

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI
2026****LU POUR VOUS****L'apixaban plus sûr que le rivaroxaban ?**

Apixaban ou rivaroxaban: une nouvelle étude nous livre la première comparaison directe entre deux anticoagulants oraux directs. Ces résultats vont-ils impacter notre pratique ? > Voici une analyse des points clés

ACTUALITÉS**Mésusage des stylos de tirzépate dans l'obésité**

Il semblerait que certains utilisateurs des stylos de tirzépate s'administrent des demi-doses et/ou en récupèrent le volume résiduel. L'AFMPS déconseille formellement cette pratique. Découvrez ici pourquoi.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS**Modalités de remboursements**

- éplontersen (Wainzua®)
- lévétiracétam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)

Arrêts de commercialisation

- décitabine (Dacogen®)
- méthylergométrine (Methergin®)
- sisymbrium officinale (Euphon®)
- vaccin méningocoque type C (Neisvac-C®)
- vardénafil 5mg (Vardenafil Sandoz®)

Lu pour vous

L'apixaban plus sûr que le rivaroxaban ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'apixaban et le rivaroxaban, sont les traitements les plus prescrits pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Jusqu'à présent, aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.

Il s'agit donc ici de la première étude randomisée qui compare directement l'apixaban et le rivaroxaban en ce qui concerne le risque hémorragique, chez les patients atteints de thromboembolie veineuse aiguë.

Messages clés

- Les AOD sont les traitements les plus utilisés pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Jusqu'à présent, **aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.**
- Le critère d'évaluation composite associant les hémorragies majeures et les hémorragies mineures cliniquement significatives (critère primaire) était **deux fois plus fréquent sous rivaroxaban** que sous apixaban après trois mois de traitement.
- Les hémorragies majeures (critère secondaire) étaient significativement **plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban** (2,4% contre 0,4%).
- Les taux de récurrence de thromboembolie veineuse (TEV) après trois mois de traitement étaient faibles dans les deux groupes ($\approx 1\%$).

Commentaire/Conclusion du CBIP: L'apixaban semble plus sûr que le rivaroxaban à court terme dans la maladie thromboembolique veineuse, avec moins d'hémorragies, notamment majeures, sans perte d'efficacité. Ces résultats doivent être confirmés à plus long terme et dans d'autres populations et d'autres pathologies.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Les anticoagulants oraux directs (AOD), y compris l'apixaban et le rivaroxaban, sont les traitements les plus prescrits pour la prise en charge des événements thromboemboliques veineux. Les différents AOD ont démontré une efficacité comparable aux antagonistes de la vitamine K (AVK), avec un risque hémorragique moindre.

Cependant, jusqu'à présent, **aucune étude randomisée n'avait comparé directement le risque de saignement entre les différents AOD.**

L'étude COBRRRA (*Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban*) est la première étude randomisée comparant directement ces deux traitements et avait pour question de recherche : l'apixaban est-il supérieur au rivaroxaban en termes de sécurité chez les patients atteints de thromboembolie veineuse aiguë ?

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte et avec évaluation des événements en aveugle. Elle n'a pas été sponsorisée par une firme pharmaceutique.

Cette étude a été menée chez des **adultes** présentant une **thromboembolie veineuse aiguë** symptomatique (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs).

Les patients ont reçu les **traitements** suivants pendant **3 mois** :

- **Rivaroxaban** 15mg 2x/jour pendant 21 jours suivi de 20mg 1x/jour
- **Apixaban** 10mg 2x/jour pendant 7 jours suivi de 5mg 2x/jour

Les critères d'évaluation sont les suivants :

- **Critère primaire** : **hémorragie cliniquement significative**, définie selon les critères de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), correspondant à un critère composite associant une **hémorragie majeure ou une hémorragie non majeure cliniquement significative**.
- **Critères secondaires** : hémorragie majeure, hémorragie mineure cliniquement significative, récurrences d'événements thromboemboliques et mortalité de toutes causes.

Résultats en bref

Un total de 2 760 patients a été inclus dans cette étude, 1 370 ont reçu un traitement par apixaban et 1 390 par rivaroxaban.

L'âge moyen était de **58 ans**. Les deux groupes étaient **tout à fait comparables** en termes de BMI (29 en moyenne), fonction rénale (<5% avec clairance <50ml/min), type de thromboembolie (la plupart non provoquées) et antécédents de thromboembolie (environ 15%).

Après 3 mois de traitement, les fréquences des critères d'évaluation étaient les suivantes :

- **Critère primaire (hémorragie cliniquement significative)** : 3,3% dans le groupe apixaban versus 7,1% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,46 et IC à 95% 0,33 à 0,65, statistiquement significatif). Cela correspond à un NNH (*Number Needed to Harm*) de 26 : il faudrait traiter environ 26 patients avec l'apixaban plutôt que le rivaroxaban pendant 3 mois pour éviter une hémorragie cliniquement significative.
- **Critères secondaires** :
 - **Hémorragie majeure** : 0,4% dans le groupe apixaban versus 2,4% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,16 et IC à 95% 0,06 à 0,40). Cela correspond à un NNH (*Number Needed to Harm*) de 50 : il faudrait traiter 50 patients avec l'apixaban plutôt que le rivaroxaban pendant 3 mois pour éviter une hémorragie majeure supplémentaire.
 - **Récidives d'événements thromboemboliques** : 1,1% versus 1,0% dans le groupe rivaroxaban (RR : 1,08 et IC à 95% 0,52 à 2,23).
 - **Mortalité de toutes causes** : 0,1% dans le groupe apixaban versus 0,3% dans le groupe rivaroxaban (RR : 0,25 et IC à 95% 0,03 à 2,26). Il n'y a eu aucun décès dû à des hémorragies ou à une thromboembolie veineuse récurrente.

Limites de l'étude

Les auteurs mentionnent certaines limites à cette étude.

Le design **open-label** pourrait introduire un biais de détection ; toutefois, ce risque est limité car les saignements cliniquement significatifs sont manifestes et nécessitent une consultation médicale.

Ensuite, la **durée du traitement était courte** (3 mois). On ignore donc si les différences de risque hémorragique persistent au-delà de cette période.

Les résultats pourraient également ne **pas être généralisables aux populations à haut risque** exclues de l'étude, telles que les patients présentant une thrombose associée au cancer, une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative, ou un poids corporel supérieur à 120 kg.

La **diversité ethnique entre les groupes était limitée** au sein de la population étudiée.

Enfin, l'essai n'était pas suffisamment **puissant** pour mettre en évidence des différences dans le risque de récurrence de thromboembolie veineuse.

Commentaire du CBIP

L'étude COBRRRA apporte enfin une **comparaison directe randomisée entre deux AOD**. De plus, cette étude a été **financée par une autorité neutre**. Les résultats nous prouvent l'utilité et la nécessité de disposer d'études comparatives.

A court terme (3 mois), **l'apixaban apparaît plus sûr que le rivaroxaban**, avec une réduction significative des hémorragies, notamment majeures (NNH 50), sans perte d'efficacité. La dose de charge plus longue avec le rivaroxaban (dose de charge pendant 21 jours) qu'avec l'apixaban (dose de charge pendant 7 jours) pourrait en partie expliquer l'augmentation du risque hémorragique.

Ces résultats doivent être **confirmés à plus long terme** et dans des **populations** plus diversifiées et à **plus haut risque** (patients âgés, patients insuffisants rénaux, polymédiqués...).

L'apixaban doit être pris deux fois par jour. D'une part, cela peut avoir un impact sur l'**observance thérapeutique** (celle-ci était en effet plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe rivaroxaban). D'autre part, le fait de **sauter une seule dose** d'apixaban n'entraîne qu'une **perte partielle d'efficacité**. Cela nécessite des recherches supplémentaires.

D'autres comparaisons directes entre tous les AOD, y compris l'edoxaban et le dabigatran, sont nécessaires. Des études comparatives sont par ailleurs indispensables dans la **fibrillation auriculaire** : cette pathologie fréquente concerne une population âgée, souvent polymédiquée, à risque élevé de thromboembolie veineuse et de saignement.

Noms des spécialités concernées :

- Apixaban: Eliquis® (voir Répertoire).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto® (voir Répertoire).

Sources

- Castellucci, Lana A., et al. "Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism." *New England Journal of Medicine* 394.11 (2026): 1051-1060.
 - Moores, Lisa K. "The COBRRRA Trial—Ending the Venous Thromboembolism Safety Toss-up." *New England Journal of Medicine* 394.11 (2026): 1123-1124.
-

Actualités

Mésusage des stylos de tirzépate dans l'obésité

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a reçu des rapports faisant état d'une utilisation inappropriée des stylos préremplis à base de tirzépate, dans le cadre de l'obésité.

- Un stylo prérempli contenant 4 doses de tirzépate serait parfois utilisé pour administrer 8 demi-doses, par exemple 8 doses de 2,5 mg au lieu des 4 doses de 5 mg prévues.
- Certains patients tentent également de récupérer le volume résiduel dans le stylo pour obtenir « une dose supplémentaire », surnommée « Golden dose » sur les réseaux sociaux. Les patients récupèrent cette dose « supplémentaire » en démontant le stylo injecteur et en utilisant une seringue, par exemple à insuline.

L'une des raisons à l'origine de cette pratique est économique : les patients cherchent ainsi à réduire leurs dépenses, le tirzépate n'étant pas remboursé dans le cadre du traitement de l'obésité. Cette pratique qui consiste à fractionner les doses par souci économique semblerait également exister **pour les autres analogues du GLP-1 utilisés dans le cadre de l'obésité.**

L'AFMPS déconseille formellement ces pratiques. Ce type d'utilisation ne permet pas de garantir une dose exacte (risque de dose trop faible ou trop élevée). De plus, un risque infectieux ne peut pas être exclu dans ces situations : utilisation répétée des aiguilles, démontage du stylo et utilisation d'une autre seringue pour récupérer le volume résiduel, et dépassement de la durée maximale de conservation/d'utilisation.

Les instructions dans le RCP sont claires :

- RCP du tirzépate et du sémaglutide :
 - Ne pas récupérer le médicament restant : ce volume est **insuffisant** pour une dose supplémentaire.
 - Respecter la durée et les conditions de conservation :
 - Tirzépate (Mounjaro® Kwikpen) : après la première utilisation, le stylo peut être conservé pendant une durée maximale de 30 jours, à température ambiante.
 - Sémaglutide (Wegovy FlexTouch®) : après la première utilisation, le stylo peut être conservé pendant une durée maximale de 6 semaines, à température ambiante ou au réfrigérateur.
 - Utiliser toujours une nouvelle aiguille pour chaque injection (afin de prévenir les infections et l'obstruction des aiguilles).
- RCP du liraglutide (Saxenda®) :
 - Respecter la durée et les conditions de conservation: après la première utilisation, le stylo peut être conservé pendant une durée maximale de 1 mois, à température ambiante ou au réfrigérateur.
 - Utiliser toujours une nouvelle aiguille pour chaque injection (afin de prévenir les infections et l'obstruction des aiguilles).

Noms des spécialités concernées :

- Spécialité à base de tirzépate indiquée dans l'obésité: Mounjaro® Kwikpen (4 doses par stylo prérempli) (voir Répertoire)
(Note : le Mounjaro® est également indiqué dans le traitement du diabète)
- Spécialité à base de sémaglutide indiquée dans l'obésité: Wegovy® FlexTouch (4 doses par stylo prérempli) (voir Répertoire)
- Spécialité à base de liraglutide indiquée dans l'obésité: Saxenda® (stylo prérempli contenant 18 mg de liraglutide dans 3 ml)
(voir Répertoire)

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments mai 2026**Modalités de remboursements**

- éplontersen (Wainzua®)
- lévétiracétam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)

Stopzettingen van commercialisatie

- décitabine (Dacogen®)
- méthylergométrine (Methergin®)
- sisymbrium officinale (Euphon®)
- vaccin méningocoque type C (Neisvac-C®)
- vardénafil 5 mg (Vardenafil Sandoz®)

: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

: contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m²).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 avril 2026. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin 2026.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 mai 2026.

Modalités de remboursements**éplontersen (Wainzua®)**

L'éplontersen (Wainzua®, délivrance hospitalière) est désormais remboursé en catégorie dans le traitement de la polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire liée à la transthyrétine chez les adultes.

lévétiracétam (Keppra Abacus®, Keppra Orifarm®, Levetiracetam Sandoz®)

Les modalités de remboursement du générique et des spécialités disponibles à l'importation et à la distribution parallèle du Keppra® ont été modifiées. Auparavant remboursées en catégorie , ces spécialités sont remboursées en catégorie . Le Keppra® reste quant à lui remboursé en catégorie .

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le [site de l'AFMPS-Pharmastatut](#).

décitabine (Dacogen®)

La décitabine (Dacogen®), un analogue des pyrimidines, n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement des adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde. Il n'existe plus de spécialité à base de décitabine, mais d'autres analogues des pyrimidines sont disponibles, voir [13.1.2.3. Analogues des pyrimidines](#).

méthylergométrine (Methergin®)

La méthylergométrine (Methergin®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de l'atonie utérine et des hémorragies survenant pendant ou après la 3^{ème} phase de délivrance, durant une césarienne ou après un avortement. Elle a également pour indication le traitement de la subinvolution de l'utérus, de la lochiométrie et des hémorragies puerpérales. Il n'existe plus d'alcoïde de l'ergot de seigle comme alternative, mais une spécialité d'oxytocine a aussi pour indication le traitement des hémorragies du post-partum, voir [6.4.1. Ocytociques](#).

sisymbrium officinale (Euphon®)

Le sisymbrium officinale (Euphon®) n'est plus commercialisé. Il se présentait sous forme de pastilles à sucer à base d'érysimum ayant pour indication le traitement de la toux sèche et de l'enrouement. Il n'existe plus de médicament à base d'érysimum, mais des compléments alimentaires sont disponibles en pharmacie. La toux aiguë ou subaiguë ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. L'efficacité des antitussifs en cas de toux sèche n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La cause de la toux doit toujours être recherchée; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires dont l'évolution est spontanément favorable, voir [4.2.1. Antitussifs](#).

vaccin méningocoque type C (Neisvac-C®)

Le vaccin contre le méningocoque de type C (Neisvac-C) n'est plus commercialisé. Il avait pour indication l'immunisation active dès l'âge de 2 mois pour la prévention des maladies invasives provoquées par les sérogroupes C de *Neisseria meningitidis*.

Il n'existe plus de vaccin monovalent dirigé contre le sérotype C mais des vaccins tétravalents dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y sont disponibles comme alternatives.

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande une vaccination contre les sérogroupes A, C, W et Y à l'âge de 15 mois suivie d'une vaccination supplémentaire à l'âge de 15-16 ans.

La méningite à méningocoque est endémique dans les régions subsahariennes. La vaccination contre les méningocoques A,C,W et Y est recommandée chez les personnes qui voyagent pendant la période sèche dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui y entrent en contact étroit avec la population locale ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes présentant une drépanocytose ou une asplénie.

Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque (à partir de l'âge de 2 ans), voir [12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques](#).

vardénafil 5mg (Vardenafil Sandoz®)

Le vardénafil 5mg (Vardenafil Sandoz®) n'est plus commercialisé. Il avait pour indication dans le RCP le traitement des troubles de l'érection. Il n'existe plus de spécialité à base de vardénafil 5mg, mais une spécialité à base de vardénafil 10mg sécable est disponible si le dosage de 5mg est souhaité, voir [7.3.1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5](#).

Colophon

Les *Folia Pharmacotheapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacotheapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotheapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotheapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.