



## Commission des Médicaments

Secrétariat :  
Pharmacie interjurassienne  
Beausite 49  
2740 Moutier  
Tél : 032 494 30 50  
Fax : 032 494 30 42  
joel.wermeille@hjbe.ch  
juliane.fringeli@hjbe.ch

Dresse Lisa Brockhaus	Dr André-Philippe Méan
Dresse Martine Decosterd	Dr Daniel Diaz Rodriguez
Mme Catia Filleri	Dr Emilio Valvini
Mme Juliane Fringeli	Dr Riccardo Vandoni
Dr Grégoire Gremaud	Dr Joël Wermeille

# PIJ-MEDIC.INFO

## Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne

### LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

### POLITIQUE DU MÉDICAMENT

- Gliflozines : pourquoi de telles divergences entre les experts ?

### INFORMATIONS CLINIQUES

- ACOD – Les données issues de la « vrai vie » ne corroborent pas toujours les résultats des études cliniques randomisées

### INFORMATIONS PRATIQUES

- Syndrome de renutrition inappropriée : protocole de prise en charge
- Présentation des fichiers *Informations médicament* et *NINJA*
- Nouvelles collaboratrices à la Pharmacie

La Commission des Médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions. Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.



## Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : décembre 2019 – juin 2020

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
<b>Aquacel Ag Extra</b> compresses 5x5 cm et 10x10 cm (argent)	<b>Aquacel Ag+ Extra</b> compresses 5x5 cm et 10x10 cm (argent)	Pansements réservés aux services de Consultation ambulatoire des plaies.
<b>Clarithromycine cpr 250 mg</b> (clarithromycine)	-	Très peu utilisé Alternative en liste: Clarithromycine cpr 500 mg (sécable)
<b>Dancor cpr 10 mg</b> (nicorandil)	-	Peu utilisé et balance bénéfice/risque controversée
<b>Diprosone crème 30 g</b> (bétaméthasone dipropionate – dermocorticoïde classe 3)	-	Peu utilisé en raison des nombreuses ruptures de stock chez le fournisseur. Alternative en liste : Betnovate crème 0.1 % ou Betnovate ong. 0.1 % (bétaméthasone valérate – dermocorticoïde classe 3)
<b>Dormicum amp. 5 mg/1 mL, 5 mg/5 mL et 50 mg/10 mL</b> (midazolam)	<b>Midazolam amp. 5 mg/1 mL, 5 mg/5 mL et 50 mg/10 mL</b> (midazolam)	Générique
<b>Endosgel ser. prête 20 mL</b> (gel lubrifiant stérile + chlorhexidine)	<b>Endosgel ser. prête 11 mL</b> (gel lubrifiant stérile + chlorhexidine)	Médicament hors-commerce
<b>Excipial ong. huile d'amande douce 30 g</b> (base grasse)	<b>Excipial ong. huile d'amande douce 100 g</b> (base grasse)	Médicament hors-commerce
<b>Glimépiride cpr 4 mg</b> (glimépiride)	-	Très peu utilisé Alternative en liste : Glimépiride cpr 2 mg ou Gliclazide cpr retard 30 mg
<b>Leucovorin calcium amp. 30 mg/10 mL</b> (acide folinique)	<b>Leucovorin fio. 50 mg/5 mL</b> (acide folinique)	Médicament hors-commerce Réservé désormais aux services de Gynécologie-Obstétrique et Oncologie
<b>Neulasta ser. prête 6 mg/0.6 mL</b> (pegfilgrastim)	<b>Pelgraz ser. prête 6 mg/0.6 mL</b> (pegfilgrastim)	Biosimilaire Médicament réservé aux services d'Oncologie et Unité Ambulatoire
<b>Perlinganit amp. 10 mg/10 mL</b> (nitroglycérine)	-	Très peu utilisé Alternative en liste : Nitroglycerin Bioren fio. 50 mg/50 mL
<b>Perlinganit fio. 50 mg/50 mL</b> (nitroglycerine)	<b>Nitroglycerin fio. 50 mg/50 mL</b> (nitroglycerine)	Générique
<b>Serophy monodoses 5 mL</b> (chlorure de sodium 0.9 %)	<b>NaCl 0.9% Ecolav 30 mL</b> (chlorure de sodium 0.9 %)	Médicament réservé aux services de Pédiatrie, Gynécologie-Obstétrique et Physiothérapie
<b>Verapamil amp. 5 mg/2 mL</b> (vérapamil)	<b>Isoptin amp. 5 mg/2 mL</b> (vérapamil)	Médicament hors-commerce

# Liste des médicaments

## Médicaments introduits

- **Néphrotrans caps 500 mg (bicarbonate de sodium)**

Médicament indiqué dans l'acidose métabolique lors d'insuffisance rénale.

## Médicaments réservés et médicaments d'urgence

- **Actilyse fio. 50 mg (altéplase)**

Médicament thrombolytique lors d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire. Il fait partie de la liste des médicaments d'urgence d'exception.

Actilyse fio. 50 mg est disponible sans ordonnance interne pour les services des Soins Intensifs.

Les nouveaux lieux de stockage et quantités minimums sont les suivants :

H-JU - Delémont : Soins Intensifs (4 fio.)

HJB SA - Moutier : Surveil. Intensive (4 fio.)

HJB SA - Saint-Imier : Surveil. Intensive (4 fio.)

- **Cyanokit fio. 5 g (hydroxocobalamine)**

Antidote indiqué dans les intoxications au cyanure.

Les nouveaux lieux de stockage et quantités minimums sont les suivants :

H-JU - Delémont : Soins Intensifs (1 fio.) et Ambulances (1 fio.)

H-JU - Porrentruy : Ambulances (1 fio.)

H-JU - Saignelégier : Ambulances (1 fio.)

- **Dopamin amp. 250 mg/10 mL (dopamine)**

Médicament indiqué dans les chocs cardiovasculaires. Il fait partie de la liste des médicaments d'urgence d'exception.

Les nouveaux lieux de stockage et quantités sont les suivants :

H-JU - Delémont : Pharmacie (5 à 10 amp.)

H-JU - Porrentruy : Urgences (5 à 10 amp.)

HJB SA - Moutier : PIJ (5 à 10 amp.)

HJB SA - Saint-Imier : Pharmacie (5 à 10 amp.)

- **Isoptin amp. 5 mg/2 mL (verapamil)**

Médicament indiqué dans les arythmies. Ce médicament est importé d'Allemagne et nécessite une ordonnance interne. Il fait partie de la liste des médicaments d'urgence d'exception.

Les lieux de stockage et quantités minimums sont les suivants :

H-JU - Delémont : Pharmacie (5 amp.)

HJB SA - Moutier : PIJ (20 amp.)

HJB SA - Saint-Imier : Pharmacie (5 amp.)

- **Krenosin amp 6 mg/2 mL (adénosine)**

Médicament indiqué dans les arythmies supraventriculaires. Il fait partie de la liste des médicaments d'urgence d'exception.

Les nouveaux lieux de stockage et quantités minimums sont les suivants :

H-JU - Delémont : Soins Intensifs (12 amp.) et Pharmacie (6 amp.)

H-JU - Porrentruy : Urgences (12 amp.)

HJB SA - Moutier : Surveil. Intensive (12 amp.) et PIJ (12 amp.)

HJB SA - Saint-Imier : Surveil. Intensive (12 amp.)

LT

### Gliflozines (iSGLT-2) : pourquoi de telles divergences entre les experts ?

#### Introduction

La nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2), dont 4 molécules sont commercialisées en Suisse (canagliflozine (Invokana®), dapagliflozine (Forxiga®), empagliflozine (Jardiance®), et ertugliflozine (Steglatro®)) fait l'objet d'une promotion importante de la part des fabricants auprès des prescripteurs, malgré des données scientifiques sujettes à interprétation.

Dans ce contexte, il est intéressant et peu surprenant de constater des différences significatives de prises de position selon les experts.

Alors que l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) place désormais les iSGLT-2 en 2<sup>ème</sup> intention après la metformine chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou avec maladie rénale [1], l'HAS française (Haute Autorité de Santé), a conclu récemment à un service médical rendu « insuffisant » et rendu un avis défavorable à leur remboursement par la Sécurité sociale (actuellement en France, seule la dapagliflozine est remboursée à 30% en polythérapie) [2]. Les recommandations britanniques du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) quant à elles, ne recommandent l'administration des gliflozines qu'en 4<sup>ème</sup> ligne, si la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée et qu'un traitement par sulfonyleurée ou gliptine n'est pas approprié [3].

En parallèle, alors que certains spécialistes défendent une utilisation plutôt large de cette classe médicamenteuse [4-6], les revues indépendantes, telles que la revue Prescrire et Arzneimittelbrief, en recommandent une utilisation très limitée, en considérant que les iSGLT-2 n'ont pas d'effet démontré sur les complications cardiovasculaires du diabète et qu'elles exposent à des effets indésirables graves [7,8].

Afin de comprendre l'origine de ces importantes divergences de points de vue, la Commission des médicaments a pris la décision d'évaluer les données scientifiques et cliniques ayant conduit à ces avis contrastés, ainsi que les données d'iatrogénie issues des dossiers d'enregistrement : CANVAS (canagliflozine), DECLARE-TIMI (dapagliflozine), EMPA-REG (empagliflozine), VERTIS-MONO (ertugliflozine) [9-12].

Cette revue de littérature s'est également appuyée sur les données fournies par plusieurs revues indépendantes membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletin) et visait à répondre aux questions suivantes :

1. Quel bénéfice peut-on attendre des iSGLT-2 au niveau cardiovasculaire ?
2. Quel bénéfice peut-on attendre des iSGLT-2 au niveau rénal ?
3. Quels sont les effets indésirables et les limites d'utilisation des iSGLT-2 ?
4. Chez quel patient-type, les études cliniques disponibles permettent d'envisager une balance efficacité/risque favorable des iSGLT-2 ?

#### 1. Quel bénéfice peut-on attendre des iSGLT2 au niveau cardiovasculaire ?

Parmi les antidiabétiques oraux (ADOs), les iSGLT-2 représentent, après la metformine, la seconde classe thérapeutique à avoir démontré un effet favorable sur le risque cardiovasculaire. Toutefois, contrairement à la metformine qui a démontré une diminution du nombre d'infarctus du myocarde, le bénéfice cardiovasculaire des iSGLT-2 concerne avant tout une baisse des complications de l'insuffisance cardiaque et non des complications macrovasculaires du diabète.

Cette classe thérapeutique réduit modestement l'HbA1c (- 0.5 %), mais présente un profil intéressant chez certains patients à risque élevé d'insuffisance cardiaque (diminution de 0.5 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients obèses, âgés de 50 à 70 ans et avec antécédent de maladie cardiovasculaire), sans effet démontré sur le risque d'infarctus et d'AVC.

Les iSGLT-2 semblent davantage représenter un traitement de l'insuffisance cardiaque que du diabète.

## Politique du médicament

Les iSGLT-2 représentent l'une des 6 classes d'antidiabétiques oraux (ADOs) commercialisées en Suisse. Leur mécanisme d'action consiste en une augmentation de l'élimination rénale de glucose et du sodium par inhibition du co-transporteur SGLT-2 (co-transporteur rénal sodium/glucose de type 2), responsable de la réabsorption de 90 % du glucose filtré. Comme c'est le cas pour l'ensemble des ADOs, les études d'enregistrement des iSGLT-2 se sont limitées à démontrer un effet sur la baisse de la glycémie et/ou de l'HbA1c (de l'ordre de 0.5 %), qui ne représentent que des critères intermédiaires, pas forcément associés à une diminution des complications micro- et macrovasculaires du diabète [13].

Cependant, la majorité des iSGLT-2 enregistrés sur le marché suisse ont également fait l'objet d'une étude de sécurité cardiovasculaire, exigée depuis 2008 par la Food and Drug Administration (FDA) pour tous les nouveaux ADOs [14]. Ces travaux ont également apporté des informations intéressantes sur le profil efficacité/risque de cette classe médicamenteuse, bien que leur design n'était initialement conçu que pour évaluer les risques cardiovasculaires.

Parmi les ADOs, seule la metformine et les sulfonyles présentait un bénéfice démontré sur des critères de morbi-mortalités (diminution des complications micro- et/ou macrovasculaires du diabète) [15], jusqu'à la publication de l'étude de sécurité cardiovasculaire EMPA-REG en novembre 2015 [10]. L'étude EMPA-REG a relevé un effet bénéfique de l'empagliflozine sur un critère composite comprenant (1) les décès d'origine cardiovasculaire, (2) les infarctus du myocarde (IM) non fatals et (3) les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals. Bien que ces résultats positifs ont été principalement liés à un effet favorable sur l'insuffisance cardiaque, ces données ont suscité l'enthousiasme de certaines sociétés savantes de diabétologie [10].

A l'heure actuelle, trois iSGLT-2 sur les quatre commercialisés ont fait l'objet d'une étude de sécurité cardiovasculaire (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine). Les résultats de ces travaux sont relativement similaires, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

L'empagliflozine bénéficie des résultats les plus probants parmi les iSGLT-2. Toutefois cette différence pourrait être liée à la population étudiée, dont 100% présentait une maladie cardiovasculaire avérée dans l'étude EMPA-REG [10], versus 66% dans l'étude CANVAS [12] et 41% dans l'étude DECLARE-TIMI [11].

	Décès d'origine cardiovasculaire	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Infarctus du myocarde ou AVC
<b>Empagliflozine (EMPA-REG)</b>	↓ *	↓	Ø effet
<b>Canagliflozine (CANVAS)</b>	Ø effet	↓	Ø effet
<b>Dapagliflozine (DECLARE-TIMI)</b>	Ø effet	↓	Ø effet
<b>Ertugliflozine (VERTIS-CV)</b>	NA	NA	NA

\* : baisse principalement liée à une réduction des décompensations d'insuffisance cardiaque fatales

NA : données non disponibles – étude en cours

Sur la base des résultats de ces trois études, on constate que l'effet des iSGLT-2 sur le risque cardiovasculaire se limite à une diminution des complications de l'insuffisance cardiaque dans la population étudiée, sans effet sur les complications macrovasculaires du diabète (contrairement à la metformine qui a démontré une baisse du nombre d'infarctus du myocarde dans l'étude UKPDS [15]).

De plus, la population représentée dans le cadre de ces trois travaux (patients obèses, âgés de 50 à 70 ans, avec un diabète plutôt ancien (> 10 ans) et des antécédents de maladie cardiovasculaire) est peu représentative de la population prise en charge dans les hôpitaux et EMS de notre région.

En considérant les données ci-dessus, les iSGLT-2 semblent donc davantage représenter un traitement de l'insuffisance cardiaque que du diabète (diminution des complications de l'insuffisance cardiaque, mais diminution modeste de l'HbA1c). L'efficacité des iSGLT-2 dans l'insuffisance cardiaque a notamment été confirmée dans le cadre de l'étude DAPA-HF (diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques que non diabétiques), ce qui a permis à la dapagliflozine d'être enregistrée très récemment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) [16].

Les mécanismes évoqués pour expliquer l'effet favorable des iSGLT-2 sur le développement d'une insuffisance cardiaque et ses complications sont les suivants : effet diurétique, légère baisse du poids (de l'ordre de 1.5 kg) et de la TA (de l'ordre de 4 mmHg) [17].

### 2. Quel bénéfice peut-on attendre des iSGLT-2 au niveau rénal ?

En raison de leur effet sur le ralentissement de la baisse de la clairance calculée de la créatinine, les iSGLT-2 suscitent l'intérêt de certains experts.

Cependant, si l'on considère les études publiées, force est de constater que cet effet est modeste, soit, dans le cadre de l'étude CREDENCE, une « épargne » de la baisse de la fonction rénale (clairance calculée de la créatinine) de l'ordre de 1.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup> par an, avec un recul de quelques années. De plus, la population de cette étude n'était que très peu représentative des patients pris en charges dans les hôpitaux et EMS de notre région. Il s'agissait en effet de patients relativement jeunes (63 ans en moyenne), en surpoids (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), présentant une HbA1c et une TA relativement élevées (respectivement 8.3 % et 140 mmHg), une insuffisance rénale chronique et dans 50% des cas, une maladie cardiovasculaire.

En considérant notamment le faible impact des iSGLT-2 sur la baisse de l'HbA1c chez les patients insuffisants rénaux, il est légitime de s'interroger si la population indiquée ci-dessus ne bénéficierait pas davantage d'un traitement plus intensif de l'hypertension et de l'hyperglycémie (par exemple d'objectifs thérapeutiques au-dessous de 135 mmHg, respectivement de 7.5 %), plutôt que d'un traitement par un iSGLT-2, dont les effets indésirables sont fréquents et parfois graves.

Face au défi que représente l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en lien avec « l'épidémie » de diabète que rencontrent les pays industrialisés, de nombreux spécialistes ont porté un grand intérêt au potentiel effet bénéfique des iSGLT-2 sur la fonction rénale. Deux études en particulier (essais de grande envergure randomisés et contrôlés) ont focalisé l'attention, laissant espérer le développement d'un traitement efficace pour ralentir cette complication fréquente du diabète : DECLARE-TIMI (critère d'évaluation secondaire) [11] et CREDENCE (critère d'évaluation primaire) [18].

DECLARE-TIMI comprenait des patients dont les caractéristiques sont décrites au point 1 ci-dessus et dont le DFGe moyen était de 85 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI). Cette étude comportait un critère d'évaluation secondaire composite relativement complexe, défini par (1) une diminution de 40 % ou plus du DFGe conduisant à une clairance < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, (2) une insuffisance rénale terminale ou (3) un décès d'origine rénale.

Sur la base de ce critère, une différence statistiquement significative était constatée entre le groupe *Placebo* et *Dapagliflozine* en faveur de cette dernière, mais de faible ampleur (différence d'incidence annuelle du critère composite de 0.3 % entre les deux groupes) et liée principalement au 1<sup>er</sup> item (diminution de ≥ 40 % du DFGe conduisant à une clairance < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) [11].

Dans l'essai CREDENCE, les patients inclus étaient plutôt jeunes (63 ans en moyenne) et présentaient une hémoglobine glyquée et une tension artérielle systolique relativement élevées (8.3 % respectivement 140 mmHg), ainsi qu'une insuffisance rénale chronique (DFGe : 30-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> / moyenne : 56 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) et une albuminurie anormale (rapport albumine-créatinine urinaire compris entre 300 et 5'000 mg/g). Le critère primaire composite était également complexe et défini par (1) une insuffisance rénale au stade terminale (dialyse, greffe rénale ou baisse du DFGe au-dessous 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), (2) un taux de créatinine sérique doublé par rapport aux valeurs initiales ou (3) un décès de maladie rénale ou cardiovasculaire.

Comme indiqué dans le tableau ci-après, l'incidence annuelle du critère composite était significativement inférieure de 1.8% (p < 0.001) dans le groupe *Canagliflozine*. Cependant, seuls étaient significatifs les critères de jugement « doublement de la créatinine sérique » et « baisse du DFGe au-dessous 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> » et globalement, la différence de DFGe entre le groupe *Canagliflozine* et *Placebo* était nul la première année et de 5 mL/min/1.73m<sup>2</sup> après 3.5 ans [18].

CREDESCENCE [18]		
Critère composite d'évaluation (primaire)	Différence absolue (canagliflozine versus placebo)	
Insuffisance rénale au stade terminale - baisse du DFGe au-dessous 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup> - dialyse, greffe rénale	0.9 % (p < 0.01) 0.4 % (NS*)	1.8 % (p < 0.01)
Doublement du taux de créatinine sérique	1.3 % (p < 0.01)	
Décès de maladie rénale	0.09 % (NS*)	

\*NS = non-significatif

Il est par conséquent légitime de s'interroger si les patients relativement jeunes de l'étude CREDESCENCE, dont la moitié présentait une maladie cardiovasculaire, n'auraient pas davantage bénéficié d'un traitement plus intensif de l'hypertension et de l'hyperglycémie que d'un traitement par un iSGLT-2, dont les effets indésirables sont fréquents et parfois graves (cf. point 3. ci-dessous).

D'autre part, les résultats positifs de ces 2 études, basés presque exclusivement sur une baisse de la valeur de créatinine sérique pourraient présenter des biais. En effet, cette variable biologique peut être influencée par de nombreux facteurs. Certains experts mentionnent notamment une possible influence de la canagliflozine sur la masse musculaire (diminution par stimulation de la néoglucogenèse). La valeur de créatininémie pourrait donc être sous-estimée, avec une diminution des taux plasmatiques qui ne proviendrait pas d'un effet protecteur sur la fonction rénale, mais de l'effet du médicament sur la production de créatinine [19,20].

### 3. Quels sont les effets indésirables et les limites d'utilisation des iSGLT2 ?

Les infections urogénitales représentent les effets indésirables les plus fréquemment relevés. Les femmes comme les hommes peuvent être touchés et des complications, telles que *pyélonéphrites* et *gangrènes de Fournier* sont décrites. Parmi les autres effets indésirables graves figurent des cas fatals d'acidocétose diabétique et des amputations des extrémités.

Les autorités sanitaires ont conscience des potentiels risques liés à ces traitements puisque les iSGLT-2 font l'objet d'un plan de gestion des risques européen [29].

Parmi les effets indésirables les plus courants et/ou les plus graves des iSGLT-2 figurent [21] :

- Infections du tractus urinaire : +2-4 % versus placebo (en particulier chez les patientes âgées)
- Infections génitales : +1-3 % chez les hommes et +4-9 % chez les femmes [22]
- Hypovolémie : incidence de 2-4 % (en particulier chez les patients âgés) [23]
- Amputation : +2 % (surtout décrite pour la canagliflozine)
- Acidocétose diabétique euglycémique : 0.3-0.5 %
- Fasciite nécrosante des organes génitaux ou du périnée (gangrène de Fournier)

Une infection urogénitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante.

L'augmentation des infections urogénitales peut s'expliquer par le mécanisme d'action des iSGLT-2 (augmentation de la concentration de sucre dans les urines) [24,25].

#### Limites d'utilisation

- **DFGe < 60-45mL/min/1.73m<sup>2</sup> :**

Le mécanisme d'action rénale des iSGLT2 limite leur utilisation chez des patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Entre 60 et 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, certains fabricants proposent une adaptation de la dose journalière. Au-dessous de 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, les iSGLT-2 ne sont pas recommandés (efficacité insuffisante avec un manque de données cliniques fiables, possible augmentation des effets indésirables). [23,24]

- **Patients âgés (> 75 ans) :**

Risque de déplétion volumique accrue : la prudence est requise notamment lors d'antécédents

d'hypotension et sous traitement par diurétique. Chez les patients > 85 ans, l'initiation n'est pas recommandée (absence de données) [23,26].

- **Etat aigu (IRA, sepsis, opération) ou catabolique (cancer, cachexie) :**  
Risque d'acidocétose augmenté [21,22,29].

#### 4. Chez quel patient-type, les études cliniques disponibles permettent d'envisager une balance efficacité/risque favorable des iSGLT-2 ?

Si l'on considère les études de sécurité cardiovasculaire indiquées ci-dessus, l'instauration d'un iSGLT-2 chez un patient diabétique pourrait se justifier dans le contexte suivant :

- Âge de 50 à 70 ans et BMI entre 25 et 35 kg/m<sup>2</sup>
- Diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par un traitement de metformine
- Maladie cardiovasculaire préexistante (AVC, maladie coronarienne)
- Fonction rénale > 45-60 mL /min/1.73m<sup>2</sup> (selon la molécule prescrite)
- Absence de traitements néphrotoxiques concomitants
- Risque d'infection urogénitale limité

#### Références

- [1] Diabetologia. 2020 Feb;63(2):221-8
- [2] HAS - Commission de la transparence « Avis Jardiance », fév. 2019
- [3] www.nice.org.uk/guidance/ta390. "Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin ... for treating type 2 diabetes", Technology appraisal guidance, 25 May 2016
- [4] Rev Med Suisse 2019;15:1423-4
- [5] Rev Med Suisse 2019;15:1103-4
- [6] Rev Med Suisse 2020;16 :1186-90
- [7] Rev Prescrire 2016;36(389):168-73
- [8] AMB 2010;44:65
- [9] Diabetes Obes Metab 2017;19:721-8 [Abstract]
- [10] N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- [11] N Engl J Med 2019;380:347-57.
- [12] N Engl J Med. 2017;377(7):644-657
- [13] Rev Med Suisse 2017;13:1421-26
- [14] JAMA 2007;298(10):1189-95
- [15] Lancet 1998;352: 837-65
- [16] www.swissmedic.ch, AstraZeneca 20.07.2020: "Summary of the Risk Management Plan (RMP) for Forxiga® (dapagliflozin)"
- [17] Rev Med Suisse 2017;13:1421-26
- [18] N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306
- [19] Diabetologia. 2017;60(2):215-25
- [20] Lancet. 2013;382(9896):941-50
- [21] IBM Micromedex DRUGDEX. www.micromedexsolutions.com, consulté le 16.01.2020
- [22] Rev Prescrire 2020;40(441):485-87
- [23] www.swissmedicinfo.ch, consulté le 27.05.2020
- [24] Drug Ther Bull. 2019;57(8):117
- [25] Rev Prescrire 2019;39(426):262
- [26] Drug Ther Bull. 2016;54(7):78-81
- [27] www.uptodate.com, "Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors ... in type 2 diabetes mellitus", Update 04.2020
- [28] N Engl J Med 2019;381:1995-2008
- [29] Rev Med Suisse 2017;13:1164-7

CF, CL et JW

## Informations cliniques

ACOD - Les données issues de la « vraie vie » ne corroborent pas toujours les résultats des études cliniques randomisées.

**Des études de cohortes provenant de 4 pays européens indiquent un risque de saignement globalement comparable entre les AVK et les ACOD, mais un risque cardiovasculaire potentiellement augmenté avec ces derniers. Ces données remettent en question le meilleur profil efficacité/risque des ACOD en comparaison aux AVK souvent relevé par les fabricants et certaines sociétés savantes.**

Dans le cadre des études contrôlées randomisées menées en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, les substances apixaban, édoxaban, rivaroxaban et dabigatran (anticoagulants oraux directs (ACOD)) semblaient démontrer une efficacité au moins égale à celle des antagonistes de la vitamine K (AVK), ainsi qu'une sécurité d'utilisation potentiellement meilleure.

Cependant, les données issues de la « vraie vie » semblent un peu plus contrastées que celles observées dans le cadre des études contrôlées randomisées, comme le démontre un rapport récent publié par Swissmedic, en fin d'année passée. En effet, plusieurs études observationnelles menées en Europe au cours de ces dernières années, relèvent un profil efficacité/risque parfois meilleur des AVK en comparaison aux ACOD.

### Données d'efficacité

Une étude incluant 37 439 patients avec fibrillation auriculaire a montré, après un an de traitement par ACOD ou AVK, un nombre significativement supérieur de décès, d'événements cardiovasculaires (à l'exception des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques) ou de saignements sévères dans le groupe recevant un ACOD par rapport aux patients traités par AVK. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Données d'efficacité**

	<b>Ratio du taux d'incidence [IRR]</b>
Décès	1,22 ; IC à 95 % : 1,17-1,28
Accident vasculaire cérébral ischémique	1,90 ; IC à 95 % : 1,69-2,15
Accident vasculaire cérébral non spécifié	2,04 ; IC à 95 % : 1,16-3,70
Accident vasculaire cérébral transitoire	1,52 ; IC à 95 % : 1,29-1,79
Infarctus du myocarde	1,26 ; IC à 95 % : 1,10-1,45
Embolie artérielle	1,75 ; IC à 95 % : 1,32-2,32
Saignements sévères	1,92 ; IC à 95 % : 1,71-2,15
Accident vasculaire cérébral hémorragique	0,94 ; IC à 95 % : 0,76-1,17 (non significatif)

### Données de sécurité

Quatre cohortes provenant du Danemark, d'Allemagne, de Grande-Bretagne et d'Espagne comprenant au total 251 719 patients ont été évaluées. Ce n'est qu'au Danemark que l'on a pu observer un risque de saignement lié aux ACOD significativement plus faible que le risque lié aux AVK avec 16 % de moins de saignements sévères (*hazard ratio [HR]* : 0,84 ; IC à 95 % : 0,79-0,90). À l'inverse, en Grande-Bretagne, les ACOD ont été associés à des saignements sévères à une fréquence supérieure de 13 % (HR : 1,13 ; IC à 95 % : 1,02-1,25).

La fréquence des saignements gastro-intestinaux a été significativement supérieure sur le plan statistique : de 48-67 % sous dabigatran et de 30-50 % sous rivaroxaban. Ce résultat a été signalé dans tous les pays, à l'exception du Danemark. Sous apixaban, le risque de saignement gastro-intestinal était plus faible par rapport aux AVK dans les études allemande et danoise, mais aucune différence n'était observée dans les études espagnole et britannique.

Les saignements intracrâniens sont survenus globalement plus rarement avec les ACOD qu'avec les AVK à l'exception du rivaroxaban en Grande-Bretagne (HR : 2,27 ; IC à 95% : 1.19-4.71).

Les différences observées entre les résultats issus des études randomisées contrôlées (financées par les entreprises pharmaceutiques) et des données issues de la vraie vie questionnent et devraient motiver les

## Informations cliniques

pouvoirs publics à exiger davantage d'investigations. Les divergences rencontrées pourraient en partie s'expliquer par les facteurs suivants : population incluse dans les essais randomisés hypersélectionnée avec moins de comorbidités que dans un contexte de vie réelle, où les patients sont en moins bonne santé, prennent davantage de traitements concomitants (risque d'interaction médicamenteuse plus important), respectent moins les contre-indications, les précautions d'emploi et les schémas posologiques reconnus.

### Situations à risque de thromboses

Les principales situations et erreurs connues pour exposer à un risque accru de thromboses sous ACOD sont : des doses oubliées et des prises retardées, des interactions médicamenteuses facteurs de sous-dose ou d'antagonisme d'effet, un changement de traitement avec passage d'un ACOD à un AVK sans co-administration des deux anticoagulants durant la période de relai, une clairance de la créatinine supérieure à 95 mL/min pour l'édoxaban.

### Situations à risque d'hémorragies

Les principales situations et erreurs connues pour exposer à un risque accru d'hémorragies sous ACOD sont : un âge avancé, une insuffisance rénale ou hépatique, un indice de masse corporelle inférieur à 18.5 kg/m<sup>2</sup>, certaines affections à risque d'hémorragies (ulcère gastro-intestinal, varices œsophagiennes, tumeur à haut risque d'hémorragies, hémorragie intracrânienne récente, anévrisme vasculaire, etc.), des interactions médicamenteuses facteurs de surdosage ou d'addition d'effets hémorragiques.

En pratique, lorsque des données issues de la « vraie vie » ne corroborent pas les résultats des études contrôlées et randomisées financées par l'industrie pharmaceutique, il y a lieu de garder un œil critique sur les potentiels avantages que les fabricants essaient de mettre en avant.

En ce qui concerne les ACOD, le respect des indications, contre-indications et posologies ainsi que l'évaluation des comorbidités et traitements concomitants des patients sont essentiels pour la bonne conduite d'un tel traitement. Même en l'absence de monitoring sanguin par rapport aux AVK, un suivi rapproché est nécessaire sous ACOD en réévaluant régulièrement la situation clinique des patients (insuffisance rénale, comédication, comorbidités, etc.).

#### Références

[1] Swissmedic Vigilance-News Edition 23 – novembre 2019

[2] La Revue Prescrire, Juil 2020, Tome 40 N°441, Pages 506-9

JF

### Prise en charge du syndrome de renutrition inappropriée

Le syndrome de renutrition inappropriée est une combinaison fréquente, largement sous-estimée et potentiellement mortelle de troubles métaboliques et signes cliniques survenant chez certains patients à risque (malnutrition chronique, dépendance chronique à l'alcool, anorexie mentale, patients oncologiques et patients gériatriques) après reprise de l'alimentation. Il s'agit typiquement de graves troubles électrolytiques, de carences vitaminiques ainsi que d'une rétention de sodium et de liquide. La surveillance étroite des symptômes cliniques et des valeurs de laboratoire est d'une extrême pertinence pour reconnaître et prévenir un syndrome de renutrition inappropriée [1].

Dans ce cadre, un protocole a été mis au point en collaboration avec les services de Nutrition clinique et de Gastroentérologie de l'H-JU :

#### *Référence*

[1] Forum Medical Suisse 2017;17(24):523–528

## Informations pratiques

Auteurs : Juliane Fringeli, Jocelyn Roduit, Pascal Jornod

### Détection des patients à haut risque

**Critères majeurs : un ou plusieurs critères positifs**

▪ Perte de poids non volontaire de > de 15 % dans les 3 à 6 mois. ▪ Peu ou pas d'apports alimentaires depuis > 10 jours. ▪ IMC < à 16 kg/m<sup>2</sup>. ▪ Faible niveau sérique de K, P, Mg avant la renutrition.

**Critères mineurs : deux ou plusieurs critères positifs**

**IMC entre 16 et 18 kg/m<sup>2</sup>** ▪ Perte pondérale involontaire > 10 % en 3-6 mois ▪ aucun ingesta ou ingesta limités pendant > 5 jours ▪ histoire d'abus d'alcool ou de médicaments ou intoxication médicamenteuse (insuline, chimiothérapie, antiacide, diurétiques et laxatifs)

### Prise en charge médicale

**Avant de commencer la réalimentation :**

1. Mesures des électrolytes : Phosphate, Magnésium, Potassium, Sodium, Calcium, Glucose, Urée, Créatine. Si indication à une nutrition parentérale, ajouter ASAT, ALAT, Triglycérides.
2. Traitements prophylactiques : 300 mg de Thiamine IV (Benerva® amp 10 mg/mL) au moins 30 minutes **avant** de commencer la réalimentation et pendant 4 jours et 1 comprimé de Supradyn Energy® cpr eff (hors-forfait et ordonnance hors-liste nécessaire).
3. Demande de consultation de nutrition par le SIC

Hypophosphorémie		Hypokaliémie		Hypomagnésémie	
(P) Plasm mmol/l	Supplémentation	(K) Plasm mmol/l	Supplémentation	(Mg) Plasm mmol/l	Supplémentation
0.3 à 0.8	15-30 mmol IV ou per os /j	3 à 3.5	30-80 mmol/j iv ou per os	0.5-0.7	13-34 mmol/j per os
< 0.3	0.25-1.0 mmol/kg en 8-12 h iv	<3.0	2-4 mmol/kg/j iv	<0.5	1.5-3 mmol/h iv
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Oral : 1 comprimé de <b>phosphate sandoz®</b><sup>1</sup> cpr eff 500 mg<sup>1</sup> contient 16.1 mmol de P</li><li>▪ 1 ampoule de <b>K-phos®</b> 13.6 % 10 mL contient 10 mmol de P et 10 mmol de K</li></ul> <p>▲ Se référer au protocole FAMI pour les modalités d'administration. <u>Attention aux incompatibilités lors de l'administration.</u></p>		<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1 ampoule de <b>KCl®</b> 15 % 10 mL contient 20 mmol de K.</li></ul> <p>▲ <b>adapter selon apport de K-phos®</b></p> <p>▲ Se référer au protocole FAMI pour les modalités d'administration <u>Attention aux incompatibilités lors de l'administration</u></p>		<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1 ampoule de <b>Magnésium sulfate 10 %®</b> 10 mL contient 4 mmol de Mg</li></ul> <p>▲ Se référer au protocole FAMI pour les modalités d'administration <u>Attention aux incompatibilités lors de l'administration</u></p>	

### Suivi électrolytique et prise en charge nutritionnelle

- Dosage (P, K, Mg) 5h après le début de la supplémentation pendant que les perfusions d'électrolytes coulent encore. Contrôle des électrolytes en cas d'insuffisance sévère toutes les 6 heures jusqu'à normalisation et en cas d'insuffisance modérée toutes les 24 heures ▲ tant que les électrolytes ne sont pas corrigés, ne pas commencer le support nutritionnel.
- Dès correction des électrolytes, introduire le support nutritionnel.
- En cas d'hypophosphorémie < à 0.6 mmol/L, arrêter, supplémenter et reprendre le support nutritionnel.

<sup>1</sup> Médicament étranger (ordonnance hors-liste nécessaire pouvant être faite à posteriori)

## Informations pratiques

### Fichiers *Informations médicament* et *Administration des médicaments non parentéraux* (NINJA)

La Pharmacie interjurassienne met à disposition de ses institutions partenaires des données issues de fichiers d'informations sur les médicaments disponibles dans l'application REFMED (Référentiel Médicament). Ces outils sont développés et mis à jour par la Pharmacie du CHUV. N'hésitez pas à les utiliser et/ou à solliciter les pharmaciens à ce sujet.

**Un lien d'accès direct à REFMED est disponible depuis les pages d'accueil d'Intranet des Hôpitaux du Jura et du Jura bernois.**

Le fichier d'administration des médicaments injectables (**FAMI**), déjà présenté dans un précédent numéro (cf. Bulletin PIJ-Medic N°23), est un outil qui contient des informations de dilution, administration et conservation pour la plupart des médicaments injectables référencés à la pharmacie. Il inclut non seulement des données de Swissmedicinfo, mais également toute une série d'autres références et de données pratiques et de laboratoire (administration sous-cutanée en soins palliatifs, solutions concentrées en soins intensifs, etc.).

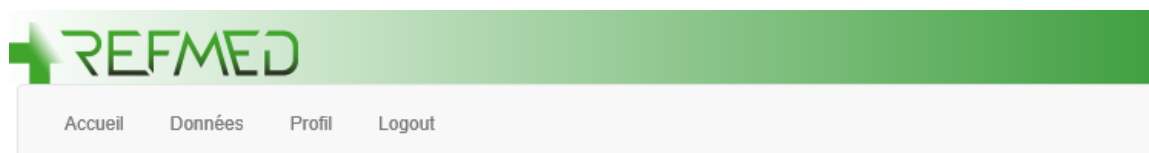
Nous vous présentons ci-dessous deux autres fichiers d'informations, moins connus, mais également à disposition des soignants : **Informations médicament** et *Administration des médicaments Non INJECTables* (**NINJA**).

JF

#### 1. Informations médicament

Le fichier Informations médicament donne notamment des informations sur les modalités d'administration des médicaments tels que la possibilité d'administrer un traitement par sonde d'alimentation ou de couper/écraser un comprimé.

Exemple : Metoprolol comprimés retard 25 mg



Bienvenue dans l'application R E F M E D

Informations :

Informations médicament	Fichier d'administration des médicaments injectables (FAMI)
Médicaments de la liste	Fichier d'administration des médicaments non parentéraux (NINJA)
Préparations magistrales	
Médicaments SwissDRG	

# Informations pratiques

The screenshot shows the REFMED website header with the logo and navigation links: Accueil, Données, Profil, Logout. On the left, there are three main menu categories: Médicaments, FAMI, and NINJA, each with a list of sub-options. The main content area is titled 'Critères de recherche simple' and contains a search form. A callout bubble points to the 'Nom du médicament' field, which contains the text 'metopr'. Below this field are fields for 'Composition' and two buttons: 'Chercher' and 'Initialiser'.

Saisissez le nom du médicament dans le champ « Nom du médicament »

The screenshot shows the REFMED search results page. The search criteria from the previous page are visible at the top. The main content is a table of search results. A callout bubble points to the first result in the table, 'Métoprolol Mepha - comprimé retard - 25 mg', which is circled in red. The table has several columns, including 'Nom', 'L', and 'LS'.

Cliquer sur le nom du médicament souhaité

Nom	L	LS
Métoprolol Axapharm - comprimé retard - 50 mg		LS
Métoprolol Axapharm - comprimé retard - 100 mg		LS
Métoprolol Axapharm - comprimé retard - 200 mg		LS
Métoprolol Mepha - comprimé retard - 25 mg	L	LS
Métoprolol Mepha - comprimé retard - 50 mg	L	LS
Métoprolol Mepha - comprimé retard - 100 mg	L	LS
Métoprolol Mepha - comprimé retard - 200 mg	L	LS
Métoprolol Retard Actavis - comprimé retard - 25 mg		
Métoprolol Retard Actavis - comprimé retard - 50 mg		

# Informations pratiques

**INFOMED** Métoprolol Mepha - comprimé retard - 25 mg

Imprimer ▼ Fermer

**Données médicament**

- Description
- Infos complémentaires**
- Composition
- Compendium
- SwissMedicInfo
- + Conditionnements / pharmacode

**Infos complémentaires**

Sécable en 2  
Ne pas écraser  
Peut être dispersé ou dissous dans l'eau  
Administration par sonde d'alimentation entérale : Oui

En site gastrique: Oui  
En site duodéнал: Oui  
En site jéjunal: Appeler la pharmacie

Remarques : Ne pas écraser (pellets à libération prolongée) mais disperser dans de l'eau.  
Risque de boucher la sonde; Seulement pour des sondes de diamètre : > 8 F

1 prises/applications quotidiennes par défaut  
Administration : **Indépendamment des repas**

Conditions de stockage : Température ambiante (15-25°C)

## 2. Fichier d'Administration des médicaments Non INjectables (NINJA)

Le fichier NINJA contient des informations sur les propriétés, indications, précautions d'emploi, administration, préparation, conservation de médicaments non parentéraux. Ce fichier NINJA contient actuellement une majorité de données destinées aux services de Pédiatrie.

Exemple : Ospan 400 (phénoxy méthylpénicilline)

**REFMED**

Accueil Données Profil Logout

### Bienvenue dans l'application REF MED

Informations :

Informations médicament	
Médicaments de la liste	Fichier d'administration des médicaments injectables (FAMI)
Préparations magistrales	<b>Fichier d'administration des médicaments non parentéraux (NINJA)</b>
Médicaments SwissDRG	

Ospen 400 - sirop - 80000 UI/mL



Imprimer Fermer

- NINJA
- Description
  - Orale
  - Protocoles pédiatriques
  - **Pédiatrie**
- Données médicament

Orale / Pédiatrie

<b>Pharmacologie</b>	
<b>Propriétés</b>	La phénoxyéthylpénicilline est un antibiotique bactéricide de type bêta-lactame (pénicilline V) inhibant la synthèse des parois cellulaires de bactéries Gram + et de certaines bactéries Gram - sensibles.
<b>Pharmacocinétique</b>	Absorption : >50%. Excrétion biliaire et rénale. t1/2 (adultes) : 1,5 h, prolongée en cas d'insuffisance rénale.
<b>Indications / posologies</b>	
<b>Indication</b>	<b>Posologie</b> < 27 kg : 500 000 UI 2x/jour pendant 10 jours (ou selon prescription médicale). > 27 kg : 1 000 000 UI 2x/jour pendant 10 jours (ou selon prescription médicale). < 3 ans : 200 000 UI 2x/jour. > 3 ans : 400 000 UI 2x/jour.
<b>Infektions à germes sensibles (AMM pédiatrique) : pharyngite à streptocoque.</b>	
<b>Prophylaxie anti-pneumocoque (drépanocytose, habituellement jusqu'à 5 ans)</b>	
<b>Contre-indications / précautions</b>	
<b>Hypersensibilité aux pénicillines ou à un des excipients.</b>	
<b>Précautions : insuffisance rénale ; cf. aussi effets indésirables.</b>	
<b>Interactions</b>	
<b>N-acétylcystéine : à administrer si possible à distance de l'amoxicilline.</b>	
<b>Méthotrexate : excrétion réduite par les pénicillines (risque de toxicité).</b>	
<b>Administration</b>	
<b>Orale / par sonde entérale.</b>	
<b>A prendre à jeun (en dehors des repas, y c. le lait).</b>	
<b>Administration par sonde d'alimentation entérale : Oui</b>	
<b>En site duodénal: Oui</b>	
<b>En site gastrique: Oui</b>	
<b>En site jéjunal: Oui</b>	
<b>Effets indésirables</b>	
<b>Réactions allergiques, éruptions cutanées, prurit.</b>	
<b>Troubles gastro-intestinaux, nausées et vomissements, diarrhées.</b>	
<b>Stomatite, glossite.</b>	
<b>Surveillances particulières</b>	
<b>Etat général.</b>	
<b>Conservation</b>	
<b>Conditions de stockage : Frigo (2 - 8°C)</b>	
<b>Conservation après ouverture : 14 jours Frigo (2-8°C)</b>	
<b>Remarque générale</b>	
<b>400 000 UI = 250 mg.</b>	
<b>Syn. phénoxyéthylpénicilline benzathine.</b>	
<b>Autres dosage : sirop 750 (150 000 UI/mL), cpr 1 MIO UI.</b>	

Données posologiques, précautions d'emploi, administration, surveillance, etc.

### Nouvelles collaboratrices à la Pharmacie

La Pharmacie interjurassienne a accueilli deux nouvelles collaboratrices, Madame Nesma Bensalah et Madame Laurane Girard.

Pharmacienne diplômée et au bénéfice d'une spécialisation en pharmacie hospitalière acquise aux Hospices civils de Lyon, Mme Nesma Bensalah, a rejoint le secteur « Pharmacie clinique et Assistance pharmaceutique » de la PIJ, le 1<sup>er</sup> mai 2020.

Mme Girard, pharmacienne diplômée, a également rejoint l'équipe de la PIJ le 1<sup>er</sup> mai 2020, dans le but d'effectuer sa spécialisation FPH en pharmacie hospitalière et clinique.



*Mme Nesma Bensalah*



*Mme Laurane Girard*

---

Rédaction et mise en page : Catherine Delafontaine (CD), Camille Fallet (CF), Juliane Fringeli (JF), Lucie Thomas (LT), Joël Wermeille (JW)

Relecture : Mélanie Brulhart (MB), Catherine Delafontaine (CD), Juliane Fringeli (JF), Pierre-Alain Jolivot (PAJ) et Joël Wermeille (JW)

Validation : Dresse Lisa Brockhaus, Dresse Martine Decosterd, Dr André-Philippe Méan, Dr Daniel Diaz Rodriguez, Catia Filieri, Dr Emilio Valvini, Juliane Fringeli, Dr Riccardo Vandoni, Dr Grégoire Gremaud, Dr Joël Wermeille