



## 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

Dr Martine Decosterd  
Mme Catia Filieri  
Mme Juliane Fringeli  
Dr Grégoire Gremaud  
Dr Vera Portillo

Dr Emilio Valvini  
Dr Riccardo Vandoni  
Dr Michel Walder  
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**

- Pansements hors-liste autorisés et indications reconnues

### **INFORMATIONS CLINIQUES**

- Mise au point sur les suppléments en calcium et vitamine D3
- Le point sur les médicaments ophtalmologiques

### **INFORMATIQUES PRATIQUES**

- Nouveaux collaborateurs de 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 : septembre – novembre 2018

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
<b>Aethoxysklerol</b> fio. 1% 300 mg/30 mL (polidocanol)	<b>Sclerovein</b> fio. 1% 300 mg/30 mL (polidocanol)	Retrait du marché.
<b>Arteoptic</b> gttes opht 2%, 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Askina Foam</b> non-adhésif 5 x 7 cm	<b>Aquacel Foam</b> non-adhésif 5 x 5 cm	Pansements équivalents en termes d'efficacité, meilleure praticité d'emploi, meilleur marché.
<b>Askina Foam</b> non-adhésif 10 x 10 cm	<b>Aquacel Foam</b> non-adhésif 10 x 10 cm	
<b>Benerva</b> cpr 300 mg	<b>Vitamine B1 Streuli</b> cpr 300 mg	Remplacement par un médicament pris en charge par les caisses-maladie.
<b>Betoptic S</b> gttes opht. 0.25%, 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Cymbalta</b> caps 30 mg	<b>Duloxétine</b> caps 30 mg	Génériques. Médicaments disponibles sans ordonnance interne pour les services de Psychiatrie aiguë.
<b>Cymbalta</b> caps 60 mg	<b>Duloxétine</b> caps 60 mg	
<b>Digoxin</b> cpr 0.125 mg	<b>Digoxine-Juvisé</b> cpr 0.125 mg	Mêmes produits, nouvelle dénomination.
<b>Digoxin</b> cpr 0.25 mg	<b>Digoxine-Juvisé</b> cpr 0.25 mg	
<b>Digoxin</b> amp. 0.5 mg/2 mL	<b>Digoxine-Juvisé</b> amp. 0.5 mg/2 mL	
<b>Ialugen Hydro</b> 10 x 10 cm	-	Retrait du marché et pratiquement plus utilisé. Cf. nouvelle liste des pansements hors-liste autorisés page 5.
<b>Maxitrol</b> gttes opht 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Maxitrol</b> ong opht. 3.5 g	-	Cf. article page 11.
<b>Methylenblau</b> 1% amp. 50 mg/5 mL	<b>Metiblo</b> 1% amp. 50 mg/5 mL	Retrait du marché. Présent dans l'assortiment complémentaire des antidotes. Metiblo 1% amp. 50 mg/5 mL est un médicament étranger nécessitant une ordonnance interne.
<b>Spersadex Mono</b> gttes opht 0.1% 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Spersapolymyxin</b> gttes opht.	-	Cf. article page 11.
<b>Suprasorb P</b> adhésif 7.5 x 7.5 cm	<b>Aquacel Foam</b> adhésif 8 x 8 cm	Pansements équivalents en termes d'efficacité, meilleure praticité d'emploi, coûts identiques.
<b>Suprasorb P</b> adhésif 10 x 10 cm	<b>Aquacel Foam</b> adhésif 10 x 10 cm	
<b>Telebrix 30</b> Meglumine fio. 30 mL	<b>Telebrix 30</b> Meglumine fio. 100 mL	Retrait du marché du conditionnement à 30 mL.
<b>Timoptic</b> gttes opht 0.5% 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Trusopt</b> gttes opht. 2%, 5 mL	-	Cf. article page 11.
<b>Ventolin</b> sol. monodoses 1.25 mg/2.5 mL	-	Retrait du marché. L'alternative disponible dans la liste des médicaments est Ventolin sol. 0.5%, 5 mg/mL, 20 mL, qui nécessite d'être dilué avant utilisation.
<b>Voltaren Ophta CD</b> gttes opht.	-	Cf. article page 11.

## Liste des médicaments

### Médicaments introduits

- **Azopt susp. opht. 1%, 5 mL (brinzolamide)**  
Médicament de la famille des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique indiqué dans le traitement du glaucome.  
Cf. article page 11.
- **Co-Latanoprost gttes opht. 2.5 mL (1 mL = 50 mcg + 5 mg) (latanoprost + timolol)**  
Médicament associant une prostaglandine et un bêtabloquant indiqué dans le traitement du glaucome.  
Cf. article page 11.
- **Cosopt-S gttes opht. monodoses 0.2 mL (1 mL = 20 mg + 5 mg) (dorzolamide + timolol)**  
Médicament associant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant indiqué dans le traitement du glaucome. (*Conservation frigo ; une fois ouvert, conserver jusqu'à 4 semaines à température ≤ 25°C*)  
Cf. article page 11.
- **Dexafree UD gttes opht. monodoses 0.1%, 0.4 mL (dexaméthasone)**  
Médicament indiqué dans l'inflammation non infectieuse de l'œil requérant un traitement corticoïde.  
Cf. article page 11.
- **Floxal ong. opht. 0.3 %, 3 g (ofloxacin)**  
Médicament indiqué dans le traitement des infections bactériennes du segment antérieur de l'œil et des annexes provoquées par des bactéries sensibles à l'ofloxacin.  
Cf. article page 11.
- **Floxal UD gttes opht. monodoses 0.3 %, 0.5 mL (ofloxacin)**  
Médicament indiqué dans le traitement des infections bactériennes du segment antérieur de l'œil et des annexes provoquées par des bactéries sensibles à l'ofloxacin.  
Cf. article page 11.
- **Indophtal UD gttes opht. monodoses 0.1 %, 0.35 mL (indométacine)**  
Médicament indiqué dans les inflammations oculaires, introduit en liste en complément d'Indophtal gttes opht. 0.1%, 5 mL.  
Cf. article page 11.
- **Kalcipos-D3 cpr 500 mg/800 UI (calcium + vitamine D)**  
Médicament introduit en liste en complément de Calcimagon D3 forte cpr 1000 mg/800 UI.  
Cf. article page 6.
- **Lacrycon gel opht. flacon-doses 0.65 mL (acide hyaluronique)**  
Médicament de la famille des larmes artificielles introduit en liste en complément des produits à base de polyvidone et carbomère.  
Cf. article page 11.
- **Lacryvisc SE gel opht. monodoses 0.5 g (carbomère)**  
Médicament de la famille des larmes artificielles dorénavant disponible sans ordonnance interne pour l'ensemble des services.  
Cf. article page 11.
- **Latanoprost gttes opht. 0.005%, 2.5 mL (latanoprost)**  
Médicament de la famille des prostaglandines indiqué dans le traitement du glaucome.  
Cf. article page 11.
- **Pred Forte susp opht. 1%, 5 mL (prednisolone)**  
Médicament indiqué dans l'inflammation non infectieuse de l'œil requérant un traitement corticoïde.  
Cf. article page 11.

## Liste des médicaments

- **Protagent SE gttes opht. monodoses 0.4 mL (polyvidone)**  
Médicament de la famille des larmes artificielles introduit en complément de Protagent gttes opht. 10 mL (polyvidone).  
Cf. article page 11.
- **Timoptic-XE gttes opht. 0.25%, 2.5 mL (timolol)**  
Médicament de la famille des bêtabloquants indiqué dans le traitement du glaucome.  
Cf. article page 11.
- **Timoptic-XE gttes opht. 0.5%, 2.5 mL (timolol)**  
Médicament de la famille des bêtabloquants indiqué dans le traitement du glaucome.  
Cf. article page 11.
- **Tobrex gttes opht. 0.3%, 5 mL (tobramycine)**  
Médicament indiqué dans les infections de l'œil et de ses annexes, provoquées par des bactéries sensibles à la tobramycine. Attention au risque de confusion entre le Tobrex (sans corticoïde) et le TobraDex (avec corticoïde).  
Cf. article page 11.
- **Tobrex ong. opht. 0.3%, 3.5 g (tobramycine)**  
Médicament indiqué dans les infections bactériennes de l'œil et de ses annexes, provoquées par des bactéries sensibles à la tobramycine. Attention au risque de confusion entre le Tobrex (sans corticoïde) et le TobraDex (avec corticoïde).  
Cf. article page 11.

## Médicaments réservés et médicaments d'urgence

- **Aquacel Foam non-adhésif 15 x 15 cm (pansement mousse/hydrocellulaire)**  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Consultation ambulatoire des plaies.
- **Bepanthen Plus spray (dexpanthenol + chlorhexidine)**  
Médicament disponible sans ordonnance interne uniquement pour la médecine du Personnel.
- **Botox subst. sèche 100 UI/2 mL (toxine botulinique)**  
Médicament indiqué dans la prise en charge de certaines affections neurologiques et vésicales. Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Rééducation, de Neurologie et du Bloc opératoire.
- **Céfazoline gttes opht. kit 10 mL (préparation magistrale)**  
Médicament indiqué dans le traitement des infections bactériennes du segment antérieur de l'œil et de ses annexes provoquées par des bactéries présentant une résistance présumée aux fluoroquinolones.  
Céfazoline gttes opht. Kit est introduit dans la liste des médicaments d'urgence d'exception (ordonnance interne nécessaire).  
Lieu de stockage et quantité : HJB SA – St-Imier : Urgences (1 eo)
- **EllaOne cpr 30 mg (ulipristal)**  
Médicament indiqué dans la contraception d'urgence dans les 120 heures suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Gynécologie-Obstétrique.

## Liste des médicaments

- **Empressin amp. 40 UI/2 mL (argipressine)**  
Médicament indiqué dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines dans le cadre des états de choc septique.  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services des Soins intensifs.
- **Humalog amp. 100 UI/mL, 10 mL (analogue de l'insuline humaine)**  
Médicament réservé aux services des Urgences, Soins intensifs et Anesthésie dans le but de limiter le risque de confusion entre Humalog ampoules et Humalog Kwikpen au moment de la prescription.
- **Mepilex Lite compresses 6 x 8.5 cm (pansement mousse/hydrocellulaire)**  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Gynécologie-Obstétrique en remplacement de Bepanthen Plus spray.
- **Methotrexat amp. 2.5 mg/1 mL (methotrexate)**  
Remplace Methotrexate amp. 10 mg/1 mL (retrait du marché) pour lequel aucun dosage équivalent n'est disponible.  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services d'Oncologie, d'unités Ambulatoires et de Gynécologie-Obstétrique.
- **Triofan Physiologic monodoses 5 mL (chlorure de sodium 0.9%)**  
Nouvelle dénomination de Physiologic monodoses 5 mL. Le produit reste inchangé.  
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Pédiatrie, Gynécologie-Obstétrique et Physiothérapie.

OW

## Politique du médicament

### Pansements hors-liste autorisés et indications reconnues

Afin de mieux suivre l'utilisation des pansements hors-liste et faciliter leur gestion au niveau de la pharmacie, la Commission des Médicaments a souhaité qu'une liste précise de produits autorisés, ainsi que le cadre de leur utilisation (indications), soit établie.

Cette liste a été créée et est mise à jour à jour par le groupe de travail « Pansements thérapeutiques » et validée par la Commission des Médicaments.

Les prescripteurs sont priés d'utiliser en premier lieu les pansements figurant dans la liste des médicaments. Dans les rares cas où ceux-ci ne conviennent pas, il est possible de prescrire les pansements mentionnés dans la liste ci-dessous, au moyen d'une ordonnance interne nominale. L'indication doit figurer clairement sur l'ordonnance et faire partie des indications reconnues mentionnées ci-dessous. **Les tailles disponibles sont celles mentionnées sous le produit.**

Tout autre pansement ou indication ne sont en principe pas reconnus ni acceptés par la Commission des Médicaments. Les demandes pour de nouveaux produits ou d'autres indications doivent être adressées officiellement à la Commission des Médicaments.

<b>Pansements à l'argent</b>	
Aquacel Ag Extra 5x5 cm 10x10 cm mèches 2x45 cm	Plaie infectée (rougeur, chaleur, douleur, exsudat purulent), plaie à risque infectieux élevé : brûlure, pied diabétique, plaie post-opératoire (gastro-duodénale, colique, évt. orthopédique), kyste sacro-coccygien. <i>Indication de prix : 30 % plus cher que l'Aquacel Extra sans argent.</i>
<b>Pansements siliconés :</b>	
Mepitel 8x10 cm	Greffe et prise de greffe, système VAC si l'Adaptic ne convient pas. <i>Indication de prix : 6 x plus cher que les interfaces sans silicone.</i>
Mepilex Transfer 10x12 cm 15x20 cm	Plaie très exsudative si la peau périphérique est atteinte et /ou dans des zones difficiles (pieds, mains). <i>Indication de prix : 6 x plus cher que les interfaces fins sans silicone.</i>
Mepilex Lite 10x10 cm 15x15 cm Mepilex Border Lite 4x5 cm	Chirurgie esthétique et réparatrice, pansement au visage, mains ou pieds. <i>Indication de prix : 25 % plus cher que le Mepilex Border.</i>
<b>Autres pansements</b>	
Prisma 28 cm <sup>2</sup>	Plaie atone (sans évolution depuis environ 3 semaines).
Prontosol sol 350 ml gel 30 ml	Plaie stagnante avec fibrine, fistule. <i>Indication de prix : gel 2 x plus cher que les hydrogels standards.</i>

CF

### Mise au point sur les suppléments en calcium et vitamine D3

#### Introduction

La question de la supplémentation en vitamine D3 suscite depuis plusieurs années beaucoup d'enthousiasme de la part des professionnels de santé et de la population générale, conduisant à une large utilisation de cette molécule pour ses effets sur les os voire sur d'autres tissus.

Cette situation a conduit, au cours de ces 5 dernières années, à la commercialisation d'une pléthore de spécialités à base de vitamine D3, seule ou associée au calcium. Dans ce contexte, la Commission des Médicaments a pris la décision de réévaluer les données de la littérature, afin d'adapter le cas échéant, la liste des médicaments.

Les métabolites de la vitamine D3 sont essentiels à l'absorption intestinale du calcium, ainsi qu'à la minéralisation osseuse. Une carence sévère peut conduire à une accumulation d'ostéoïde (matrice collagénique osseuse non minéralisée), se traduisant chez l'enfant par un rachitisme (déformations osseuses) et chez l'adulte, par une ostéomalacie (fissures osseuses, voire fractures accompagnées de douleurs musculo-squelettiques). Au côté de ses effets classiques sur l'homéostasie osseuse, la vitamine D3 semble exercer des effets pléiotropes sur la fonction d'autres tissus (muscle, système immunitaire, etc.) [1].

Cette revue de littérature s'est appuyée principalement sur les données de méta-analyses et de revues indépendantes, afin de répondre aux 6 questions ci-après :

1. La vitamine D3 sans calcium ajouté, a-t-elle montré une efficacité dans les études cliniques ?
2. L'association calcium-vitamine D3 a-t-elle montré une efficacité dans les études cliniques ?
3. Quels sont les effets indésirables de la vitamine D3 et du calcium ?
4. Quels patients faut-il supplémenter en calcium et/ou vitamine D3 et quelles doses sont à utiliser ?
5. Quelles sont les valeurs (cibles) pour débiter un traitement de vitamine D3 ?
6. Comment substituer la vitamine D3 ?

#### 1. La vitamine D3 sans calcium ajouté, a-t-elle montré une efficacité dans les études cliniques ?

Une revue de la littérature effectuée sur la base des méta-analyses publiées dans medline (26 méta-analyses consultées), n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité de la vitamine D3 (seule), que ce soit dans la prévention des fractures et des chutes, la prévention de cancers, la prévention des événements cardiovasculaires, d'affections auto-immunes, etc.

En revanche, et comme indiqué ci-dessous, la vitamine D3 associée à une supplémentation de calcium a démontré une efficacité modeste, mais significative dans la prévention des fractures.

L'augmentation majeure de la prescription de vitamine D3 au cours de ces 10 dernières années provient d'observations dans le cadre d'études épidémiologiques indiquant une corrélation entre un taux bas de vitamine D3 (concentration plasmatique de 25(OH)D < 50 nmol/L (=20 ng/mL)) et certaines pathologies et troubles cliniques : ostéoporose, fractures, cancers, infections, maladie auto-immunes, etc. [2].

Dès lors, la supplémentation en vitamine D3 est apparue pour beaucoup de professionnels de santé comme une solution idéale et facile à mettre en place, dans le but de prévenir ces affections. Cependant, des évidences cliniques sont-elles présentes pour confirmer l'efficacité de cette mesure sur le développement de ces pathologies ?

Une revue de la littérature a été effectuée sur la base des méta-analyses publiées dans medline et/ou référencées dans certaines revues médicales courantes (Revue Prescrire, Revue Médical Suisse, etc.), afin de répondre à cette question.

Vingt-six méta-analyses ont été trouvées, arrivant toutes à la même conclusion, à savoir l'absence de bénéfice clinique significatif de l'administration de la vitamine D3 seule (sans calcium ajouté) dans la prévention des fractures, des événements cardiovasculaires, du cancer et de la mortalité globale.

## Informations cliniques

On peut en particulier relever les résultats des travaux suivants :

- Une synthèse méthodique d'un groupe du réseau Cochrane a recensé 53 essais cliniques : supplémentation en vitamine D3 seule ou associée à du calcium *versus* placebo ou *versus* calcium seul en prévention des fractures. Les résultats montrent que la supplémentation en vitamine D3 seule n'a pas statistiquement réduit :
  - Le risque de fracture du col du fémur (RR=1.17, IC à 95%=0.98-1.41, 7 essais, 18'668 patients)
  - Le risque de fractures vertébrales (RR=1.13, IC à 95%=0.50-2.55, 4 essais, 5'698 patients)
  - Le risque d'une récurrence d'une quelconque autre fracture (RR=0.99, IC à 95%=0.91-1.09, 8 essais, 18'903 patients)A noter que cette synthèse a montré que l'association calcium-vitamine D3 avait un effet modeste sur la prévention des fractures (voir ci-dessous) [3].
- Une méta-analyse a retenu 7 essais randomisés ayant étudié la place de la vitamine D3 en prévention des fractures chez 68'517 patients âgés de 47 à 107 ans. La supplémentation par vitamine D3 n'a pas montré d'effet préventif sur la survenue de fractures quels que soient l'âge, le sexe, les antécédents de fractures, la prise de traitement associé, la voie d'administration ou la quantité administrée [4-5].
- Une récente étude a évalué si une supplémentation de vitamine D3 (hautes doses) 1 fois par mois (200'000 UI le premier mois, puis 100'000 UI par mois) réduisait l'incidence de cancer, ainsi que la mortalité due au cancer dans la population générale. Les résultats de ce travail montrent que ce schéma de supplémentation, pendant 4 ans, ne prévenait pas les cancers [6].
- Bien qu'il existe un lien entre la pression artérielle, le système rénine-angiotensine et la vitamine D3 (selon des études épidémiologiques et des modèles animaux), les études randomisées n'ont pas permis de mettre en évidence un abaissement de la pression artérielle en réponse à un apport supplémentaire de vitamine D3 [7].
- Une recherche documentaire de la Revue Prescrire effectuée en 2013, n'a pas recensé d'essai randomisé démontrant l'intérêt d'un traitement par vitamine D3 pour réduire le risque de cancers, d'infections, d'affections auto-immunes, d'affections cardiovasculaires ou métaboliques [8].

### 2. L'association calcium-vitamine D3 a-t-elle montré une efficacité dans les études cliniques ?

La revue de la littérature effectuée a permis de mettre en évidence une efficacité modeste, mais significative sur le risque de fracture, d'une supplémentation calcium-vitamine D3 dans une population à haut risque (population fragile institutionnalisée). Selon ces données, la dose de vitamine D3 doit se situer entre 400 et 800 UI par jour et celle de calcium à 1000 mg en 1 à 2 prise(s) journalière(s). En revanche, l'association calcium-vitamine D3 ne semble apporter qu'un bénéfice marginal en prévention primaire dans une population à bas risque (population vivant à domicile à faible risque de fracture).

Les données cliniques collectées dans le cadre de cette revue de littérature indiquent une efficacité modeste sur le risque de fracture de l'association calcium-vitamine D3 dans certaines populations : patients institutionnalisés à haut risque de fracture.

On peut en particulier relever les résultats des travaux suivants :

- La synthèse méthodique Cochrane citée ci-dessus, incluait 53 essais cliniques (> 90'000 patients) : 31 essais évaluaient une supplémentation en vitamine D3 associée au calcium (*versus* placebo (9 études), calcium seul ou vitamine D3 seule), dans la prévention des fractures chez des patients en institution ou en ambulatoire. La grande majorité des essais utilisaient 400 à 800 UI de vitamine D3 et 1000 mg de calcium par jour (en 1 ou 2 prise(s) journalière(s)). Dans cette méta-analyse, l'association calcium-vitamine D3 a eu un effet modeste mais significatif sur le risque de fracture de la hanche (9 essais, env. 50'000 patients; RR 0.84; IC 95% 0.74-0.96) :
  - 1 fracture évitée chaque année par 1000 personnes âgées à **faible risque** (population vivant à domicile, dont le risque de fracture de la hanche est estimé à 0.8% par année)
  - 9 fractures évitées chaque année par 1000 personnes âgées à **haut risque** (population vivant en institution, dont le risque de fracture de la hanche est estimé à 5.4% par année) [3]

## Informations cliniques

- Les résultats d'une méta-analyse comprenant 19 essais contrôlés randomisés (dont 16 évaluaient le risque de fractures) ont montré qu'une supplémentation de calcium-vitamine D3 réduisait les risques de fractures (RR=0.88, IC=0.78-0.99) chez les patients âgés. Comme dans la méta-analyse ci-dessus, ces résultats différaient selon qu'il s'agissait de personnes vivant en institution (RR=0.71, IC=0.57-0.89) ou à domicile (RR=0.89, IC=0.76-1.04). La vitamine D3 associée au calcium exposait par contre à un risque accru de lithiases rénale et urinaire [8-9].
- Une revue systématique de 11 essais publiée en 2018 a montré qu'une supplémentation en vitamine D3 seule ou avec du calcium n'était pas associée à une réduction de l'incidence de fractures chez des adultes vivant à domicile et n'étant pas connu pour une déficience en vitamine D3, ostéoporose ou antécédent de fracture [10].
- Un essai randomisé en double aveugle réalisé chez 36'282 femmes ménopausées dont la moitié avait moins de 62 ans, a comparé une association vitamine D3 (400 UI/jour) + calcium (1000 mg/jour) *versus* placebo, en prévention primaire des fractures. Après un suivi moyen de 7 ans, il n'a pas été constaté de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de patientes sur l'incidence totale de fractures (environ 2% par an dans chaque groupe), dont les ¾ étaient des fractures du col du fémur [11-12].

### 3. Quels sont les effets indésirables de la vitamine D3 et du calcium ?

Les effets indésirables de l'association calcium-vitamine D3 sont très rares. Selon l'étude de Jackson *et al.* du NEJM de 2006 (n=36'000 patients par bras), l'augmentation du risque de lithiase rénale était de 0.38% par rapport à l'absence de traitement et aucune différence statistiquement significative n'était constatée en ce qui concerne les troubles digestifs, la mortalité totale, la fréquence des affections cardiovasculaires et d'autres pathologies graves [9,11-12].

Les essais et synthèses ont rapporté peu d'effets indésirables. Dans un essai comparatif chez plus de 36'000 femmes traitées par supplémentation de 400 UI de vitamine D3 associée à 1000 mg de calcium, et suivies pendant 7 ans en moyenne, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives de la mortalité totale, de la fréquence des affections cardiovasculaires ni d'autres pathologies graves. Il n'y a pas eu non plus d'augmentation de troubles gastro-intestinaux chez les femmes traitées. En revanche, le nombre de calculs rénaux a augmenté : 449 (2.67%) femmes du groupe traité ont eu 1 calcul rénal *versus* 381 (2.27%) femmes du groupe placebo (RR=1.17 ; IC 95%=1.02-1.34) [5,12].

Un traitement substitutif par vitamine D3 expose à un risque rare de surdosage, qui peut mener à des hypercalcémies et à des hyperphosphatémies. Celles-ci se manifestent par des anorexies, nausées et vomissements, polyuries, sueurs, céphalées, soif, somnolence, sensations vertigineuses, *etc.* Les principales conséquences de l'hypercalcémie sont des lithiases rénales calciques et néphrocalcinoses [8,13].

### 4. Quels patients faut-il supplémenter en calcium et/ou vitamine D3 et quelles doses sont à utiliser ?

Si l'on considère les données ci-dessus, seule l'association calcium-vitamine D3 (1000 mg + 400 à 800 UI par jour) a démontré un effet bénéfique modeste mais significatif, sur des critères de morbidité (fractures) [14].

Ces doses sont recommandées en prévention primaire ou secondaire chez des patients à risque de fracture (en particulier les patients fragiles et institutionnalisés).

En cas de troubles du métabolisme phospho-calcique (hyperparathyroïdie, populations malnutries, bypass gastrique, insuffisance rénale sévère), la dose de vitamine D3 à administrer est adaptée en fonction de la réponse clinique et l'adjonction de calcium n'est pas toujours nécessaire.

### 5. Quelles sont les valeurs (cibles) pour débiter un traitement de vitamine D3 ?

La mesure du taux plasmatique de vitamine D3 en routine est controversée. Aucune étude ne démontre un bénéfice à effectuer cette mesure, en dehors des patients à risque élevé de trouble du métabolisme phospho-calcique et/ou à risque élevé de carence sévère en vitamine D3 [8,15].

## Informations cliniques

Selon les spécialistes consultés, le dosage de la vitamine D3 peut être pertinent dans les groupes de patients suivants :

- Les patients avec un historique de fracture osseuse (traumatisme mineur ou majeur)
- Les patients présentant une ostéoporose avérée
- Les patients obèses
- Les patients atteints d'un syndrome de malabsorption (par ex. bypass gastrique)
- Les patients sous traitement médicamenteux augmentant le risque d'ostéoporose (corticoïdes, antiépileptiques, etc.)

En règle générale, une supplémentation est recommandée lorsque le taux de vitamine D3 est inférieure à 50 nmol/L (20 ng/mL), voire 25 nmol/L (10 ng/mL), selon certains auteurs [15-16].

### 6. Comment substituer la vitamine D3 ?

Lorsqu'une supplémentation en vitamine D3 est souhaitée, le schéma posologique le mieux évalué comprend une administration de vitamine D3 à 800 UI par jour (associée à 1000 mg de calcium). Une posologie de 24'000 UI de vitamine D3 par mois augmente les taux plasmatique de vitamine D3 et semble bien tolérée (pas d'augmentation du risque de chute). Au-delà d'une dose de 24'000 UI par mois, le risque de chute pourrait être augmenté.

Comme indiqué ci-dessus, seule l'association calcium-vitamine D3 (1000 mg + 400 à 800 UI par jour) a démontré un effet bénéfique (modeste) sur le risque de fractures [15].

En ce qui concerne l'utilisation de fortes doses de vitamine D3, 3 études apportent quelques informations complémentaires :

- Etude de 2016 de Bischoff-Ferrari et al. : 200 personnes âgées de 70 ans et plus, ayant chuté au moins une fois au cours des 12 derniers mois et vivant à domicile, recevaient (1) une dose mensuelle de 24'000 UI de vitamine D3, (2) une dose mensuelle de 60'000 UI de vitamine D3 ou (3) une dose mensuelle de 24'000 UI de vitamine D3 + 300 µg de calcifédiol (précurseur de la vitamine D), pendant 12 mois. Au cours de cette période, 61% des sujets faisaient au moins une chute : 48% dans le groupe ayant reçu la dose standard de 24'000 UI, 67% dans celui ayant reçu 60'000 UI et 66% ayant reçu 24'000 UI de vitamine D3 + 300 µg de calcifédiol. En résumé, le groupe (1) supplémenté par la dose de vitamine D3 la plus faible (dose mensuelle de 24'000 UI) présentait le moins de chutes, avec des taux de vitamine D3 se situant dans les limites inférieures de la norme (21 à 30 ng/mL) [17].
- Dans une autre étude, randomisée et contrôlée (Vital D), l'hypothèse d'une réduction des chutes et des fractures par l'administration orale annuelle de 500'000 UI de vitamine D3 pendant 3 à 5 ans, sur une cohorte de plus de 2200 femmes âgées de 70 ans et plus (à haut risque de fracture), a été testée en comparaison au placebo. Les résultats de ce travail montraient que les chutes et les fractures étaient augmentées dans le groupe traité par vitamine D3 [18].
- Une étude randomisée contrôlée, effectuée sur un collectif de personnes (n = 2686) âgées de 65 à 85 ans et vivant en communauté a montré une diminution des fractures à la limite de la significativité chez les personnes prenant 100'000 UI de vitamine D3 par voie orale tous les 4 mois pendant 5 ans. Ce travail présentait cependant plusieurs biais et ne mesurait malheureusement pas le risque de chute. Son utilité pour la pratique est difficile à déterminer [19].

### Conclusion

La revue de la littérature effectuée dans cet article sur la base des méta-analyses publiées dans medline (26 méta-analyses consultées) indique :

- Malgré un nombre d'études publiées important, aucun élément ne permet de mettre en évidence une efficacité de la vitamine D3 seule, que ce soit dans la prévention des fractures et des chutes, la prévention de cancers, la prévention des événements cardiovasculaires, d'affections auto-immunes, etc.
- Une supplémentation en calcium-vitamine D3 1000 mg / 400-800 UI présente une efficacité modeste mais significative sur le risque de fractures, dans une population à haut risque (population fragile institutionnalisée). En revanche, l'association calcium-vitamine D3 ne semble apporter qu'un bénéfice marginal en prévention primaire dans une population à bas risque (population vivant à domicile à faible risque de fracture).
- Les effets indésirables de l'association calcium-vitamine D sont très rares (principalement augmentation du risque de lithiase rénale de 0.38%)

## Informations cliniques

- Aucune étude ne montre de bénéfice à effectuer le dosage de la vitamine D3 en routine, en dehors des patients à risque élevé de troubles du métabolisme phospho-calcique et/ou à risque élevé de carence sévère en vitamine D3.
- En règle générale, une supplémentation est recommandée lorsque le taux de vitamine D3 est inférieur à 50 nmol/L (20 ng/mL) (selon certains auteurs: inférieur à 25 nmol/L (10 ng/mL)).
- Lorsqu'une supplémentation en vitamine D3 est souhaitée, le schéma posologique le mieux évalué comprend une administration de vitamine D3 à 800 UI par jour (associée à 1000 mg de calcium). Une posologie de 24'000 UI de vitamine D3 par mois augmente les taux plasmatiques de vitamine D3 et semble bien toléré (pas d'augmentation du risque de chute). Au-delà d'une dose de 24'000 UI par mois, le risque de chute pourrait être augmenté.

Sur la base des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments décide d'introduire dans la liste des médicaments, en plus du Calcimagon Forte D3<sup>®</sup> (1000 mg de calcium + 800 UI de vitamine D3) comprimé à mâcher, le Kalcipos-D3<sup>®</sup> (500 mg de calcium + 800 UI de vitamine D3) comprimé pelliculé à avaler. Bien que cette dernière spécialité présente une teneur en calcium en-dessous des recommandations (500 mg au lieu de 1000 mg), elle présente l'avantage d'une forme galénique différente (comprimés à avaler) et pourrait convenir à des patients qui ne souhaitent plus les comprimés à mâcher ou les sachets de poudre dispersibles dans l'eau. Selon les éléments développés ci-dessus, les ampoules per os de vitamine D3 à 100'000 UI présentent des indications très limitées, voire controversées.

### Références :

- [1] Ferrari, S. Vitamine D dans la prise en charge des patients avec ostéoporose : suffisante ou nécessaire ? *Rev Med Suisse* 2007 ; 3:32338
- [2] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) "Falls: Prevention in community-dwelling older persons" update Mai 2018
- [3] Avenell A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis, *Cochrane Review* 2014 ; issue 3 : 92 pages
- [4] The Dipart Group. Patient level pooled analysis of 68'500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010 ; 340 : b5463, 8 pages
- [5] Prescrire Rédaction. Prévention des fractures ostéoporotiques: pas de vitamine D pour tous. *Rev Prescrire* 2011 ; 31(335):683
- [6] Sragg, R. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2018, E1-E8
- [7] Wuerzner, G. Hypertension et vitamine D : retour sur la scène. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 121-4
- [8] La Revue Prescrire, Insuffisance en vitamine D chez les adultes, Juin 2013, Tome 33, N°356, 435-438
- [9] Chung, M. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures : an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011 ; 155(12) : 827-838
- [10] Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 319:1600.
- [11] La Revue Prescrire, Septembre 2016, Tome 36 N°395
- [12] Jackson, RD. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures, *N Engl J Med* 2006, 354(7):669-683
- [13] IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The national Academies Press, Washington 2011: 1133 pages
- [14] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) "Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis" update Mai 2018
- [15] Bolland, J. M. Should adults take vitamin D supplements to prevent disease? *BMJ* 2016 ; 355 :i6201
- [16] Forum Med Suisse 2014; 14(50):949-953
- [17] Bischoff-Ferrari, H. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176(2) : 175-183
- [18] Sanders KM, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women - a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22
- [19] Trivedi D, et al. Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community : randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003 ; 326 :1-6

CF et JW

### Le point sur les médicaments ophtalmologiques

#### Introduction

Lors de sa dernière séance, la Commission des Médicaments a pris la décision de refaire un point de situation sur les médicaments ophtalmologiques à retenir dans la liste des médicaments, en considérant la diversité des collyres disponibles, les nombreuses molécules apparues sur le marché ces 10 dernières années, ainsi que la baisse de prix de certains anti-glaucomeux (en lien avec l'introduction de génériques). Au sein de chaque famille thérapeutique révisée, des tableaux d'équivalences ont été définis entre les collyres présentant un profil efficacité/risque comparable. Cette évaluation des médicaments topiques ophtalmologiques s'est appuyée principalement sur une revue des études disponibles, ainsi que sur l'avis d'ophtalmologues travaillant au sein des institutions partenaires de la Pharmacie interjurassienne, que les auteurs de cet article remercient.

#### LES COLLYRES ANTIBIOTIQUES

Une conjonctivite est une inflammation de la conjonctive de l'œil, qui se manifeste notamment par une irritation oculaire, une rougeur oculaire diffuse et un larmoiement. Le diagnostic de la conjonctivite est relativement simple, mais il est difficile cliniquement de faire la différence entre une conjonctivite virale et une conjonctivite bactérienne, voire allergique [1].

#### Evaluation du profil efficacité/risque :

L'évaluation de cette famille thérapeutique a été effectuée au travers des trois questions posées ci-dessous.

1. Quelles sont les indications des collyres antibiotiques ?
2. Quels sont les spectres d'action des antibiotiques utilisés en ophtalmologie ?
3. Les différents collyres antibiotiques sur le marché sont-ils équivalents ?

#### **1. Quelles sont les indications des collyres antibiotiques ?**

Les collyres antibiotiques sont indiqués dans le traitement des infections bactériennes du segment antérieur de l'œil et de ses annexes (conjonctivite, blépharite et blépharoconjonctivite). Il s'agit en général de traitements probabilistes.

#### **2. Quels sont les spectres d'action des antibiotiques utilisés en ophtalmologie ?**

- Acide fusidique – couvre un large spectre de bactéries à *Gram positif* et quelques bactéries à *Gram négatif* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, etc.) fréquemment rencontrées dans les infections oculaires [2,3].
- Aminoglycosides / polypeptides et fluoroquinolones – couvrent un spectre plus large de bactéries à *Gram positif* et surtout à *Gram négatif* [1,3].

#### **3. Les différents collyres antibiotiques sur le marché sont-ils équivalents ?**

Selon plusieurs synthèses méthodiques et un guide de pratique clinique, en cas de conjonctivite présumée bactérienne, les divers antibiotiques administrés par voie ophtalmique disponibles ont une efficacité similaire. Cependant, dans certaines situations, une fluoroquinolone et la tobramycine peuvent être plus efficaces que l'acide fusidique, en raison de leur spectre d'action sur les bactéries à *Gram négatif*. Bien que le spectre d'action de la tobramycine et des fluoroquinolones soit proche, il peut être pertinent d'utiliser en première intention l'aminoglycoside afin de limiter le développement de résistances aux fluoroquinolones [1,4-5].

De manière générale, les effets indésirables des collyres antibiotiques sont rares et leur fréquence comparable entre les différents médicaments (inconfort et hyperémie oculaire, prurit, etc.) [1,5].

## Informations cliniques

Par classe thérapeutique, les collyres antibiotiques (seuls ou en association) sont interchangeables selon les tableaux d'équivalence ci-dessous :

Equivalence entre les aminoglycosides :

néomycine + polymyxin B	<b>tobramycine</b>
Spersapolymyxin <sup>®</sup>	<b>Tobrex<sup>®</sup></b>

Equivalence entre les fluoroquinolones :

ciprofloxacine	moxifloxacine	<b>ofloxacine</b>
Ciloxan <sup>®</sup>	Vigamox <sup>®</sup>	<b>Floxal<sup>®</sup></b>

Equivalence entre les associations d'antibiotiques et d'un corticoïde :

dexaméthasone, néomycine, polymyxine B	<b>déxaméthasone, tobramycine</b>
Maxitrol <sup>®</sup>	<b>TobraDex<sup>®</sup></b>

### Conclusion et décisions de la Commission des Médicaments

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments prend la décision de retenir pour la liste des médicaments, les collyres suivants :

- **Fucithalmic<sup>®</sup> gel instiller ophtalmique 1%, 5 g** (acide fusidique)
- **Tobrex<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques 0.3%, 5 mL** (tobramycine)
- **Tobrex<sup>®</sup> onguent ophtalmique 0.3%, 3.5 g** (tobramycine)
- **Floxal<sup>®</sup> UD gouttes ophtalmiques monodoses 0.3%, 0.5 mL** (ofloxacine)
- **Floxal<sup>®</sup> onguent ophtalmique 0.3%, 3 g** (ofloxacine)
- **TobraDex<sup>®</sup> suspension ophtalmique 5 mL (1 mL = 3 mg + 1 mg)** (tobramycine + dexaméthasone)
- **TobraDex<sup>®</sup> onguent ophtalmique 3.5 g (1 g = 3 mg + 1 mg)** (tobramycine + dexaméthasone)
- **Céfazoline gouttes ophtalmiques 5% kit 500 mg/ 10 mL (prép. magistrale)** : médicaments d'urgence d'exception en cas de résistance présumée aux fluoroquinolones (ordonnance interne nécessaire)

La Commission des Médicaments rend attentif au risque de confusion entre **Tobrex<sup>®</sup>** (sans corticoïde) et **TobraDex<sup>®</sup>**.

**Spersapolymyxin<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques** (néomycine + polymyxine B) ainsi que **Maxitrol<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques** et **Maxitrol<sup>®</sup> onguent ophtalmique** (dexaméthasone + polymyxine B + néomycine) sont retirés de la liste des médicaments.

## LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS) ET CORTICOÏDES EN OPHTALMOLOGIE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le plus souvent utilisés suite à une chirurgie ophtalmique, pour inhiber le myosis induit par l'intervention, l'inflammation de la chambre antérieure de l'œil et l'œdème maculaire cystoïde.

Les corticoïdes sont utilisés seuls (sans anti-infectieux) dans les inflammations non infectieuses du segment antérieur de l'œil. Ils ne devraient être prescrits que si la cornée est intacte et sous le contrôle d'un ophtalmologue.

Evaluation du profil efficacité/risque :

L'évaluation de ces familles thérapeutiques a été effectuée sur la base d'une recherche de littérature (études cliniques et revues indépendantes) et au travers des trois questions posées ci-dessous.

1. Quelles sont les indications des collyres AINS et des corticoïdes ?
2. Existe-t-il des différences entre les AINS et quelles sont les équivalences entre eux ?
3. Existe-t-il des différences entre les corticoïdes et quelles sont les équivalences entre eux ?

## Informations cliniques

### 1. Quelles sont les indications des collyres AINS et des corticoïdes ?

Les AINS en collyre sont utilisés en prévention ou traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoire liées à une chirurgie de la cataracte et autres interventions chirurgicales. Ils sont aussi indiqués en cas d'état inflammatoire post-traumatique consécutif à des lésions non pénétrantes [2,6-8].

Les corticoïdes en collyre sont utilisés en cas d'inflammation sévère non infectieuse du segment antérieur de l'œil. Ils ne doivent être administrés que si la cornée est intacte.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques pour les yeux peut engendrer, dans de rares cas, une augmentation de la pression intraoculaire et/ou un glaucome avec atteinte du nerf optique, une réduction de l'acuité visuelle et un champ de vision réduit [2].

### 2. Existe-t-il des différences entre les AINS et quelles sont les équivalences entre eux ?

Selon les études disponibles et les données de *Swissmedicinfo.ch*, les AINS présentent tous un profil efficacité/risque comparable dans les indications mentionnées ci-dessus. Dans ce contexte, ils sont donc interchangeables [2,6-10].

Equivalence entre les collyres AINS :

kétorolac Acular®	indométacine Indophtal®	népafénac Nevanac®	diclofénac Voltaren ophta®
----------------------	----------------------------	-----------------------	-------------------------------

### 3. Existe-t-il des différences entre les corticoïdes et quelles sont les équivalences entre eux ?

Bien que tous les corticoïdes commercialisés présentent des indications similaires, ils sont en général prescrits selon la puissance d'activité au niveau de la cornée et/ou de la chambre antérieure de l'œil. Ainsi, la fluorométhasone est en général utilisée dans l'inflammation légère de l'œil, alors que les corticoïdes plus puissants (dexaméthasone et prednisolone) sont utilisés en cas d'inflammation plus importante [2,11].

Le plus souvent, les corticoïdes sont interchangeables. Il est cependant recommandé de consulter un ophtalmologue lorsqu'il s'agit de substituer un corticoïde de faible puissance (fluorométhasone) par une autre molécule de puissance supérieure (dexaméthasone; prednisolone).

Il est également important de relever que les corticoïdes topiques peuvent augmenter la pression intraoculaire [2,11].

Equivalence entre les collyres corticoïdes :

dexaméthasone Dexafree® UD Spersadex® mono	prednisolone PRED FORTE®
--------------------------------------------------	-----------------------------

### Conclusion et décisions de la Commission des Médicaments

Compte tenu des éléments ci-dessus et du prix des différentes spécialités, la Commission des Médicaments prend la décision de retenir pour la liste des médicaments les collyres suivants :

- Indophtal® gouttes ophtalmiques 0.1%, 5 mL (indométacine)
- Indophtal® UD gouttes ophtalmiques monodoses 0.1%, 0.35 mL (indométacine)
- Dexafree® UD gouttes ophtalmiques monodoses 0.1%, 0.4 mL (dexaméthasone)
- PRED FORTE® suspension ophtalmique 1%, 5 mL (prednisolone)

**Voltaren® Ophta CD gouttes ophtalmiques (diclofénac) ainsi que Spersadex® mono gouttes ophtalmiques (dexaméthasone) sont retirés de la liste des médicaments.**

### LES ANTIGLAUCOMATEUX

Le glaucome est, après la cataracte, la cause principale de cécité dans le monde. L'élévation de la pression intraoculaire est un facteur de risque majeur de perte de vue à la fois causée par le glaucome à angle ouvert et par le glaucome par fermeture de l'angle. La baisse de la pression intraoculaire constitue ainsi l'unique intervention permettant de prévenir les lésions dues au glaucome et l'instillation chronique de collyres qui diminuent la pression semblent de ce fait retarder la dégradation du nerf optique et la diminution du champ visuel [12,13].

## Informations cliniques

Les collyres antiglaucomeux administrés en monothérapie induisent, en moyenne, des baisses pressionnelles oculaires pouvant aller jusqu'à 25-30% (baisse d'environ 6-10 mmHg) [14].

### Evaluation du profil efficacité/risque :

L'évaluation de cette famille thérapeutique a été effectuée au travers des trois questions posées ci-dessous.

1. Quelles sont les indications des antiglaucomeux ?
2. Quels sont les mécanismes d'action des antiglaucomeux ?
3. Existe-t-il des différences entre les antiglaucomeux et quelles sont les équivalences entre eux ?

### **1. Quelles sont les indications des antiglaucomeux ?**

Les indications principales des antiglaucomeux sont le glaucome chronique à angle ouvert, l'hypertension intraoculaire et certains glaucomes secondaires.

### **2. Quels sont les mécanismes d'action des antiglaucomeux ?**

Les médicaments antiglaucomeux ont pour but de diminuer la pression intraoculaire en favorisant l'élimination de l'humeur aqueuse (prostaglandines, myotiques parasympathomimétiques, sympathomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs sous forme de collyres) et/ou en réduisant la synthèse de ce liquide biologique (bêtabloquants et sympathomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs sous forme de collyres, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sous forme de collyres ou par voie orale) [15].

Bêtabloquants – Réduction de la production d'humeur aqueuse consécutive à l'action sur les récepteurs  $\beta$  du corps ciliaire [15-16].

Analogues de la prostaglandine F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) – Amélioration de l'excrétion de l'humeur aqueuse par l'augmentation de son écoulement à travers la sclérotique [15-16].

Sympathomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs - Diminution de la production de l'humeur aqueuse dans le corps ciliaire et augmentation de l'écoulement uvéoscléral suite à la stimulation des récepteurs  $\alpha$ 2 [15-16].

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique – Diminution de la production de protons, qui participent aux flux sodique trans-épithélial à l'origine du flux d'eau qui forme l'essentiel de l'humeur aqueuse [15].

Myotiques parasympathomimétiques – En stimulant le myosis, augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse, suite à la désobstruction de l'accès au canal de Schlemm par le redéploiement de l'iris, par contraction des muscles ciliaires [15-16].

### **3. Existe-t-il des différences entre les antiglaucomeux et quelles sont les équivalences entre eux ?**

Parmi la grande diversité des molécules indiquées pour le traitement du glaucome, les bêtabloquants (molécule de référence : timolol) et les prostaglandines (molécule de référence : latanoprost) sont les médicaments de 1<sup>ère</sup> intention selon les recommandations internationales, en raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance [13,17].

### Bêtabloquants en collyres :

Au côté des prostaglandines, les bêtabloquants constituent un traitement de premier choix. Tous ont une efficacité et des effets indésirables similaires mais, de par son ancienneté et du recul dont il dispose, le timolol reste la référence. En raison d'une absorption systémique importante, cette classe présente les mêmes effets indésirables (cardiaques : bradycardie, baisse de la tension artérielle / respiratoires : bronchospasme) et les mêmes contre-indications (asthme, insuffisance cardiaque non contrôlée, bradycardie) que les bêtabloquants utilisés par voie orale. En considérant le risque de cumul des effets indésirables, les bêtabloquants topiques doivent être associés avec précaution à d'autres bêtabloquants systémiques [16-19].

En considérant les études cliniques disponibles, tous les bêtabloquants par voie ophtalmique présentent un profil efficacité/risque comparable et sont donc le plus souvent interchangeables.

### Equivalence entre les bêtabloquants :

timolol	timolol	cartéolol	bétaxolol	lévobunolol
<b>Timoptic-XE<sup>®*</sup></b>	Timoptic <sup>®</sup>	Arteoptic <sup>®</sup> 2%	Betoptic S <sup>®</sup>	Vistagan <sup>®</sup>
<b>1 x/j</b>	2 x/j	1-2 x/j	2 x/j	1-2 x/j

\*Libération prolongée; Timoptic-XE<sup>®</sup> 0.25% et 0.5% ; collyre retenu pour la liste des médicaments en raison du profil efficacité/risque/coût bien documenté et d'une posologie journalière.

## Informations cliniques

### Analogues de la prostaglandine en collyres :

Comme la classe thérapeutique précédente, les prostaglandines représentent un traitement du glaucome de première intention, en particulier si les bêtabloquants sont mal tolérés, contre-indiqués ou ont un effet insuffisant.

Ils sont un peu plus efficaces que le timolol mais présentent davantage d'effets secondaires locaux (pigmentation de l'iris, de la paupière inférieure et allongement des cils). Des céphalées sont aussi décrites parmi quelques effets systémiques. Les analogues de la PGF2 $\alpha$  ont l'avantage d'une administration journalière, au lieu de deux pour la plupart des bêtabloquants [16-19].

En considérant les études cliniques disponibles, toutes les prostaglandines ophtalmiques présentent un profil efficacité/risque comparable et sont donc le plus souvent interchangeables.

### Equivalence entre les analogues de la prostaglandine :

latanoprost	tafluprost	travoprost	bimatoprost
<b>Xalatan<sup>®</sup> et génériques</b>	Saflutan <sup>®</sup>	Travatan <sup>®</sup>	Lumigan <sup>®</sup>
1 x/j	1 x/j	1 x/j	1 x/j

Le latanoprost est l'analogue de la prostaglandine retenu pour la liste des médicaments en raison d'un recul important (profil efficacité/risque bien documenté), de son prix et d'un profil d'effets indésirables qui semble plus favorable que celui du bimatoprost, selon certains spécialistes [12,18].

### Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en collyres :

Moins efficaces que les bêtabloquants et les prostaglandines, ces collyres contre le glaucome sont en général utilisés en troisième intention. Leurs effets secondaires principaux sont une sensation de vision trouble, des brûlures et rougeurs locales, une hypokaliémie et des troubles du goût [16,19].

En considérant les études cliniques disponibles, tous les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique présentent un profil efficacité/risque comparable et sont donc le plus souvent interchangeables.

### Equivalence entre les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

dorzolamide	brinzolamide
Trusopt <sup>®</sup>	<b>Azopt<sup>®</sup> et génériques</b>
2-3 x/j	<b>2 x/j</b>

Le brinzolamide est l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique retenu pour la liste des médicaments en raison de son profil efficacité/risque et d'une posologie bi-journalière.

### Sympathomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs en collyres :

La brimonidine représente également un traitement de troisième intention. Les sympathomimétiques ne doivent pas être utilisés lors d'hypertension artérielle ou de trouble cardiovasculaire. Ces molécules peuvent provoquer une mydriase ainsi qu'une sécheresse buccale [16,18-19].

### Association de médicaments antiglaucomateux :

Les recommandations encouragent les associations de principes actifs afin de limiter le nombre de prises quotidiennes et de favoriser ainsi la compliance au traitement [14,20].

Pour associer deux principes actifs et potentialiser leur effet hypotenseur propre, il est cohérent de choisir des mécanismes d'action complémentaires (un médicament diminuant la production d'humeur aqueuse et l'autre favorisant son évacuation). En termes d'efficacité, ces associations ont une efficacité équivalente à celle obtenue avec leurs composants pris séparément [14].

Une combinaison de différents collyres peut être nécessaire sans toutefois dépasser une trithérapie.

Le choix des molécules combinées est en général dicté par le profil d'effets indésirables [19].

## Informations cliniques

Equivalence entre les associations d'antiglaucomeux :

timolol + latanoprost	timolol + brimatoprost	timolol + travoprost
<b>Xalacom<sup>®</sup> et génériques (Co-Latanoprost)</b>	Ganfort <sup>®</sup>	Duotrav <sup>®</sup>
1 x/j	1 x/j	1 x/j

  

timolol + brinzolamide	timolol + dorzolamide
Azarga <sup>®</sup>	<b>Cosopt-S<sup>®</sup></b>
2 x/j	2 x/j

### Conclusion et décisions de la Commission des Médicaments

Les éléments suivants ressortent de l'évaluation des antiglaucomeux :

1. Les bêtabloquants représentent une famille thérapeutique homogène, dont le profil efficacité/risque est comparable entre les différentes molécules. La Commission des Médicaments prend la décision de retenir pour la liste le timolol (molécule de référence de cette classe).
2. Dans le cadre des prostaglandines, le latanoprost est la molécule de référence retenue pour la liste des médicaments.
3. Concernant les associations de molécules, la Commission des Médicaments estime cohérent de retenir les combinaisons les plus courantes et les mieux documentées : bêtabloquant/inhibiteur de l'anhydrase carbonique et bêtabloquant/prostaglandine.

Compte tenu des éléments ci-dessus et de l'utilisation actuelle dans le cadre des institutions partenaires de la Pharmacie interjurassienne, la Commission des Médicaments prend la décision de retenir pour la liste des médicaments, les collyres suivants :

- **Timoptic-XE<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques 0.25%, 2.5 mL** (timolol) (1 flacon)
- **Timoptic-XE<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques 0.5%, 2.5 mL** (timolol) (3 flacons)
- **Latanoprost gouttes ophtalmiques 0.005%, 2.5 mL**
- **Azopt<sup>®</sup> suspension ophtalmique 1%, 5 mL** (brinzolamide)
- **Cosopt-S<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques monodoses 0.2 mL (1 mL = 20 mg + 5 mg)** (dorzolamide + timolol)
- **Co-Latanoprost<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques 2.5 mL (1 mL = 50 mcg + 5 mcg)** (latanoprost + timolol)  
(Conservation frigo ; une fois ouvert, conserver jusqu'à 4 semaines à température ≤ 25°C)

**Betoptic<sup>®</sup> S gouttes ophtalmiques** (bétaxolol), **Arteoptic<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques** (cartéolol), **Timoptic gouttes ophtalmiques** ainsi que **Trusopt<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques** (dorzolamide) sont retirés de la liste des médicaments.

### LES LARMES ARTIFICIELLES

L'œil sec accompagné de symptômes désagréables tels que sensation de brûlure ou de corps étranger, apparaît lorsque le liquide lacrymal est insuffisant ou sa composition anormale. Dans ces situations, le liquide lacrymal n'assure plus une humidification suffisante et uniforme de la surface de l'œil.

Des altérations internes et superficielles de l'œil, des maladies systémiques ou des effets indésirables médicamenteux en sont les causes possibles. Des facteurs externes (faible humidité de l'air, vent, poussières) peuvent renforcer les symptômes de l'œil sec.

Les gouttes ophtalmiques humectantes (ou larmes artificielles) visent à remplacer le film lacrymal déficient et atténuer ainsi les symptômes, de même que prévenir les potentielles complications (lésions cornéennes).

Evaluation du profil efficacité/risque :

L'évaluation de cette famille thérapeutique a été effectuée au travers des trois questions posées ci-dessous.

1. Quelles sont les indications des larmes artificielles ?
2. Quels sont les caractéristiques des différentes larmes artificielles ?
3. Existe-t-il des différences entre les larmes artificielles et celles-ci sont-elles interchangeables ?

## Informations cliniques

### 1. Quelles sont les indications des larmes artificielles ?

Comme indiqué en introduction, l'indication principale des larmes artificielles est la protection de l'œil contre les irritations et les inflammations provoquées par une sécrétion anormale, quantitativement et qualitativement (sécheresse oculaire) [21-22].

### 2. Quels sont les caractéristiques des différentes larmes artificielles ?

Trois éléments caractérisent la composition des larmes artificielles : la viscosité, la présence d'un agent conservateur et la teneur en phosphates.

La viscosité des larmes artificielles est un élément déterminant pour assurer un temps de contact suffisant entre le médicament et la surface de l'œil. Les larmes artificielles à base d'alcools polyvinyliques, de polyvidones et de dérivés cellulosiques sont généralement dotées d'une viscosité faible à moyenne. Leur temps de séjour sur l'œil est relativement court. Les produits dotés d'une viscosité élevée contiennent principalement des carbomères ou de l'acide hyaluronique. Ils ont une meilleure adhérence et le temps de contact avec la surface de l'œil est plus long.

Des concentrations élevées non physiologiques de phosphates, p. ex. sous forme de tampons phosphates, pourraient engendrer la formation de dépôts cristallins sur la cornée. En cas d'utilisation prolongée, il faut veiller à garder une concentration en phosphates inférieure à 1.45 mmol/L.

Les larmes artificielles sont en général bien tolérées et les effets indésirables sont très rares. Une réaction allergique aux agents conservateurs peut parfois se produire [21-22].

### 3. Existe-t-il des différences entre les larmes artificielles et celles-ci sont-elles interchangeables ?

Parmi la grande diversité des collyres indiqués pour le traitement de la sécheresse oculaire, les gouttes à faible viscosité sont utilisées de préférence dans les formes légères, tandis que les gouttes à viscosité élevée sont indiquées dans les troubles fonctionnels plus importants [21-22].

En considérant les données de la littérature médicale, ainsi que les avis des ophtalmologues consultés, les larmes artificielles sont interchangeables d'un point de vue pharmacologique et clinique selon leur viscosité.

Equivalence entre les larmes artificielles :

Viscosité faible à moyenne				
Cellufluid <sup>®</sup>	Isopto Tears <sup>®</sup>	Oculac <sup>®</sup>	<b>Protagent<sup>®</sup></b>	Systane <sup>®</sup>

Viscosité élevée							
Celluvisc <sup>®</sup>	Fluidose <sup>®</sup>	Lacrifluid <sup>®</sup>	Lacrinorm <sup>®</sup>	<b>Lacryvisc<sup>®</sup></b>	<b>Lacrycon<sup>®</sup></b>	Liposic <sup>®</sup>	Optava <sup>®</sup>

### Conclusion et décisions de la Commission des Médicaments

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments prend la décision de retenir pour la liste, les médicaments ci-après et recommande d'effectuer, autant que possible, un switch sur les produits référencés.

- **Protagent<sup>®</sup> gouttes ophtalmiques** (polyvidone)
- **Protagent<sup>®</sup> SE gouttes ophtalmiques monodoses 0.4 mL** (polyvidone)
- **Lacryvisc<sup>®</sup> gel ophtalmique 10 g** (carbomère)
- **Lacryvisc<sup>®</sup> SE gel ophtalmique monodoses 0.5 g** (carbomère)
- **Lacrycon<sup>®</sup> gel ophtalmique flacon-doses 0.65 mL** (acide hyaluronique)

### Références

- [1] Conjonctivites présumées bactériennes. La Revue Prescrire. Mai 2018. Tome 38 n. 415
- [2] [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- [3] Sanford Guide : Activity spectra, April 2018
- [4] Conjunctivitis : A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. Journal American Medical Association. October 2013 ; 310 (16) : 1721-1729
- [5] Bacterial conjunctivitis. BMJ. Clinical Evidence. 2012; 02: 704
- [6] La Revue Prescrire. Décembre 2012/Tome 32 n.350
- [7] La Revue Prescrire. Février 2000/Tome 20 n.203
- [8] The comparative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of anterior chamber inflammation after cataract surgery : a systematic review and network meta-analysis. Jan 2017
- [9] Maca SM, Amon M, Kahraman G, Barisani-Asenbauer T. American Journal of Ophthalmology. Efficacy and Tolerability of Preservative-Free and Preserved Diclofenac and Preserved Ketorolac Eyedrops After Cataract Surgery. 2009
- [10] La Revue Prescrire. Octobre 2008/Tome 28 n.300
- [11] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) « Atopic keratoconjunctivitis », update April 2018
- [12] La Revue Prescrire. Avril 2017 ; 402
- [13] International Council of Ophthalmology. Directives du Conseil International d'Ophtalmologie (ICO) pour le traitement du glaucome.
- [14] E. BLUMEN OHANA. Centre du Glaucome, CHNO des Quinze-Vingts, Paris. Choix d'une combinaison antiglaucomateuse
- [15] [www.pharmacomedicale.org](http://www.pharmacomedicale.org), Collège National de Pharmacologie Médicale. 2017, consulté le 22.02.2017
- [16] PharmActuel. Ophtalmologie Partie I. septembre 2007 ; 6 :13
- [17] Premiers Choix Prescrire. Glaucome chronique à angle ouvert. Janvier 2018
- [18] [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) « Open-angle glaucoma : Treatment », update Sept. 2018
- [19] Pharma-News. Numéro 43, avril 2007; 11 :13
- [20] T Nakano, S Mizoue, N Fuse, et al. Fixed combination of travoprost and timolol maleate reduces intraocular pressure in Japanese patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension : a prospective multicenter open-label study. Adv Ther. 2015 ;32 :823-837
- [21] Ursina Lakomy, Christina Ruob Fuchs, Kurt Hersberger, Marianne Beutler. On recherche : les meilleures larmes artificielles. Schweizer Apothekerzeitung. 13/2006
- [22] Schlatter Chantal. On recherche : les meilleures larmes artificielles. PharmaJournal 20 ; 2008

CD, JW et BC

### Nouvelles collaboratrices à la Pharmacie

La Pharmacie interjurassienne a accueilli deux nouvelles collaboratrices, Mme Coralie Bregnard Ferreira et Mme Catherine Delafontaine.

Mme Coralie Bregnard Ferreira, pharmacienne, remplace Mme Barbara Chaves dans le secteur EMS de la PIJ.

Mme Catherine Delafontaine, pharmacienne, a rejoint le secteur Hôpital de la PIJ pour des activités notamment de pharmacie clinique et d'assistance pharmaceutique.



*Mme Coralie Bregnard Ferreira*



*Mme Catherine Delafontaine*

---

Rédaction et mise en page: Barbara Chaves (BC), Catherine Delafontaine (CD), Camille Fallet (CF), Joël Wermeille (JW) et Olivier Willmann (OW)

Relecture : Mélanie Brulhart (MB), Camille Fallet (CF), Juliane Fringeli (JF), Pierre-Alain Jolivot (PAJ) et Joël Wermeille (JW)