité **Sativex**® (chapitre 10.8.) à base de deux **extraits de cannabis** (2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol + 2,5 mg de cannabidiol par pulvérisation buccale) est désormais disponible en Belgique. Cette spécialité pouvait déjà être importée de l'étranger depuis fin juin 2015 pour le traitement de la spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques en complément d'autres traitements antispastiques [voir Folia de septembre 2015]. Le traitement par Sativex® doit être instauré et suivi par un médecin spécialisé. Les principaux effets indésirables de ces cannabinoïdes consistent en de

la fatigue, des vertiges, de la somnolence, des troubles psychiques et des troubles gastro-intestinaux. Les cannabinoïdes sont métabolisés par le cytochrome P450, ce qui exposerait à un risque d'interactions, notamment avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le cannabis est contre-indiqué en cas d'antécédents de troubles psychiatriques (troubles psychotiques, troubles de la personnalité) et chez les femmes qui allaitent. La prudence s'impose également en cas de troubles cardio-vasculaires graves, chez la femme enceinte ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances. L'arrêt du traitement expose à des symptômes de sevrage. Dans des études de courte durée, les cannabinoïdes ont entraîné une amélioration statistiquement significative de la spasticité par rapport au placebo, mais la supériorité par rapport au placebo est limitée et ne concerne qu'une minorité de patients. Les effets à long terme ne sont pas connus.² Sativex® est remboursé sous certaines conditions (e.a. prescription par un neurologue ou neuropsychiatre, délivrance dans une pharmacie hospitalière) en catégorie b selon le chapitre IV.

- Le **ponatinib** (**Iclusig**®▼, chapitre 13.7.) est un inhibiteur de protéines kinases qui a pour indication le traitement de la leucémie myéloïde chronique et de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Le ponatinib expose à de nombreux effets indésirables parfois graves tels que troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles cardio-vasculaires, pneumonie, pancréatite, douleurs musculo-squelettiques ; des troubles thromboemboliques artériels et veineux parfois mortels sont également décrits. Il s'agit d'un médicament orphelin.³

1 *Pharma Selecta* 2015 ; 31 :24-8

2 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 :246-250 ; *Australian Prescriber* 2015 ; 38 :212-5 ;

3 *La Revue Prescrire* 2015 ; 35 :176-81 ; *Australian Prescriber* 2015 ; 38 :2212 ; *Pharma Selecta* 2014 ; 30 :12-5

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION EN CAS D'INTERRUPTION PÉRIOPÉRATOIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX

Lors d'une intervention chirurgicale avec un risque élevé d'hémorragie, il convient d'arrêter les anticoagulants oraux. Chez les patients avec un risque thromboembolique élevé, les antagonistes de la vitamine K sont remplacés temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Chez les patients avec un faible risque thromboembolique, la substitution temporaire d'un anticoagulant oral par une HBPM ne semble pas apporter de plus-value et peut même être associée à un risque accru d'hémorragie.

Lors d'une intervention chirurgicale chez un patient traité par des antithrombotiques, on est confronté à l'équilibre précaire entre le risque thromboembolique d'une part, et le risque de saignements d'autre part. La question se pose dès lors de savoir si le traitement antithrombotique doit être poursuivi ou non en période périopératoire, et en cas d'interruption, si un traitement de substitution doit être instauré. La prise en charge du traitement antithrombotique en période périopératoire a déjà été discutée dans les Folia de juin 2011, décembre 2011 et février 2012. A l'occasion de publications récentes^{1,2,3}, nous revenons sur la question d'instaurer ou non une thérapie de substitution par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) lors de l'interruption périopératoire des anticoagulants oraux.

Dans ce texte, on considère que le *risque thromboembolique* est *élevé* dans les situations suivantes: prothèse valvulaire mécanique mitrale, tricuspide ou pulmonaire; prothèse valvulaire aortique mécanique + fibrillation auriculaire (FA); valvulopathie mitrale + FA; antécédents d'embolie cardiaque ou systémique; thromboembolie veineuse profonde récente (< 3 mois); pontage périphérique avec antécédents de thrombose.

Les *facteurs de risque d'hémorragie* sont les suivants:

hypertension > 160mmHg, troubles de la fonction rénale ou hépatique, antécédents d'AVC, antécédents d'hémorragie ou prédisposition aux saignements, INR instable, âge > 65 ans, usage d'antiagrégants, d'AINS ou d'alcool.

Les *interventions avec un faible risque d'hémorragie* sont les extractions de maximum deux dents, la chirurgie de la cataracte et les interventions dermatologiques.

Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Intervention avec un faible risque d'hémorragie

On considère que les AVK peuvent en principe être poursuivis.

Intervention avec un risque élevé d'hémorragie

Il est nécessaire dans ce cas d'interrompre temporairement les AVK.

- Chez les patients avec un risque thromboembolique élevé, il convient de remplacer temporairement les AVK par une HBPM.
- Chez les patients avec un faible risque thromboembolique, il convient d'arrêter temporairement les AVK, mais la question de savoir si un traitement de substitution doit être instauré n'est pas clairement résolue. On ne dispose en effet que de peu de preuves solides étayant les recomman-

1 *BMJ* 2015 ;351 :h2391 (doi :10.1136/bmj.h2391)

2 *NEJM*; 373: 823-33 2015 (doi :10.1056/NEJMoa1501035)

3 *JAMA Intern. Med.* 2015; 175:1163-8 (doi:10.1001/jamainternmed.2015.1843)

dations à ce sujet. Les études non randomisées suggèrent que la substitution n'est pas nécessaire.

- Une étude randomisée contrôlée (BRIDGE²) a comparé l'effet d'un traitement de substitution par une HBPM par rapport à l'absence de traitement de substitution en période périopératoire. L'étude a été réalisée chez 1.884 patients atteints de fibrillation auriculaire (avec au moins un des facteurs de risque CHADS₂ suivants: insuffisance cardiaque gauche, hypertension, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT). Les patients avec un risque thromboembolique élevé (p. ex. ceux porteurs d'une prothèse valvulaire ou avec des antécédents récents d'accident thromboembolique) étaient exclus de l'étude. Les résultats montrent qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'incidence des accidents thromboemboliques entre le groupe ayant reçu une HBPM et le groupe n'ayant pas reçu de substitution (0,3% versus 0,4%), mais le risque d'hémorragies majeures était plus élevé dans le groupe ayant reçu un traitement de substitution (3,2% versus 1,3%).
- Les résultats de l'étude BRIDGE correspondent à ceux des études non randomisées réalisées jusqu'à présent. Récemment, une nouvelle étude de cohorte³ renforce ces conclusions. L'étude a été réalisée auprès de 1.178 patients traités par la warfarine en raison d'une thromboembolie veineuse. La plupart des patients présentaient un faible risque de récurrence. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative en ce qui concerne le risque de récurrence de thromboembolie entre le groupe ayant

reçu un traitement de substitution et le groupe n'ayant pas reçu de substitution (0 versus 0,2%), mais le risque d'hémorragie était plus élevé chez les patients ayant reçu un traitement de substitution (2,7% versus 0,2%).

Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Avec les NACO, la question de la substitution temporaire par une HBPM est moins pertinente vu la courte durée de demi-vie des NACO. Celle-ci permet de limiter la durée de l'interruption et de retrouver rapidement l'effet anticoagulant lors de la reprise du traitement. Les observations faites dans certaines études d'efficacité des NACO dans la fibrillation auriculaire correspondent à cette hypothèse. Des études contrôlées conçues pour évaluer ce problème font toutefois défaut. En cas d'hémorragie postopératoire, des antidotes spécifiques sont en cours de développement mais ne sont pas encore disponibles en Belgique (situation au 29/03/16).

Conclusion

Les résultats des études réalisées avec les AVK, et le profil pharmacocinétique des NACO semblent indiquer que, chez les patients qui présentent un faible risque thromboembolique, la substitution temporaire d'un anticoagulant oral par une HBPM en période périopératoire ne semble pas apporter de plus-value et peut même être associée à un risque accru d'hémorragie. Bien que toutes les questions ne soient pas encore définitivement résolues, les données actuelles ne plaident pas en faveur d'un traitement de substitution systématique en cas d'interruption périopératoire des anticoagulants oraux. Il convient en tout cas d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient en particulier.

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE À FAIBLE DOSE EN PRÉVENTION DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

Chez les femmes enceintes avec un risque élevé de pré-éclampsie, l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (60 à 100 mg par jour) à partir de la fin du premier trimestre de la grossesse diminue de manière modeste le risque de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérine et d'accouchement prématuré mais pas la mortalité périnatale. Il est toutefois difficile dans la pratique d'identifier les femmes qui présentent un risque élevé de pré-éclampsie.

La pré-éclampsie se caractérise par l'apparition d'une hypertension artérielle ($> 140/90$ mmHg) et d'une protéinurie ($> 0,3\text{g}/24\text{h}$) au-delà de 20 semaines de grossesse chez une femme auparavant normotensive. La pré-éclampsie représente une cause importante de morbidité et de mortalité périnatale, d'où l'intérêt pour sa prévention. L'étiologie de la pré-éclampsie n'est pas bien connue, et les études sur l'effet préventif de l'acide acétylsalicylique sur le risque de pré-éclampsie ont donné des résultats parfois contradictoires. La *Preventive Services Task Force* aux Etats-Unis (USPSTF) a réévalué récemment les données disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de l'acide acétylsalicylique en prévention de la pré-éclampsie chez les femmes avec un risque élevé de pré-éclampsie. Dans la méta-analyse, le risque élevé de pré-éclampsie était défini par la présence d'au moins un des facteurs de risque suivants: antécédent de pré-éclampsie, hypertension chronique, diabète, affection rénale, maladie auto-immune, grossesse multiple.¹

Il ressort de cette méta-analyse d'études randomisées que l'administration d'une dose d'acide acétylsalicylique de 60 à 100 mg/jour au-delà de 12 semaines de grossesse chez des femmes à risque élevé, entraîne une diminution statistiquement significative du taux de pré-éclampsie (Risque Relatif ou RR 0,76; intervalle de confiance ou IC à 95% 0,62 à 0,95), de retard de croissance intra-utérine (RR 0,80; IC à 95% 0,65 à 0,99) et d'accouchement préma-

turé (RR 0,86; IC à 95% 0,76 à 0,98), mais pas de la mortalité périnatale. Le bénéfice en chiffres absolus est toutefois modeste: le *Number Needed to Treat* (NNT) était de 42 pour éviter 1 cas supplémentaire de pré-éclampsie, de 71 pour éviter 1 cas supplémentaire de retard de croissance intra-utérin, et de 65 pour éviter 1 cas supplémentaire d'accouchement prématuré. Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas montré, lors de l'utilisation d'une faible dose d'acide acétylsalicylique, de risque accru de complications telles que décollement placentaire, hémorragie du postpartum ou hémorragie chez le nouveau-né.

Les résultats de cette méta-analyse rejoignent les recommandations entre autres de l'Organisation Mondiale de la Santé, du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) et de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*.

– **Chez les femmes avec un risque élevé de pré-éclampsie** (c.-à-d. avec antécédent de pré-éclampsie, hypertension chronique, diabète, affection rénale, maladie auto-immune ou en cas de grossesse multiple), il est recommandé d'administrer une faible dose d'acide acétylsalicylique (60 à 100 mg par jour) à partir de la fin du premier trimestre de la grossesse.

– **Chez les femmes avec un risque modéré de pré-éclampsie** (c.-à-d. avec plusieurs facteurs de risque moins graves tels que première grossesse, âge ≥ 40 ans, intervalle entre les grossesses > 10 ans, BMI ≥ 35 , antécédents

1 *Ann Intern Med.* 2014; 161: 819-26 (doi: 10.7326/M14-1884)

familiaux de pré-éclampsie), une même approche préventive est parfois proposée mais le bénéfice clinique est encore plus faible que chez les femmes avec un risque élevé.

- **Chez les femmes avec un faible risque de pré-éclampsie**, la prise d'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée.

Commentaire du CBIP

Les facteurs de risque de pré-éclampsie n'ont pas tous été bien évalués, et il reste difficile en pratique de définir quelles sont les patientes qui pourront tirer un bénéfice d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. En pratique, on se base principalement sur les antécédents de pré-éclampsie, mais il convient aussi de prendre en compte d'autres facteurs tels que hypertension

artérielle, grossesse multiple, maladie rénale.... Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, il est mentionné que l'acide acétylsalicylique est à déconseiller pendant la grossesse, entre autres en raison de la suspicion d'un effet tératogène pendant le premier trimestre de la grossesse et du risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né en cas de prise d'acide acétylsalicylique pendant le troisième trimestre de la grossesse. Avec les faibles doses d'acide acétylsalicylique telles que celles utilisées dans la prévention de la pré-éclampsie, il n'existe pas d'indices d'un risque accru d'hémorragie pendant l'accouchement. Par mesure de précaution, il est toutefois recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement.

PRISE D'ANTIDIABÉTIQUES PENDANT LE RAMADAN

Le 6 juin 2016 commence pour les musulmans le ramadan annuel, un mois de jeûne du lever au coucher du soleil. Dans des numéros précédents des Folia, nous avons abordé la problématique des médicaments qui doivent être pris plusieurs fois par jour [voir Folia de mai 2013]. Qu'en est-il du problème complexe en cas de diabète?¹ Il est en principe toujours conseillé aux patients diabétiques de ne pas jeûner.

- Le jeûne est à déconseiller chez les patients présentant un diabète de type 1, un diabète instable ou mal contrôlé et chez les femmes enceintes atteintes de diabète.

- Chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 qui sont traités par **insuline**, la dose doit être adaptée (insuline basale et préprandiale), un (auto)contrôle régulier de la glycémie doit être effectué et il convient de passer éventuellement à un autre type d'insuline, en concertation avec un endocrinologue.

- La **metformine** est généralement à privilégier comme traitement oral, et ceci vaut également chez les personnes qui jeûnent. Le risque d'hypoglycémie est minime. La prise trois fois par jour peut être remplacée par une prise de deux fois par jour.

- Il est préférable d'éviter les **sulfamidés hypoglycémifiants** et les **glinides** en raison du risque élevé d'hypoglycémie et, si on opte néanmoins pour leur utilisation, il est conseillé de diminuer temporairement la dose de moitié.

- Les **glitazones**, les **gliptines** et les **incrétinomimétiques** sont associés à un faible risque d'hypoglycémie et ne nécessitent pas d'adaptation de la dose.

- Les **gliflozines** ne sont pas recommandées, vu l'expérience encore plus limitée chez les personnes qui jeûnent et le risque de déshydratation et d'acidocétose [voir Folia de septembre 2015].

1 *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000108 (doi:10.1136/bmjdr-2015-000108) (via www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477152/pdf/bmjdr-2015-000108.pdf); www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001_diabetes-en-ramadan_brochure2015_inclDisclaimerV2.pdf; www.diabetesfederatie.nl/images/DIAB-1139439-0001_diabetes-en-ramadan_medicatiekaart2014.pdf; *Diabetic Medicine* (publication *early online* 25/2/16; doi:doi:10.1111/dme.13080)

