

Fibrillation auriculaire

# Pradax

Encore avantageux sur la warfarine ?

Par **Guy Sabourin**

**A**vant d'opérer des patients atteints de fibrillation auriculaire, il faut temporairement arrêter leur anticoagulothérapie. Ce laps de temps sans traitement augmente leur risque d'embolie. Or, une étude publiée dans *Circulation* en juillet 2012 montre que l'interruption de l'anticoagulothérapie est significativement moins longue lorsque le patient utilise Pradax (dabigatran etexilate) plutôt que la warfarine. L'utilisation de Pradax en cardiopathie n'est approuvée que pour la fibrillation auriculaire non valvulaire.

« Cette nouvelle peut effectivement être considérée comme un avantage pour certains patients qui sont à haut risque d'embolie, commente le cardiologue Roger Huot, responsable de la Clinique d'anticoagulants à l'Institut de Cardiologie de Montréal. On doit arrêter la warfarine de 5 à 6 jours avant l'opération et Pradax, seulement deux jours avant. » Cependant, tout dépend de la fonction rénale, précise le cardiologue. « On recommande deux jours si les reins fonctionnent normalement, mais le délai peut devenir presque aussi long qu'avec la warfarine si l'insuffisance rénale est importante. »

## Avantages

Pradax comporte d'autres avantages sur la warfarine. Il n'a pas d'interaction avec des aliments contenant de la vitamine K, il provoque moins de saignements intracrâniens, il a un effet anticoagulant rapide, car il agit en une à trois heures. Enfin, il ne nécessite pas de suivi du RIN (rapport international normalisé) en clinique d'anticoagulothérapie.

## Désavantages

Cependant, le nouveau venu en anticoagulothérapie est loin d'être parfait. Pradax coûte plus cher.

La Régie de l'assurance maladie du Québec ne le rembourse pour le moment qu'aux personnes qui ne peuvent se rendre aux cliniques d'anticoagulothérapie, s'il n'y en a aucune à proximité de leur domicile, ou si la warfarine n'arrive pas à assurer un bon niveau d'anticoagulation de façon constante.

« On découvre également dans les rapports postcommercialisation qu'il y a généralement plus de saignements que ce qu'avaient laissé entrevoir les études initiales. Les saignements sont finalement à peu près aussi fréquents qu'avec la warfarine », note le D<sup>r</sup> Huot.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié au début de 2012 un guide d'usage optimal sur Pradax à l'intention des professionnels de la santé. On y expose notamment plusieurs désavantages par rapport à la warfarine : plus de saignements gastro-intestinaux, un profil d'innocuité mal connu à long terme, demi-vie courte, ce qui a pour effet une diminution rapide de l'effet en cas d'oubli d'une dose, etc.

Certains médecins sont également réticents à prescrire un médicament qui n'a pas encore d'antidote connu.

Pradax doit être conservé dans son contenant d'origine, sinon il se détériore. Or, les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire utilisent souvent des dosettes. « On voit aussi de plus en plus de patients ayant migré vers Pradax revenir à la warfarine en raison de dyspepsie », observe Roger Huot. Le phénomène est réel, mais pas encore quantifié.

Enfin, dans son guide d'usage optimal, l'INESSS précise que le passage au médicament Pradax n'est pas indiqué pour certains patients, par exemple ceux dont le RIN sous warfarine se maintient dans l'écart thérapeutique plus de 67 %



**D<sup>r</sup> Roger Huot**  
Cardiologue

« On voit aussi de plus en plus de patients ayant migré vers Pradax revenir à la warfarine en raison de dyspepsie. »

du temps. Pour les personnes de 80 ans ou plus, la warfarine devrait être considérée comme le médicament de premier choix.

## Plan B

Rappelons aussi que pour prévenir le risque d'embolie pendant les interruptions d'anticoagulothérapie, les cardiologues ont un plan B. Ils administrent de l'héparine sous-cutanée pour maintenir l'effet anticoagulant jusqu'à l'avant-veille de l'opération et ils font la même chose durant les quatre à cinq jours après la chirurgie. Si bien que les patients sont seulement privés d'anticoagulothérapie le jour avant et le jour même de l'opération. ■

## Sources

Boehringer Ingelheim. « Les patients atteints de fibrillation auriculaire nécessitant une chirurgie bénéficient d'une interruption de traitement plus courte sous dabigatran etexilate (Pradax) comparativement à la warfarine », (communiqué), 27 juin 2012. [En ligne : [www.newswire.ca/fr/story/999939/les-patients-atteints-de-fibrillation-auriculaire-necessitant-une-chirurgie-beneficient-d-une-interruption-de-traitement-plus-courte-sous-dabigatran-e](http://www.newswire.ca/fr/story/999939/les-patients-atteints-de-fibrillation-auriculaire-necessitant-une-chirurgie-beneficient-d-une-interruption-de-traitement-plus-courte-sous-dabigatran-e)] (Page consultée le 23 août 2012.)

Entrevue téléphonique avec le cardiologue Roger Huot, le 16 août 2012.

Healey, J.S., J. Eikelboom, J. Douketis, L. Wallentin, J. Oldgren, S. Yang et al. « Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial », *Circulation*, vol. 126, n° 3, 17 juillet 2012, p. 343-348. [En ligne : <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/06/11/CIRCULATIONAHA.111.090464.abstract?cited-by=yes&legid=circulationaha:CIRCULATIONAHA.111.090464v1&related-urls=yes&legid=circulationaha:CIRCULATIONAHA.111.090464v1>] (Page consultée le 23 août 2012.)

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Outil d'usage optimal sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax<sup>MC</sup>) dans le traitement de la fibrillation auriculaire*. Québec, INESSS, janvier 2012. [En ligne : [www.inesss.qc.ca/index.php?id=65&user\\_inesssdoc\\_pil%5Buid%5D=1747&cHash=c3e111a6f5703def92b970ef3b082a1f](http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=65&user_inesssdoc_pil%5Buid%5D=1747&cHash=c3e111a6f5703def92b970ef3b082a1f)] (Page consultée le 23 août 2012.)

Santé-Canada. « Pradax (dabigatran etexilate) – Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant de certains types de maladie de cœur ayant des valvules cardiaques mécaniques », (communiqué), 21 mars 2012. [En ligne : [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/\\_2012/pradax\\_pc-cp-fra.php](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2012/pradax_pc-cp-fra.php)] (Page consultée le 23 août 2012.)

Un autre anticoagulant

# Xarelto

Quelques 350 000 personnes souffrent de FA au pays et ont un risque élevé d'AVC et de décès prématuré.

## D'autres avantages

Un anticoagulant nouvellement approuvé au Canada, le rivaroxaban (Xarelto®), comporterait plusieurs avantages comparativement au traitement classique à la warfarine (Coumadin®).

Premier avantage : les nombreuses prises de sang pour vérifier l'efficacité de la thérapie sur la coagulation ne sont plus nécessaires. « Une dose de Xarelto donne un effet anticoagulant semblable à celui qu'obtiennent les patients sous Coumadin qui sont suivis de façon exemplaire, » explique le cardiologue Jean Grégoire de l'Institut de Cardiologie de Montréal. « La preuve en a été faite sur 14 000 patients. »

Selon l'étude ROCKET AF publiée dans le *New England Journal of Medicine*, Xarelto s'est montré aussi efficace que la warfarine. Et le nouveau venu n'aurait pas d'effet secondaire ni d'interaction avec d'autres médicaments ou aliments.

« Coumadin procure une fausse sécurité, soutient le Dr Grégoire. On sait que cet anticoagulant engendre énormément de variabilité. Un dosage correct aujourd'hui peut ne pas l'avoir été il y a une semaine et ne le sera peut-être plus la semaine prochaine. Tandis que Xarelto donne un taux d'anticoagulants plus stable, et ce, même d'un patient à l'autre. »

Xarelto est approuvé au Canada pour prévenir l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'embolie systémique chez les personnes qui souffrent de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire (un rythme irrégulier du cœur dont l'origine n'est pas la maladie d'une valve du cœur), de phlébite ou d'embolie pulmonaire ainsi que pour prévenir la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une opération orthopédique du genou ou de la hanche.

Quelques 350 000 personnes souffrent de FA au pays et ont un risque élevé d'AVC et de décès prématuré. Les battements irréguliers les exposent à la formation de caillots dans l'oreillette gauche qui peuvent migrer vers le cerveau et causer un AVC.

« Une seule prise par jour, c'est prouvé, favorise l'observance thérapeutique. »

Dr Jean Grégoire  
Cardiologue à l'Institut de Cardiologie de Montréal

### Mises en garde

Xarelto a un rival, le dabigatran (Pradax®), que le cardiologue juge moins intéressant parce qu'il faut le prendre deux fois par jour.

Le Dr Grégoire précise que Xarelto est nettement avantageux pour une personne qui voyage et mène une vie active, le médicament étant fiable et sans suivi. Il ajoute qu'à l'Institut de Cardiologie de Montréal uniquement, 250 patients viennent quotidiennement faire ajuster leur Coumadin, y consacrant d'une à deux heures de leur temps. À cela s'ajoutent la pression et les coûts pour le système de santé. Xarelto coûte beaucoup plus cher que la warfarine : 88 \$ au lieu de 5 \$ pour 28 jours de traitement. C'est pourquoi il a un statut d'exception sur la liste des médicaments du Québec. « Il faut regarder au-delà du coût ; l'impact sur la qualité de vie du patient et sur les coûts des soins doit aussi être évalué », croit Jean Grégoire.

Depuis la sortie du Xarelto (et du Pradax), des observateurs ont été préoccupés par quelques accidents hémorragiques graves. Ils recommandent de bien évaluer le risque d'hémorragie avant de les prescrire.

Santé Canada mène actuellement une analyse des articles scientifiques publiés sur la sécurité du médicament, rapporte *The Globe and Mail*. Dans un avis au ministre datant d'octobre 2012, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), soutient que le Xarelto et la warfarine ont un pourcentage similaire de saignements graves et que les patients sous Xarelto risquent moins l'AVC hémorragique que ceux sous warfarine.

Il n'existe pas d'antidote au Xarelto (ni au Pradax). Il faut vite cesser de l'utiliser en cas d'hémorragie sévère et faire très attention au surdosage.

■ G.S.

### Sources

Bayer. « Xarelto : premier anticoagulant oral à prise unique quotidienne approuvé pour la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire qui n'exige pas de surveillance systématique de la coagulation », communiqué, 18 janvier 2012. [En ligne : [www.newswire.ca/fr/story/907025/xarelto-premier-anticoagulant-oral-a-prise-unique-quotidienne-approuve-pour-la-prevention-de-l-avc-en-presence-de-fibrillation-auriculaire-qui-n-exige-pas](http://www.newswire.ca/fr/story/907025/xarelto-premier-anticoagulant-oral-a-prise-unique-quotidienne-approuve-pour-la-prevention-de-l-avc-en-presence-de-fibrillation-auriculaire-qui-n-exige-pas)] (Page consultée le 28 mai 2012.)

Entrevue avec le cardiologue Jean Grégoire le 24 mai 2012.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Avis au ministre. Xarelto - Prévention de la thromboembolie veineuse, Capsules CdM*, Québec, juin 2009, p. 39-41. [En ligne : [www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Inscription\\_medicaments/Capsules\\_CdM/CdM-CapsulesCdM-200906.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Inscription_medicaments/Capsules_CdM/CdM-CapsulesCdM-200906.pdf)]

Joyce, A. « Questions raised about new class of blood thinners », *Globe and Mail*, 5 juil. 2012. [En ligne : <http://m.theglobeandmail.com/life/health-and-fitness/health/questions-raised-about-new-class-of-blood-thinners/article4392916/?service=mobile>]

Leclercq, A. « Rocket – AF (enfin) publiée », *Heart.org*, 23 août 2011. [En ligne : [www.theheart.org/fr/article/1266511.do](http://www.theheart.org/fr/article/1266511.do)] (Page consultée le 28 mai 2012.)

Patel, M.R., K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke et al. « Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 10, 8 sept. 2011, p. 883-891.

# Dificid

Moins de récurrences de *C. difficile*

L'infection au *C. difficile* entraîne des diarrhées graves et est potentiellement mortelle. Le Québec a connu d'importantes périodes d'infections dans les années 2000, le taux de mortalité atteignant jusqu'à 17 %. De 20 à 30 % des patients qui ont été infectés subiront au moins une récurrence, un véritable fléau pour les équipes soignantes.

Dificid (fidaxomicine), spécialement indiqué pour empêcher une rechute, a été approuvé par Santé Canada en juillet 2012. C'est le premier agent d'une nouvelle classe d'antibiotiques : les macrocycles. Il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN).

Avec la vancomycine, le traitement standard, les patients atteints de *C. difficile* ont une chance sur quatre de faire une récurrence. « Dificid réduit ce risque de 46 % », résume le microbiologiste médical Louis Valiquette, professeur agrégé au département de microbiologie et d'infectiologie de l'Université de Sherbrooke et consultant en infectiologie au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke.

## Réponse durable

À une dose de 200 mg deux fois par jour, par voie orale pendant dix jours, Dificid est l'équivalent de la vancomycine, révèlent deux études multicentriques publiées dans *The New England Journal of Medicine* et *The*

*Lancet Infectious Diseases*. Toutefois, il se montre supérieur à la vancomycine pour contrer une récurrence pendant les 28 jours qui suivent la fin d'un traitement.

Ces effets bénéfiques ne s'appliquent pas à la souche B1 de *Clostridium difficile*, précise Santé Canada, car elle est plus virulente.

## Les intestins

L'activité de Dificid est confinée au tractus gastro-intestinal, là où l'infection persiste. Nausées, constipation et vomissements sont les effets indésirables légers ou modérés les plus souvent observés.

Ce nouveau bactéricide inhibe également la sporulation du *Clostridium difficile*, préserve la flore intestinale normale et supprime la production des toxines A et B de la bactérie.

## Utilisation ?

Reste à voir comment ce médicament, indiqué aux plus de 18 ans, s'introduira dans l'arsenal thérapeutique. « Il est tellement coûteux, autour de 2 000 \$ pour un traitement de dix jours, que je doute qu'il soit adopté en première ligne malgré son efficacité, indique Louis Valiquette. Surtout qu'il n'existe pour le moment aucune échelle, aucune étude sûre permettant de déterminer qui, dans la population initialement traitée, fera une récurrence. »

« C'est vraiment rare que nous ayons des effets secondaires importants avec ce genre de molécule-là. »

D<sup>r</sup> Louis Valiquette, microbiologiste

Selon lui, il pourrait être utilisé dans un cas de récurrence confirmée et pour les personnes âgées, plus susceptibles de rechuter. Le médicament, tout jeune, doit aussi subir l'épreuve de l'utilisation à grande échelle. Dificid est approuvé aux États-Unis et en Europe depuis 2011 seulement. ■ G.S.

## Sources

Crook, D.W., A.S. Walker, Y. Kean, K. Weiss, O.A. Cornely, M.A. Miller et al. « Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 12, n° 4, 2012, p. 281-289.

Entrevue téléphonique avec Louis Valiquette, le 13 août 2012.

Louie, T.J., M.A. Miller, K.M. Mullane, K. Weiss, A. Lentnek, Y. Golan et al. « Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 364, n° 5, 3 fév. 2011, p. 422-431.

Optimer Pharmaceuticals. « DIFICID (fidaxomicine), premier médicament d'une nouvelle classe d'antibiotiques, est maintenant approuvé au Canada pour traiter l'infection par *C. difficile*, une infection grave qui met la vie en danger, (communiqué), 5 juillet 2012. [En ligne : [www.newswire.ca/en/story/1003663/dificid-mc-fidaxomicine-premier-medicament-d-une-nouvelle-classe-d-antibiotiques-est-maintenant-approuve-au-canada-pour-traiter-l-infection-par-c-diff](http://www.newswire.ca/en/story/1003663/dificid-mc-fidaxomicine-premier-medicament-d-une-nouvelle-classe-d-antibiotiques-est-maintenant-approuve-au-canada-pour-traiter-l-infection-par-c-diff)] (Page consultée le 22 août 2012.)

Santé Canada. « Sommaire des motifs de décision portant sur Dificid », 30 août 2012. [En ligne : [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2012\\_dificid\\_151086-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_dificid_151086-fra.php)]

Whitman, C.B. et Q.A. Czosnowski. « Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infections », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 46, n° 2, fév. 2012, p. 219-228.