



Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Hôpital du Jura bernois SA
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 40/41
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
carole.bornand@hjbe.ch

Commission des Médicaments

Mme Stéphanie Beley	Dr Olivier Spycher
Mme Carole Bornand	Dr Giorgio Terazzi
Dr Grégoire Gremaud	Dr Gérard Vielle
Dr Laslo Pataki	Dr Joël Wermeille
Prof. Pierre Reusser	

PIJ-MEDIC.INFO

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

Sommaire :

RESUME DE LA SEANCE DU 25 MAI 2004

GUIDELINES ET INFORMATIONS PRATIQUES

- Information succincte sur quelques nouveaux médicaments

LE POINT SUR :

- L'escitalopram (Cipralex)
- L'oxycodone (Oxycontin) dans les douleurs neurogènes
- Le ginkgo biloba (Symfona)
- La mélatonine

INFORMATIONS DE LA PHARMACIE :

- Equivalence des opiacés
- Les différentes formes galéniques du paracétamol
- Les comprimés linguaux

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.

Résumé de la séance de la ComMed du 25.05.04

Modifications de la liste des médicaments

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Insulatard Novolet 100 UI/ml, 3 ml, stylos jetables	Changement de présentation	Sur demande du diabétologue, le stylo Novolet est remplacé par le stylo jetable Flexpen, plus précis dans le dosage et d'utilisation plus aisée (prix identique)	Insulatard Flexpen 100 UI/ml, 3 ml, stylos jetables
KY gel sachets 2.7 g	Retiré du commerce	Supprimé, car peut être remplacé par le KY en tube, plus économique (stérilité pas nécessaire)	KY gel tube 82 g
Robinul Néostigmine 2,5 mg + 0,5 mg / 1 ml	Changement de fabricant	Retiré provisoirement du marché suisse. Remplacé par l'équivalent anglais (dose et concentration identiques)	Robinul Néostigmine 2,5 mg + 0,5 mg / 1 ml anglais
Salicylate de sodium solution 3%	Préparation jamais demandée depuis 09.02	Efficacité peu documentée	-
Spersacarpine 1% collyre	Retiré du commerce	Il n'existe plus de collyre contenant de la pilocarpine à 1% sur le marché suisse. La pilocarpine ne représente plus un 1 ^{er} choix dans le traitement du glaucome	Spersacarpine 2% collyre ou autre collyre antiglaucome
Xylocaïne 4% amp. 30 ml	Retiré du commerce	Pas d'équivalent direct sur le marché suisse. Médicament rarement utilisé qui peut en principe être remplacé par les autres formes de lidocaïne déjà en liste	Xylocaïne gel ou solution visqueuse 2% Xylocaïne spray 10%

Demandes d'introduction dans la liste des médicaments

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
Ginkgo biloba : Symfona caps 60 mg	Pour compléter la gamme des médicaments utilisés dans les démences légères et les déficits cognitifs.	Le ginkgo n'est pas suffisamment bien évalué pour justifier les coûts qu'il représenterait. De plus, des effets indésirables graves ne peuvent être exclus.	Le Symfona n'est pas introduit dans la liste. (Voir information plus loin dans ce bulletin)

CB

Guidelines et informations pratiques :

Information succincte sur quelques nouveaux médicaments

Zyprexa ampoule 10mg :

- pour injection **IM** uniquement
- les ampoules se présentent sous forme d'un lyophilisat à diluer avec de l'eau pour injectable uniquement (2,1ml)
- le Zyprexa ampoule a été développé pour l'indication « agitation et trouble du comportement en phase aiguë » ; en principe, une injection (voire 2) suffit pour initier un traitement neuroleptique avant de passer à une forme orale
- pour un traitement injectable à long terme, le Risperdal Consta est le seul neuroleptique atypique à disposition sur le marché suisse
- actuellement, l'obtention du Zyprexa injectable dans les institutions affiliées à la Pharmacie interjurassienne doit faire l'objet d'une ordonnance interne (Formulaire de commande de médicament hors-liste)
- selon la *Revue Prescrire* (revue spécialisée de référence dans les pays francophones, en ce qui concerne l'évaluation critique des études cliniques et des nouveaux médicaments), le Zyprexa injectable n'apporte pas d'avantages par rapport aux traitements plus anciens, que les auteurs considèrent comme traitements de référence (haloperidol ou lorazepam en injectable) et coûte 4 à 8 fois plus cher. (olanzapine injectable. Rev Prescr 2004 ; 24 : 98-100).

Risperdal quicklet comprimés orodispersibles (0.5, 1 et 2mg) :

- comprimés se dissolvant rapidement dans la bouche sans liquide
- cette forme galénique n'est pas efficace plus rapidement que les comprimés à avaler (même pharmacocinétique)
- les comprimés orodispersibles pourraient avoir un intérêt chez des patients ayant de la difficulté à avaler
- cependant l'intérêt de cette forme galénique dans nos institutions semble très limité dans la mesure où :
 1. les comprimés standards sont très petits et en principe faciles à avaler
 2. nous disposons dans la liste d'une solution de Risperdal pour les patients ayant de la difficulté à avaler, moins cher que les comprimés orodispersibles
 3. globalement, le prix public de la forme orodispersible est plus cher que les comprimés à avaler (jusqu'à 25% selon les dosages)
 4. il n'y a pas d'étude permettant de conclure que les comprimés orodispersibles améliorent la compliance des patients.

JW

Le point sur :

Le point sur l'escitalopram (Ciprallex[®]), une année après une première prise de position de la Commission des médicaments

Introduction :

Il y a environ une année, la Commission des médicaments se prononçait en défaveur de l'utilisation de l'escitalopram (Ciprallex) dans les institutions partenaires, en raison de l'absence d'éléments convaincants quant aux avantages qu'il apportait par rapport au citalopram (Seropram, Citalopram, Rudopram, etc.).

Depuis le début de l'année 2004, de nombreuses demandes ont à nouveau été adressées à la Pharmacie interjurassienne, parallèlement à une importante campagne publicitaire (publicités dans Med&Hyg, etc.) décrivant une meilleure efficacité de l'escitalopram ainsi qu'un meilleur profil d'effets indésirables.

La Commission des médicaments refait donc le point sur ce produit afin d'évaluer si de nouveaux éléments d'évidence clinique permettent de modifier sa prise de position de 2003.

Etudes cliniques et prises de positions de revues de synthèse clinique indépendantes :

Une recherche *Medline* avec les critères « citalopram », « escitalopram » et « Randomized Controlled Trial » n'a permis d'identifier que 2 articles comparant l'efficacité et la tolérance du citalopram et de l'escitalopram dans le cadre d'une étude clinique randomisée chez des patients dépressifs [1,2].

1. Etude de Burke et al. (115-125 patients par bras thérapeutique) publiée en 2001

Echelle utilisée : Echelle de référence pour l'évaluation des modifications de l'humeur sous l'effet d'une thérapie : MADRS (Montgomery and Asberg depression rating scale). Elle comprend 10 items cotés de 0 à 6 (=> 60 points possibles).

Efficacité : Au terme de l'étude (après 8 semaines de traitement), l'efficacité du citalopram et de l'escitalopram était significativement supérieure à celle du placebo, bien que celui-ci présentait déjà une efficacité importante (baisse de 9.4 points pour le placebo contre 12-14 pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs)). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 SSRIs.
Dans le cadre de cette étude, on constate une différence significative entre le placebo et l'escitalopram à 2 semaines déjà, ce qui n'est pas le cas avec le citalopram. Cependant, ceci n'a aucune valeur clinique, la différence entre les scores du citalopram et de l'escitalopram n'étant différents que de moins d'un point (sur 60). Sur la base de cet essai, on ne peut donc pas affirmer que l'escitalopram a une efficacité plus rapide ou meilleure que le citalopram.

Tolérance : Entre les 2 SSRIs, les effets indésirables étaient comparables en terme de fréquence de type.

2. Etude de Lepola et al. (150-160 patients par bras thérapeutique) publiée en 2003

Echelle utilisée : Echelle MADRS (cf. ci-dessus).

Efficacité : Au terme de l'étude (après 8 semaines de traitement), l'efficacité du citalopram et de l'escitalopram était significativement supérieure à celle du placebo, bien que celui-ci présentait dans cette étude également une efficacité importante (baisse de 12.5 points pour le placebo contre 14-15.5 pour les SSRIs). Comme c'était également le cas dans le cadre de l'étude de Burke et al., il n'y avait pas de différence entre les 2 SSRIs.

Tolérance : Le profil d'effets indésirables et la fréquence étaient comparables entre les SSRIs.

Positions de revues de synthèse clinique indépendantes :

La majorité des revues et bulletins indépendants d'évaluation critique des médicaments européens et américains (Revue Prescrire, Pharma-Kritik, Arznei-Telegramm, Informazioni sui farmaci, The Medical Letter, Worst pills/best pills news, TABU, etc.) arrive à la conclusion « qu'il n'y a pas de différence démontrée entre l'escitalopram et le citalopram ou autre SSRI en terme d'efficacité, de rapidité d'action ou de profil d'effet indésirable ». [3,4,5,6,7,8,9,10]

Certains spécialistes de l'évaluation critique des études cliniques s'offusquent de la « stratégie de développement de l'escitalopram dont l'objectif prioritaire est de protéger les ventes à l'échéance du brevet du citalopram, au risque d'entraîner un préjudice économique pour les individus et pour le système de santé ». [8]

Discussion :

En regard des éléments ci-dessus, l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram ne semblent pas différentes de celles du citalopram, qui, au même titre que les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs), représente un traitement de première intention dans la dépression majeure, en raison du profil efficacité/tolérance et du recul dont nous disposons à l'heure actuelle.

Il est étonnant de constater à quel point la question de l'efficacité de l'escitalopram reste focalisée sur une comparaison avec le citalopram, alors que l'ensemble des revues et ouvrages de référence s'accordent à considérer l'efficacité des SSRIs comme équivalente (citalopram et son énantiomère actif représentent certainement les SSRIs les plus proches).

Si l'escitalopram présente certainement un intérêt en pharmacologie fondamentale (fixation différente au site allostérique du S-citalopram en comparaison au racémate RS-citalopram) [10], dans la clinique cet isomère du citalopram est loin d'avoir démontré un avantage par rapport aux SSRI plus anciens.

En comparant les études citées ci-dessus et la publicité, on est frappé par l'interprétation de la firme commercialisant le Cipralex, qui met l'accent sur la comparaison avec le placebo plutôt que sur la comparaison entre les 2 SSRIs. Ce procédé est critiquable pour 2 raisons :

1. Il paraît difficilement acceptable que des patients dépressifs soient traités par un placebo alors qu'il existe des traitements de référence efficaces. Dans ce type de situation, les études devraient se faire en comparant un traitement de référence (autre SSRI ou antidépresseur) et la nouvelle molécule.
2. Par le jeu de la statistique, la comparaison au placebo peut amener à des différences significatives, alors que la comparaison directe entre les 2 produits ne permet pas de mettre en évidence une différence d'efficacité ou de tolérance.

Ces 2 études nous permettent de rappeler l'importance d'interpréter les données statistiques et de ne pas se focaliser uniquement sur les valeurs de signification mathématiques (test de P). En effet, avec des grands collectifs de patients, il peut être possible de mettre en évidence des différences statistiquement significatives qui n'ont aucune valeur clinique.

Signalons également que :

- Il y a peu d'évaluations comparatives disponibles de l'escitalopram sur une durée de suivi supérieure à 8 semaines.
- Dans le cadre des attaques de panique, l'escitalopram ne s'est pas montré plus efficace que le citalopram [3].
- Selon les études comparatives à disposition, près de 75% des patients sous citalopram ou escitalopram rapportent au moins un événement indésirable, le plus souvent bénin (céphalées, nausées, diarrhées, etc.).
- Le citalopram et l'escitalopram présentent le même risque d'interaction avec les autres médicaments.
- Au Royaume-Uni, les messages publicitaires qui évoquaient une supériorité de l'escitalopram sur le citalopram ont dû être retirés à la demande des autorités [11].
- Un entretien avec le service de consultation de la psychopharmacologie des HUG a également permis de confirmer la présente prise de position de la Commission des médicaments.

Conclusion :

La littérature médicale à disposition ne permettant pas de mettre en évidence un quelconque avantage de l'escitalopram en comparaison aux autres SSRIs, la Commission des médicaments (ComMed) maintient sa position d'avril 2003 :

L'escitalopram est un bon antidépresseur mais sans avantage démontré sur le citalopram et les autres SSRIs, que ce soit en terme d'efficacité, de rapidité d'action ou de profil d'effet indésirable. En revanche, il représente un surcoût de plus de 40% par rapport aux génériques du citalopram (surcoût annuel estimé à plus de CHFr. 40'000.- pour l'ensemble des sites partenaires).

Par conséquent, **la Commission des médicaments ne recommande pas l'utilisation de l'escitalopram (Cipralext) dans les établissements partenaires et propose, durant l'hospitalisation ou le séjour en EMS de « switcher » autant que possible les patients de escitalopram (Cipralext) à citalopram.** En reprenant les arguments de l'industrie pharmaceutique, indiquant que le passage du citalopram à l'escitalopram ne pose en général aucun problème, on en déduit que le passage de l'escitalopram au citalopram ne représente pas de problème non plus, ce qui semble tout à fait logique puisqu'on se trouve en présence du même principe actif : le S-citalopram.

10 mg d'escitalopram = 20 mg de citalopram
(Cipralext) (= 10 mg d'escitalopram + 10 mg de R-citalopram inactif)

La Commission des médicaments saisi l'occasion de cette évaluation pour introduire dans la liste (dès fins de stock) un **générique du Seropram** (plus de 40% moins cher) : **Citalopram Ecosol 20mg et 40mg** (même principe actif et même profil pharmacocinétique que le Seropram).

Références :

- [1] Burke WJ et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2002 ; 63 : 331-6.
- [2] Lepola UM et al. Escitalopram is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: 211-7.
- [3] Escitalopram (Seroplext). Rev Prescr 2004 ; 24 : 325-8.
- [4] Escitalopram. Pharma-Kritik 2003 ; 25 : 11-2.
- [5] Der 2. Versuch : escitalopram (Cipralext). Arznei-Telegramm 2003 ; 34 : 83-4.
- [6] Escitalopram. Informazioni sui farmaci 2003 ; 27 : 115-6.
- [7] Escitalopram for depression. Med Lett Drugs Ther 2002 ; 44 : 83-4.
- [8] Do not use until October 2005 escitalopram – The sixth selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant. Worst pills, best pills news 2003 ; 9 : 5-7.
- [9] Escitalopram. TABU 2003 ; 3 : 8-10.
- [10] Baumann P et al. Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12: 433-44.
- [11] Lundbeck broke advertising rules. BMJ 2003; 326: 1004.

JW

Le point sur :

Le point sur l'oxycodone (Oxycontin[®]) dans les douleurs neurogènes

Introduction :

La Commission des médicaments a déjà procédé à une évaluation de l'oxycodone (Oxycontin[®]) dans l'indication « douleurs majeures de type cancéreux ou autre » (voir PIJ-medic.info n°2, sept. 2003).

Cette évaluation concluait que l'oxycodone était un bon analgésique morphinique, mais qui ne présentait pas d'avantages significatifs par rapport à la morphine.

La morphine reste donc le médicament de référence dans cette indication (médicament le plus économique, bénéficiant d'un large recul et de formes galéniques variées permettant une administration facilitée dans des situations cliniques particulières).

L'oxycodone peut être utile dans les cas où un patient présente une intolérance à la morphine (par exemple dans le cadre d'une rotation des opiacés), mais représente un troisième choix thérapeutique, après la morphine et l'hydromorphone (qui figure déjà sur la liste comme alternative).

La discussion, cette fois-ci, se portera sur l'utilité de l'oxycodone dans les douleurs neurogènes (neuropathies diabétiques, douleurs post-zostériennes, douleurs neuropathiques centrales).

Etudes cliniques et prises de positions de revues critiques sur les médicaments :

Il existe de nombreux traitements répertoriés dans la littérature pour le traitement des douleurs neuropathiques [1, 2, 3].

Le choix du traitement dépend essentiellement du type et/ou de l'étiologie de la douleur.

En théorie et dans les grandes lignes, on retrouve les recommandations suivantes :

- **Les douleurs localisées** répondent bien aux corticostéroïdes (per os ou en infiltrations paranerveuses), à la lidocaïne (en patch ou en gel + pansement occlusif) et, éventuellement, à la capsaïcine topique.
- **Les douleurs de type brûlures diffuses** cèdent en général aux antidépresseurs tricycliques de type imipraminiques (amitriptyline).
- **Les douleurs lancinantes, parfois fulgurantes, avec des fourmillements** se traitent plutôt avec des anti-épileptiques (carbamazépine, gabapentine ou clonazépam).

D'autres substances, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, paroxétine, citalopram) et les morphiniques (tramadol, oxycodone, dextrométhorphan), ont également été testés dans le traitement des douleurs neurogènes, avec plus ou moins de succès.

Nous avons répertorié trois méta-analyses ayant inclus l'ensemble des études contrôlées contre placebo effectuées dans ce domaine et calculant le nombre de patients à traiter (NNT) pour qu'un patient soit soulagé de sa douleur de plus de 50% [4, 5, 6].

Comme il n'existe pas d'étude comparative entre les différents traitements à disposition, ce type d'analyse permet d'évaluer l'efficacité des différents traitements en fonction de l'étiologie de la douleur.

En condensé, les résultats sont les suivants :

- **Douleurs neuropathiques du diabétique** : les traitements les plus efficaces semblent être les *antidépresseurs imipraminiques* (NNT 1.4), les *autres antidépresseurs tricycliques* (NNT 2.4-3.4), la *carbamazépine* (NNT 2.5-3.3), le *tramadol* (NNT 3.4) et la *gabapentine* (3.7-4.1). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine arrivent loin derrière (NNT 6.7). Certaines autres substances donnent de plus ou moins bons résultats, mais les auteurs des méta-analyses jugent les données à disposition globalement insuffisantes : le dextrométhorphan (NNT 1.9), la lévodopa (NNT 3.4) et la capsaïcine (NNT 5.9).

- **Douleurs post-zostériennes** : les *tricycliques* semblent présenter la meilleure efficacité (NNT 2.1-2.3), suivis de près par l'*oxycodone* (NNT 2.5), les *antiépileptiques classiques* et la *gabapentine* (NNT 3.2) et la *capsaïcine* (NNT 5.3).
Le dextrométorphane semble, par contre, inactif.
- **Douleurs neuropathiques centrales** : l'avantage va également aux *tricycliques* (NNT 2.5), puis à la *carbamazépine* (NNT 3.4).
Les ISRS et le dextrométhorphane semblent inactifs dans ce type de douleurs.
- **Atteinte des nerfs périphériques** : seuls les *tricycliques* (NNT 2.5) et la *capsaïcine* (NNT 3.5) ont été testés.

L'oxycodone n'apparaît pas dans beaucoup d'études sur le sujet.

Notre recherche Medline nous a permis d'identifier 3 études contrôlées et randomisées évaluant l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Une de ces études concerne les douleurs post-zosteriennes [7], et les deux autres, publiées en 2003, les neuropathies diabétiques [8, 9].

En ce qui concerne les douleurs post-zostériennes, l'étude menée par Watson et Babul sur un petit collectif (38 patients) montre une certaine efficacité de l'oxycodone par rapport au placebo après 4 semaines de traitement. En effet, à la dose moyenne de 45 mg/j, l'intensité moyenne de la douleur, sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, était de 35 mm sous oxycodone versus 54 mm sous placebo. Par contre, les effets secondaires de l'oxycodone (constipation, nausées, sédation) sont plus fréquents (76% versus 49% pour le placebo).

Cette étude, qui est répertoriée dans plusieurs revues critiques [3,10], n'a cependant pas bouleversé les recommandations dans le domaine.

Le traitement de référence des douleurs post-zostériennes, après échec des antalgiques courants (paracétamol), reste les antidépresseurs tricycliques imipraminiques (amitriptyline).

Pour les neuropathies diabétiques douloureuses, la première étude [8], également menée sur un petit collectif (36 patients), concerne des patients souffrant de douleurs moyennes à fortes depuis 3 mois au moins. L'étude a été réalisée en cross-over, pendant 4 semaines, avec de l'oxycodone et un placebo « actif », la benztropine, supposée mimer les effets secondaires anticholinergiques des opiacés.

L'intensité des douleurs était réduite lors du traitement par l'oxycodone, tant au niveau de la douleur aiguë (22 mm sous oxycodone versus 48 mm sous benztropine), que de la douleur chronique (23 mm versus 48 mm) ou la douleur de la peau (14 mm versus 43 mm).

Le nombre de patients à traiter (NNT) pour qu'un patient soit soulagé de sa douleur de plus de 50% est, selon cette étude, de 2.6.

A noter que cette étude a été financée par la firme qui commercialise l'oxycodone.

La seconde étude [9], qui semble plus rigoureuse, a inclus 159 patients avec des douleurs moyennes à fortes sur une durée de 6 semaines. Il s'agit d'une étude comparative contre placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique. Les résultats montrent, sans grande surprise, que l'oxycodone (dose moyenne 37 mg/j) est plus analgésique que le placebo : en effet, l'intensité de la douleur (sur une échelle de 1 à 10) était évaluée à 4.1 dans le groupe sous oxycodone versus 5.3 dans celui sous placebo. Par contre, 96% des patients sous oxycodone ont rapporté des effets secondaires, contre 68% avec le placebo.

Ces études étant très récentes, elles n'ont pas encore été analysées et prises en compte dans les revues critiques évaluant l'efficacité des différents médicaments dans cette indication.

Une prise de position récente de la revue Prescrire [11], publiée en novembre 2003, estimait que la correction de l'équilibre glycémique par insulinothérapie était la première mesure à proposer en cas de neuropathie diabétique, car elle permettait d'une part de diminuer les douleurs à moyen terme et d'autre part de prévenir les autres complications du diabète.

Comme la diminution des douleurs par le contrôle glycémique est lente (plusieurs mois), les auteurs proposent, si besoin, d'instaurer en parallèle un traitement symptomatique : en première intention avec un antalgique banal (seul le tramadol avait été évalué jusque là, avec des résultats modestes), puis, en cas d'échec, avec un imipraminique (amitriptyline, clomipramine ou imipramine). En troisième intention, leur choix se porte principalement sur la carbamazépine ou la gabapentine.

Discussion :

Dans la pratique courante, on considère en général que les douleurs neuropathiques sont peu soulagées par les antalgiques courants (paracétamol, AINS).

Il n'existe cependant aucune étude estimant le nombre de patients non soulagés par de tels traitements [8]. Le tramadol est le seul antalgique évalué par des essais comparatifs, mais avec des résultats modestes.

Les douleurs neuropathiques ne semblent pas non plus répondre aussi bien que les autres types de douleurs aux doses standards d'opiacés [3].

Les opiacés courants (morphine, méthadone) n'ont pas été évalués par des études contrôlées randomisées dans ces indications.

L'oxycodone et le tramadol sont les seuls opioïdes à avoir démontré une certaine efficacité dans les douleurs neuropathiques diabétiques ou post-zosteriennes.

Les résultats obtenus avec l'oxycodone dans les trois études citées plus haut sont intéressants, mais ces études sont relativement maigres (petits collectifs), de courte durée (max. 6 semaines) et pas toujours très rigoureuses. Des études cliniques plus larges et plus complètes sont assurément nécessaires pour confirmer ces résultats.

De plus, l'efficacité de l'oxycodone est liée à un certain nombre d'effets secondaires non négligeables (constipation, nausées, sédation).

En ce qui concerne les autres types de douleurs neurogènes, l'oxycodone n'a pas été testée et ne peut donc pas être recommandée.

Les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, sont considérés comme traitement de première intention et soulagent la plupart des douleurs neuropathiques. Malheureusement, ils peuvent provoquer des effets anticholinergiques et une hypotension orthostatique, en particulier chez les personnes âgées, et sont déconseillés chez les patients présentant une maladie cardiaque ischémique.

Les antiépileptiques (carbamazépine et gabapentine, surtout) apparaissent comme le second choix le plus logique en cas d'échec ou d'effets secondaires gênants des antidépresseurs tricycliques. Leur efficacité est bien documentée dans divers types de douleurs neurogènes. Leurs effets secondaires sont un peu moins fréquents qu'avec les antidépresseurs imipraminiques, mais peuvent être plus sévères (étourdissements, sensations vertigineuses, troubles de la marche et de la vision) [13].

Au niveau des coûts, le prix public d'un traitement journalier « standard » (dans l'indication douleurs neurogènes) avec les différents médicaments cités ci-dessus est le suivant :

- paracétamol (Dafalgan) 1 g 4x/j :	1.50 Frs
- tramadol (Tramal retard) 150 mg 2x/j :	2.80 Frs
- oxycodone (Oxycontin) 20 mg 2x/j :	4.50 Frs
- amitriptyline (Saroten retard) 75 mg 1x/j :	0.95 Frs
- clomipramine (Anafranil SR) 75 mg 1x/j :	0.95 Frs
- imipramine (Tofranil) 75 mg 1x/j :	0.70 Frs
- carbamazépine (Tegretol CR) 200 mg 3x/j :	0.90 Frs
- gabapentine (Neurontin) 400 mg 3x/j :	4.75 Frs

En conclusion, l'oxycodone semble présenter un certain intérêt pour le traitement de douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes, mais les preuves d'efficacité sont relativement maigres pour l'instant et méritent d'être complétées.

Dans l'attente de nouvelles données sur son efficacité et au vu de ses effets secondaires non négligeables, l'oxycodone n'apparaît pas comme un premier choix et il faut lui préférer des thérapies plus inoffensives (antalgiques courants) ou mieux reconnues (antidépresseurs tricycliques imipraminiques et antiépileptiques) qui, de plus, sont nettement moins chères (sauf la gabapentine).

La Commission des médicaments considère que l'oxycodone constitue un troisième choix thérapeutique dans le traitement des douleurs neuropathiques (après échec des antalgiques simples et en cas de contre-indication des antidépresseurs tricycliques et/ou des antiépileptiques).

Par conséquent, rien ne justifie son introduction dans la liste.

Références :

- [1] Furger P, SURF Guide médical thérapeutique, 2^{ème} éd., Médecine et Hygiène, Genève 2003.
- [2] Wider C. et Bogousslavsky J., Acquisitions thérapeutiques 2003 : Neurologie, Med Hyg, 2004 ; 2464 : 42.
- [3] Clinical Evidence, 9th ed, BMJ Publishing Group, London, 2003.
- [4] Sindrup SH et Jensen TS, Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain : an update and effect related to mechanism of drug action, Pain, 1999 ; 83 : 389-400.
- [5] Sindrup SH et Jensen TS, Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy, Neurology, 2000 ; 55 : 915-20.
- [6] Collins SL et al., Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia : a quantitative systematic review, J Pain Symptom Manage, 2000 ; 20 : 449-58.
- [7] Watson CP et Babul N, Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia, Neurology, 1998 ; 50 : 1837-41.
- [8] Watson CP et al., Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain : a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy, Pain, 2003 ; 105 : 71-8.
- [9] Gimbel JS et al., Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy : a randomized controlled trial, Neurology, 2003 ; 60 : 927-34.
- [10] Prescrire Rédaction, Traiter les douleurs postzostériennes, Rev Prescr, 2002 ; 22 (227) : 294-296.
- [11] Prescrire Rédaction, Traiter les douleurs neuropathiques du diabétique, Rev Prescr, 2003 ; 23 (244) : 760-766.
- [12] Micromedex : Healthcare Series, vol. 120, exp. 06.2004.
- [13] EBM Journal Rédaction, Revue : les antidépresseurs ticycliques, la capsaïcine, la gabapentine et l'oxycodone sont efficaces dans les névralgies post-zostériennes, Evidence-Based Medicine Journal, 2002 ; 7 : 147.

CB

Le point sur :

Le point sur le Ginkgo biloba (Symfona[®]), dans l'indication « déficit de la fonction cognitive » et « démence »

Introduction :

Une demande d'introduction dans la liste d'un médicament à base de Ginkgo biloba nous donne l'occasion de faire le point sur cet extrait phytothérapeutique très utilisé en milieu ambulatoire et de déterminer sa place dans le traitement des déficits de la fonction cognitive ou, plus précisément, des démences.

Le Ginkgo biloba est un arbre très ancien, utilisé depuis des millénaires dans la médecine chinoise dans différentes indications telles que bronchite, asthme, troubles de la miction, spermatorrhée et troubles de la fonction cardiaque. Depuis quelques années, des extraits de cette plante arrivent en force sur le marché pharmaceutique des pays occidentaux avec des indications aussi diverses que « troubles de la performance cérébrale », « troubles de la circulation cérébrale et périphérique », « troubles de l'audition », « crampe », « vertiges », « mal des montagnes », etc.

Les indications, ou plutôt les possibilités d'emploi, pour lesquelles sont enregistrés les médicaments à base de Ginkgo biloba sont peu claires et peu précises (Compendium Suisse des médicaments 2004). Elles s'apparentent au traitement des démences liées à l'âge, sans l'indiquer clairement (ce qui est probablement lié au manque de reconnaissance du produit) :

- Troubles lors d'artériosclérose tels que manque de concentration, troubles de la mémoire, vertiges, fatigabilité
- Difficultés de concentration et troubles de la mémoire
- Régression des capacités intellectuelles consécutive à une irrigation cérébrale insuffisante
- Traitement symptomatique des déficits de la fonction cognitive
- etc.

Etudes cliniques et prises de positions de revues critiques sur les médicaments :

Une recherche Medline avec les critères « ginkgo », « dementia », « randomized controlled trial » et « Human » a permis d'identifier 23 articles, dont 4 ne concernaient pas des patients déments (ou avec un déficit de la fonction cognitive), 9 n'étaient pas directement des études contrôlées (analyses d'études, etc.) et 2 n'étaient pas des études comparatives.

Les 8 études restantes présentaient des résultats contradictoires sur des collectifs de patients souvent modestes et utilisaient des tests d'évaluation disparates (*Clinical Global Impression [CGI]*, *Syndrom-Kurztest [SKT]*, *Kurztest für Allgemein Intelligenz [KAI]*, *Trailmaking test*, *ADAS*, *EEG*, *Wiener Determination test*, *GERRI*, *NAI-ZVT-G*, *SCAG*, *GDS*, etc.) [1-8].

Compte tenu de la difficulté à comparer ces études et de la qualité souvent médiocre de la méthodologie, nous nous sommes tournés vers un travail de revue publié récemment par des spécialistes de l'évaluation critique des études cliniques : la *Cochrane Library* [9].

Le but de cette revue très complète était d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables du Ginkgo biloba, chez le patient dément ou présentant un déficit de la fonction cognitive. Les éléments suivants ressortent de cette analyse :

- 33 études ont été évaluées.
- Parmi les études évaluées, beaucoup présentaient une méthodologie insatisfaisante (méthode et analyse mal documentées, nombre limité de patients, nombreux drop-out, etc.) rendant les résultats difficilement interprétables.

- Les résultats étaient contradictoires d'une étude à l'autre.
- Bien que le Ginkgo biloba pourrait susciter quelques espoirs au vu des résultats de certaines études, les 3 travaux les plus récents qui, de part leur méthodologie plus robuste, devraient présenter les données les plus fiables, montrent des résultats modestes et contradictoires.
- La tolérance était bonne dans les études évaluées.

En conclusion, les auteurs de cette revue estiment qu'il faudrait des travaux de plus large envergure et de méthodologie plus robuste pour déterminer la place du Ginkgo biloba dans la thérapie.

Positions de revues de synthèse clinique indépendantes :

Nous avons trouvé 2 bulletins indépendants d'évaluation critique des médicaments ayant traité le sujet : The Medical Letter et Clinical evidence [10,11].

Les conclusions des auteurs s'approchent de celles de la *Cochrane Library* (ci-dessus) : Le Ginkgo biloba pourrait avoir une certaine efficacité sur certains troubles de la cognition et chez certains patients (actuellement mal définis), mais des études plus robustes manquent pour pouvoir le confirmer. D'autre part, le Medical Letter fait état de saignements graves rapportés, qui nous rappellent l'activité anti-PAF du Ginkgo biloba.

Les articles et documents fournis par le département scientifique de Medichemie Ltd. (qui commercialise le Symfona) n'ont pas apporté d'éléments supplémentaires pour l'analyse de ce dossier.

Discussion :

Compte tenu des éléments ci-dessus et des données actuelles de la littérature, on ne peut affirmer que les extraits de Ginkgo biloba peuvent apporter un bénéfice tangible aux patients souffrants de démence ou de déficit de la fonction cognitive.

Il est possible que le Ginkgo biloba présente un intérêt dans ce type de pathologie, au côté des inhibiteurs de la cholinestérase, mais cela reste à démontrer dans le cadre d'études solides sur un large collectif de patients.

Afin de déterminer la place de ce médicament dans la thérapie, des études comparatives avec d'autres traitements reconnus seraient également nécessaires, ainsi qu'une définition claire des groupes de patients traités. En effet, même si l'on reconnaît une certaine efficacité au Ginkgo biloba, les résultats des études cliniques ne nous permettent actuellement pas de déterminer quel groupe de patients bénéficierait d'un tel traitement (notamment lorsque l'on considère les inhibiteurs de la cholinestérase, qui bénéficient d'éléments de preuves cliniques beaucoup plus solides).

D'autre part, bien que la revue de la *Cochrane Library* citée ci-dessus ne retrouvait pas d'effets indésirables importants dans les études évaluées, les extraits de Ginkgo biloba doivent être utilisés avec prudence, compte tenu de leur **activité inhibitrice du facteur activateur des plaquettes (PAF)**.

Des hématomes sous-duraux et autres hémorragies importantes ont été signalés dans la littérature, ainsi qu'un risque d'interaction avec les anticoagulants, les héparines et les antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel) [12].

Les coûts associés à ce type de traitement, bien qu'inférieurs à ceux des traitements inhibiteurs de la cholinestérase, restent importants, soit CHF. 35-70.- par mois et par patient (en prix public).

Si l'on considère que 10% des patients des homes et des unités de soins chroniques sont des clients potentiels à un traitement par Ginkgo biloba, cela conduirait à une augmentation de coûts de plus de CHF. 25'000.- par année pour les institutions affiliées à la Pharmacie interjurassienne.

Cette estimation de 10% n'est pas exagérée si l'on considère la sélection que représente l'admission d'un patient âgé dans un home médicalisé.

Conclusion :

Compte tenu des données de la littérature médicale (manque d'évidence clinique claire), des risques potentiels et des coûts, **la Commission des médicaments (ComMed) ne souhaite pas introduire un médicament à base de Ginkgo biloba dans la liste et ne recommande pas d'instaurer ce type de traitement dans ses institutions.**

Lorsqu'un patient entre avec un médicament à base de Ginkgo biloba :

- En médecine aiguë : le traitement peut être stoppé le temps de l'hospitalisation sans que cela ne pose de problème médical.
- En médecine chronique (homes médicalisées et unités de soins chroniques) : la ComMed recommande de stopper le traitement et de réévaluer après quelques semaines.
En effet, dans cette catégorie de patients souvent polymédiqués, l'arrêt d'un traitement potentiellement inutile représente autant de chances de garantir une bonne utilisation des autres traitements médicamenteux (même en milieu institutionnel).

Références :

- [1] Van Dongen MC et al. The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and an associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J AM Geriatr Soc* 2000; 48: 1183.
- [2] Le Bars PL et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 128: 1327-32.
- [3] Maurer K et al. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 645-55.
- [4] Kanowski S et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infract dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
- [5] Haase J et al. Effectiveness of brief infusions with Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the vascular and Alzheimer type. *Z Gerontol Geriatr* 1996; 29: 302-9.
- [6] Hofferberth B. The effect of Ginkgo biloba extract on neurophysiological and psychometric measurement results in patients with psychotic organic brain syndrome. A double-blind study against placebo. *Arzneimittelforschung* 1989; 39: 918-22.
- [7] Halama P et al. Disorders of brain performance of vascular origin. Randomized double-blind study of the effectiveness of Ginkgo biloba extract. *Fortschr Med* 1988; 106: 408-12.
- [8] Weitbrecht WU et al. Primary degenerative dementia: therapy with Ginkgo biloba extract. Placebo-controlled double-blind and comparative study. *Fortschr Med* 1986; 104: 199-202.
- [9] Briks J et al. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review) In : *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- [10] Ginkgo biloba contre la démence. *Med Lett* 1998 ; 20 : 73-4.
- [11] *Clinical Evidence*, 9th ed, BMJ Publishing Group, London, 2003.
- [12] Gold JL et al. Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:29-34.

JW

Le point sur :

Le point sur la mélatonine

Introduction :

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine, est une hormone sécrétée par la glande pinéale (épiphyse). Il s'agit donc d'une substance d'origine animale.

Jusqu'aux années 1980, la recherche clinique sur cette hormone s'est limitée à l'observation des variations de son taux plasmatique dans différentes situations.

On sait, par exemple, que le rythme circadien de la mélatonine est l'un des rythmes les plus constants, avec des taux sanguins élevés pendant la nuit et bas durant la journée. Ce rythme suit les variations saisonnières du cycle jour-nuit. L'exposition à la lumière au cours de la nuit freine la sécrétion de mélatonine.

La sécrétion de mélatonine varie également avec l'âge. Ainsi, le rythme de sécrétion endogène apparaît, chez l'enfant né à terme, entre 9 et 12 semaines après la naissance. La quantité sécrétée augmente ensuite pour atteindre des taux proches de ceux de l'adulte vers l'âge de 3 à 5 ans. Les taux nocturnes diminuent progressivement chez le sujet âgé.

Certaines pathologies et certaines substances peuvent également faire varier les taux sanguins de mélatonine. La sécrétion pinéale étant contrôlée par l'intermédiaire de récepteurs β_1 -adrénergiques, les β -bloquants, les benzodiazépines et les AINS freinent la production de mélatonine, tandis que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et les neuroleptiques l'augmentent. La caféine et l'alcool inhiberaient, quant à eux, la sécrétion nocturne.

Depuis quelques années, la mélatonine fait la « Une » de nombreux magazines du monde entier pour de prétendus effets contre le vieillissement, les cancers et de multiples autres maux.

Il s'agit d'une hormone facile à synthétiser. Comme elle est présente à l'état naturel dans certains aliments, elle est considérée aux Etats-Unis comme un simple complément nutritionnel et non comme un médicament. Du fait de ce statut anodin et des hypothèses évoquées dans la presse, la mélatonine a rapidement donné lieu à une utilisation anarchique.

En Europe et en Suisse, contrairement aux Etats-Unis, la mélatonine est considérée comme un médicament, puisqu'elle est dotée d'une action pharmacologique. En tant que tel, la qualité des préparations commercialisées doit être garantie et des preuves de leur efficacité et de leur innocuité sont nécessaires. Aucun médicament à base de mélatonine n'est actuellement enregistré et autorisé en Europe et en Suisse.

Il n'existe actuellement, en Suisse, que deux moyens légaux d'obtenir de la mélatonine :

- Importation de produits étrangers (américains, la plupart du temps) par exemple via internet : autorisée pour usage personnel. La consommation se fait aux risques et périls du patient.
- Fabrication de capsules en pharmacie, sur prescription médicale : l'utilisation de la mélatonine est possible sur autorisation de Swissmédic. Un contrôle analytique de qualité doit cependant garantir la sécurité pharmaceutique du produit, ce qui est difficilement réalisable en pratique, vu qu'il n'existe actuellement aucune monographie officielle pour le contrôle de qualité de la matière première, soit la mélatonine.

Les produits disponibles dans certaines pharmacies sont donc de qualité très variable, suivant la conscience professionnelle et les connaissances analytiques de celui qui les fabrique...

Etudes cliniques et prises de positions de revues critiques sur les médicaments :

Ces dernières années, les essais thérapeutiques se sont multipliés, mais seulement pour un nombre restreint d'indications, soit les troubles dus au décalage horaire lors de voyages transméridiens et certains types d'insomnie. Divers essais comparatifs ont également laissé entrevoir un effet de la mélatonine sur certains cancers avancés.

Pour des raisons liées aux activités médicales pratiquées dans nos établissements de soins, nous avons choisi, dans cette évaluation, de ne passer en revue que les études consacrées aux effets de la mélatonine sur les troubles du sommeil, en particulier chez l'adulte et la personne âgée.

L'effet hypnotique de la mélatonine a été précisé dans un certain nombre d'essais.

Nous avons pu identifier, dans Medline, 18 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, publiées entre février 1990 et janvier 2004 et concernant les troubles du sommeil chez l'adulte.

A l'exception d'une publication, ces études portent toutes sur de relativement petits collectifs (en général sur 10-20 patients) et la durée du traitement n'excède pas 7 semaines.

Neuf études ont testé l'efficacité de la mélatonine dans la population générale (volontaires sains, personnes âgées, patients hospitalisés) et sept dans des groupes particuliers (patients atteints de la maladie d'Alzheimer, avec retard mental, aveugles, dépressifs, schizophréniques). Deux essais ont mesuré des paramètres physiologiques du sommeil.

- Les résultats de ces études sont très variables : dans la population générale, par exemple, 3 essais concluent en une certaine efficacité hypnotique de la mélatonine et 6 estiment que le bénéfice clinique n'est pas significatif.

La revue Prescrire, journal français qui représente une référence dans l'évaluation critique des médicaments, a passé en revue les études réalisées jusqu'en 1998 dans le domaine [3].

Selon leurs conclusions, la mélatonine semble bien avoir un certain effet hypnotique, mais les auteurs soulignent qu'il n'a été démontré que sur des petits groupes et à court terme.

Ils notent que le seul résultat patent obtenu dans les différentes études est la diminution du temps d'endormissement. Par contre, les résultats concernant la durée du sommeil et son évaluation qualitative par les patients sont très discordants.

De plus, le design de ces études ne permet pas, selon eux, une application clinique immédiate : il s'agit plutôt de résultats préliminaires qui méritent confirmation. Des essais comparatifs versus placebo sur un plus grand nombre de sujets insomniaques sont donc nécessaires avant de conclure.

- **En résumé, pour les auteurs, l'utilisation de mélatonine chez les sujets insomniaques ne peut donc pas s'envisager, tant qu'on ne dispose pas de données suffisantes concernant son efficacité et son innocuité à long terme.**

Par ailleurs, ils estiment que les résultats obtenus sur les troubles du sommeil de grands handicapés visuels et/ou neurologiques sont prometteurs et méritent tout particulièrement attention et confirmation.

Une revue systématique de la littérature, publiée en 2001 et reprise par la Cochrane Library [4,5], a inclus 6 études cliniques randomisées, croisées, contrôlées contre placebo, publiées entre 1990 et 2000 et concernant des patients âgés insomniaques.

- Les conclusions des auteurs sont à peu près les mêmes que celles de la revue Prescrire : **la mélatonine à petites dose semble améliorer la qualité du sommeil initial (temps d'endormissement, en particulier) chez certains patients âgés insomniaques, mais les évidences ne sont pas suffisantes pour justifier un prescription régulière de mélatonine chez ce type de patients, spécialement en cas de co-morbidités.**

Des études cliniques plus larges et plus rigoureuses sont également jugées nécessaires pour confirmer ces résultats.

- Le point de vue de l'analyste de la Cochrane Library est plus critique en ce qui concerne l'efficacité de la mélatonine dans cette indication : il juge, en effet, les conclusions des auteurs de la publication citées ci-dessus beaucoup trop optimistes, compte tenu de la durée des études considérées et des petits collectifs inclus.

Depuis ces évaluations, nous n'avons pu recenser qu'une seule étude publiée portant sur un plus large collectif [6].

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo, publiée en 2003 et qui a été menée sur 157 patients insomniaques souffrant de la maladie d'Alzheimer. Les patients ont été séparés en 3 groupes, recevant soit de la mélatonine sous forme retard à 2.5 mg, soit de la mélatonine 10 mg, soit le placebo pendant 2 mois.

- Cette étude, qui tient compte essentiellement de mesures physiologiques du sommeil, ne montre pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes de patients testés et conclut, selon ces critères, à une absence d'efficacité hypnotique de la mélatonine chez les patients insomniaques atteints de la maladie d'Alzheimer.

Discussion :

Les prétendus effets miraculeux de la mélatonine, tels qu'annoncés par certains fabricants, ne résistent pas à l'analyse d'un dossier volumineux, mais fragile.

D'un point de vue scientifique, la mélatonine a démontré un certain intérêt dans quelques indications particulières (troubles dus au décalage horaire lors de voyages, insomnies chez certains groupes de patients, cancers avancés).

Cependant, dans aucune de ces indications, l'évaluation de l'efficacité n'est suffisante. Les résultats obtenus dans les différentes études cliniques correspondent à des résultats préliminaires, qui demandent confirmation et ne sont pas suffisants pour une application directe en clinique.

Toutes les autres prétendues indications sont basées sur de simples hypothèses plus ou moins fondées ou purement commerciales.

Par ailleurs, en l'état actuel des connaissances, l'utilisation large de la mélatonine ne doit pas être encouragée, car son innocuité est mal établie. Les effets indésirables les plus fréquents semblent être sans gravité, mais des effets rares et graves ne peuvent être exclus, notamment lors des traitements au long cours. Les interactions avec les autres médicaments ne sont que très peu connues.

Aux Etats-Unis, où l'on observe une utilisation importante de mélatonine, le statut de complément nutritionnel de cette hormone la prive du suivi de pharmacovigilance habituel pour les médicaments.

Du fait des circuits actuels de commercialisation de la mélatonine, les formes disponibles ne font le plus souvent pas l'objet de contrôles, notamment analytiques et biologiques, qui sont habituels pour les médicaments enregistrés.

On peut donc craindre des **erreurs de substance** (ou des falsifications), des **erreurs de concentration**, des **impuretés** (plus ou moins toxiques) et/ou une **pollution bactérienne**. Etant donné que l'origine animale de la substance ne peut être exclue, une **contamination par des prions** est également possible (risques éventuels de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).

En conclusion, la Commission des médicaments estime que le rapport bénéfice/risques des préparations à base de mélatonine n'est, pour l'instant, pas favorable.

Par conséquent, tant que la situation de la mélatonine n'est pas clarifiée en Suisse (enregistrement d'un médicament par Swissmédic ou monographie permettant de garantir la qualité des préparations magistrales) et que de nouvelles études ne viennent pas confirmer son utilité, **la Commission des médicaments ne recommande pas l'utilisation de la mélatonine dans ses établissements**, quelle que soit la situation clinique.

Références :

[1] Pharmavista News, Mélatonine : aspects juridiques, www.pharmavista.ch, 14.01.2004

[2] Micromedex : Healthcare Series, vol. 120, exp. 06.2004.

[3] Prescrire Rédaction, Mélatonine : pas de miracle en vue, mais à prendre au sérieux, Rev Prescr, 1998 ; 18 (185) : 445-455.

[4] Olde Rikkert MG et al., Melatonin in elderly patients with insomnia : a systematic review, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2001 ; 34 : 491-497.

[5] NHS Centre for Reviews and Dissemination, Melatonin in elderly patients with insomnia : a systematic review (structured abstract), Cochrane Library, 2002.

[6] Singer C et al., A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease, Sleep, 2003 ; 26 : 893-901.

CB

Informations de la pharmacie :

Equivalence des opiacés

Principe actif Spécialité (exemples)	Durée d'action du principe actif	Rapport oral:parentéral	Formes d'application	Doses équi- analgésiques approximatives [mg]	Posologie initiale proposée (adulte, forme standard)
Buprenorphine Temgesic Subutex Transtec	6-8 h	3:1	p.o. (sublingual)	0.6 ^(a)	0.2 mg 3-4x/j
			transdermal	0.3 ^(a) (≈ 70 mcg/h pdt 4h)	35 mcg/h (pdt 72h)
			i.m./i.v.	0.3	0.3 mg 3-4x/j
Codéine Codéine	4-8 h	2:1	p.o.	300	50 mg 3-6x/j
Fentanyl Durogesic	1-2 h	-	transdermal	0.1-0.2 (≈ 25-50 mcg/h pdt 4h)	25 mcg/h (pdt 72h)
			i.m./i.v.	0.1	50 mcg chaque 1-2h
Hydromorphone Palladon = Opidol	4-5 h	2:1	p.o.	4-6	1.3 mg 6x/j
Méthadone Méthadone Ketalgin	3-7 h ^(b)	2:1	p.o./rectal	20-30 ^(b)	Titration individuelle ^(b)
			s.c./i.m./i.v.	10 ^(b)	Titration individuelle ^(b)
Morphine Morphine Sevredol MST, Kapanol	4-6 h	3:1	p.o./rectal	30	10 mg 6x/j
			s.c./i.m./i.v.	10	5 mg 6x/j
Oxycodone Oxynorm Oxycontin	4-6 h	-	p.o.	15-20	5 mg 6x/j
Pentazocine Fortalgesic	1-3 h	3:1	p.o./rectal	100-200	50 mg chaque 3-4 h
			s.c./i.m./i.v.	30-60	30 mg chaque 3-4 h
Péthidine	2-4 h	3:1	p.o./rectal	300	100 mg chaque 3-4 h ^(c)
			s.c./i.m./i.v.	100	50 mg chaque 3-4 h ^(c)
Tramadol Tramal	3-7 h	2:1	p.o./rectal	200-300	50 mg 3-4x/j
			s.c./i.m./i.v.	100	50 mg 3-4x/j

(a) **Buprenorphine** : dose équi-analgésique non linéaire et effet « plafond » à partir de 3-4 mg/j (p.o.).

(b) **Méthadone** : la durée d'action et la demi-vie augmentent à 20-40 h en cas d'administration répétée par effet cumulatif. De ce fait, l'équi-analgésie varie également en fonction de la fréquence d'administration :

- en dose unique : 10 mg de morphine p.o. ≈ 10 mg de méthadone p.o.

- en doses répétées : 10 mg de morphine p.o. ≈ 1 mg de méthadone p.o.

Les instaurations de traitement sont donc très délicates : on peut commencer par 5 mg toutes les 4h, mais il faut rapidement espacer la fréquence d'administration pour éviter l'accumulation (ex. de posologie usuelle antalgique : 15-30 mg 1x/j).

(c) **Péthidine** : attention à l'accumulation du métabolite actif qui peut conduire à une neurotoxicité non réversible avec la naloxone. La dose maximum recommandée par 24h est, de ce fait, de 500 mg (adulte) et l'utilisation doit si possible être limitée à 2 jours.

Remarques :

- Les doses proposées comme étant équi-analgésiques à la morphine varient d'une publication à l'autre. Ce tableau n'est donc proposé qu'à titre indicatif. En pratique, la réponse clinique de chaque patient doit être étroitement surveillée et c'est ce critère qui permettra de titrer la posologie.
- Comme il n'y a pas de tolérance croisée complète entre les différents opiacés, il faut en général commencer avec une dose équi-analgésique inférieure de 20-30% et adapter la posologie à la durée d'action du nouvel opiacé et à la réponse clinique.
Le délai pour atteindre un nouvel état d'équilibre après un changement de posologie équivaut à environ 5 demi-vies ($\approx 5x$ la durée d'action) du nouvel opiacé.

Exemple :

1. Calcul de la dose journalière totale avec l'opiacé n°1 :

posologie de base : morphine 40 mg 6x/j = 240 mg
+ réserves prises pendant les 24 dernières heures : 5x 24 mg = 120 mg
Dose totale journalière = 360 mg de morphine p.o.

2. Calcul de la dose équi-analgésique avec l'opiacé n°2 :

360 mg / 6 (voir tableau) \approx 60 mg d'hydromorphone p.o. par jour

3. Diminuer la dose de l'opiacé n°2 de 20-30% :

60 mg - 20% \approx 48 mg d'hydromorphone p.o. par jour

4. Adapter le dosage journalier de l'opiacé n°2 à sa durée d'action et à sa forme galénique :

48 mg d'hydromorphone par jour = 8 mg toutes les 4 h (3 caps. de Palladon à 2.6 mg toutes les 4 h)
ou 24 mg toutes les 12 h (1 caps retard de Palladon 16 mg + 1 caps retard 8 mg toutes les 12 h).

5. Prévoir la réserve (forme galénique standard) :

= 10% de la dose journalière totale \approx 5 mg (2 caps de Palladon 2.6 mg) à la demande (p.ex. max. 6x/j)

- La posologie doit être titrée chaque jour jusqu'à ce que le patient soit stable pendant au moins 48 h (contrôle des douleurs, prise au maximum de 3 réserves par jour, bonne tolérance clinique).
On augmente en général la dose journalière totale, après utilisation des réserves, par paliers de 30%.
- Le fentanyl et la péthidine en administration parentérale sont en principe réservés à l'anesthésie.
- L'utilisation de la méthadone pour l'antalgie est très délicate, en particulier chez les personnes âgées.
- La buprénorphine est un agoniste/antagoniste des récepteurs aux opiacés : toute association ou switch avec d'autres opiacés doit se faire avec une extrême prudence (risques de sevrage relatif) !
- La spécialité suisse à base d'hydromorphone change de nom : Opidol devient Palladon.

En résumé :

10 mg morphine p.o. \approx	0,2 mg	de buprénorphine p.o.
	100 mg	de codéine p.o.
	1,3 mg	d'hydromorphone p.o.
	1 mg	de méthadone p.o. (administrations répétées)
	5 mg	d'oxycodone p.o.
	50 mg	de pentazocine p.o.
	100 mg	de péthidine p.o.
	100 mg	de tramadol p.o.

Références :

- [1] Schorderet M et al. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 3^{ème} éd., Slatkine, Genève, 1998.
- [2] Furger P, SURF Guide médical thérapeutique, 2^{ème} éd., Médecine et Hygiène, Genève 2003.
- [3] Drug Facts and Comparisons, CD-Rom, Mai 2004.
- [4] Bases de la thérapeutique médicamenteuse, 15^{ème} éd., Documed, Bâle, 2001.
- [5] Micromedex : Healthcare Series, vol. 120, exp. 06.2004.
- [6] La douleurs et son traitement, Faculté de Médecine, Lausanne, 2000-2001.
- [7] Compendium suisse des médicaments 2004.
- [8] CAPP-INFO, Utilisation pratique des opioïdes en gériatrie, n°17, novembre 2001

CB

Informations de la pharmacie :

Les différentes formes galénique du paracétamol

Le paracétamol est disponible, dans le commerce, sous différentes formes galéniques :

- **Comprimés** (p.ex. Dafalgan cpr 500 mg ou 1 g : disponibles dans la liste)
- **Comprimés effervescents** (p.ex. Dafalgan cpr eff 500 mg ou 1 g : disponibles dans la liste)
- **Comprimés orodispersibles** (p.ex. Dafalgan Odis cpr 500 mg : obtenables sur ordonnance interne)
- **Sirop** (p.ex. Dafalgan sirop 30 mg/ml : disponibles dans la liste)
- **Suppositoires** (p.ex. Dafalgan supp 80, 150, 300 et 600 mg : disponibles dans la liste)
- **Fioles perfusables** (p.ex. Perfalgan amp. 1 g/100 ml : disponibles dans la liste)

Ces différentes formes sont destinées à des situations cliniques plus ou moins particulières et peuvent être détaillées de la façon suivante :

- **Comprimés** : le comprimé est en principe la forme galénique de premier choix pour l'administration orale. Après administration, le comprimé se désagrège dans l'estomac, puis est absorbé dans l'intestin. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 45-75 min. La biodisponibilité orale est bonne et on considère que la réponse clinique antalgique est équivalente à celle obtenue après administration d'une dose équivalente par voie parentérale :
1 g de paracétamol p.o. ≈ 1 g de paracétamol i.v..
Les comprimés de Dafalgan sont filmés, mais cet enrobage ne joue aucun rôle au niveau de l'absorption : il ne sert qu'à améliorer la présentation et faciliter la déglutition. Ils peuvent donc être écrasés si besoin et mélangés avec de l'eau, du lait ou du jus de fruits. Les comprimés à 500 mg se présentent sous forme ronde et bombée, ceux à 1 g sous forme oblongue et sécable.
- **Comprimés effervescents** : il s'agit de la forme galénique de premier choix en cas de troubles de la déglutition ou d'administration par sonde naso-gastrique (éliminer le gaz carbonique avant !). Comme le comprimé est déjà désagrégé quand il atteint l'estomac, on gagne un peu de temps au niveau de l'absorption et la concentration plasmatique maximale est atteinte en principe après environ 30 min. Les comprimés effervescents peuvent être dissous, si besoin, dans de petites quantités d'eau (10-15 ml), mais il faudrait en général utiliser au moins 50 ml pour obtenir une solution à peu près limpide et un goût acceptable.
- **Comprimés orodispersibles** : les comprimés orodispersibles sont avant tout destinés à l'ambulateur. Ils fondent et se désagrègent sur la langue au simple contact de la salive, puis sont avalés et absorbés au niveau intestinal. Contrairement à l'idée reçue, ils ne sont pas absorbés plus rapidement que les formes standards. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 50 min. Cette forme galénique ne présente donc pas de réels avantages par rapport aux comprimés effervescents, si ce n'est une certaine commodité lorsqu'il n'y a pas d'eau à disposition.
- **Sirop** : dans le cas présent, le sirop est destiné aux enfants, en raison de sa présentation (concentration 30 mg/ml, 90 ml). Du point de vue de ses propriétés d'absorption, il peut être comparé aux comprimés effervescents ou orodispersibles. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30-60 min..
- **Suppositoires** : la forme rectale est en principe une forme de choix pour l'administration pédiatrique (peut être donnée sans le concours du patient !). Elle peut également s'avérer utile chez l'adulte, en cas de troubles de la déglutition par exemple. Au niveau de l'absorption, la biodisponibilité rectale est 20-30% inférieure à celle par voie orale, raison pour laquelle les doses de paracétamol sont souvent majorées :
500 mg de paracétamol p.o. ≈ 600 mg de paracétamol rectal.
La vitesse d'absorption est également plus lente, car il faut que le suppositoire fonde : la concentration plasmatique maximale est en général atteinte en 2-3 h. Cette vitesse varie en fonction de la température rectale (si la patient a de la fièvre, elle est donc plus rapide).

- Fioles perfusables : la forme intraveineuse est destinée aux patients qui sont dans l'impossibilité de boire ou de s'alimenter, ainsi qu'à ceux dont le tube digestif n'est pas fonctionnel (vomissements, fausses routes, problèmes digestifs majeurs, phase postopératoire précoce).
La forme parentérale n'est pas plus efficace que les formes orales. Par contre, le délai d'action est un peu plus court : la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 15 min. (temps de la perfusion).
Cependant, dans le cas de fièvre ou du type de douleurs traitées par le paracétamol (palier 1 selon l'OMS : douleurs légères à moyennes), ce gain de 15-30 minutes par rapport aux formes orales ne justifie pas l'utilisation de la forme parentérale. En outre, la voie parentérale entraîne une nette augmentation des coûts (9x plus cher que les comprimés en prix hospitalier) et des risques d'effets secondaires.

Si l'on compare le prix d'un traitement journalier standard pour adulte (1 g 4x/j) avec les différentes formes galéniques citées plus haut, on obtient (en prix public) :

- Dafalgan cpr	1.50 Frs
- Dafalgan cpr eff	1.50 Frs
- Dafalgan Odis cpr orodispersibles	4.15 Frs
- Dafalgan supp	3.25 Frs
- Perfalgan	8.80 Frs

Conclusion :

En fonction de l'efficacité, des caractéristiques galéniques, de la vitesse d'absorption et du coût des différentes formes de paracétamol à disposition, nous vous proposons l'attitude thérapeutique suivante :		
- Pour la grande majorité des patients hospitalisés :	Dafalgan cpr	coût journalier standard
- Pour les patients ayant des difficultés de déglutition :	Dafalgan cpr effervescents (1^{er} choix)	même prix
	Dafalgan suppositoires ou Dafalgan Odis (ordonnance interne nécessaire)	2-3x plus chers
- Pour les patients qui sont dans l'impossibilité de boire ou de manger ou dont le tube digestif n'est pas fonctionnel :	Perfalgan fiole perf	6-9x plus cher !

Références :

- [1] Compendium suisse des médicaments 2004.
[2] Micromedex : Healthcare Series, vol. 120, exp. 06.2004.

CB

Informations de la pharmacie :

Les comprimés linguaux

Les comprimés linguaux sont une forme galénique très « en vogue », mais souvent assez mal connue.

Il existe en fait deux sortes distinctes de comprimé linguaux, à ne pas confondre :

- **Les comprimés sublinguaux :**

Les comprimés sublinguaux sont conçus en vue d'une absorption par la muqueuse buccale. Le but est en général d'éviter l'effet de premier passage hépatique (amélioration de la biodisponibilité) ou la destruction du principe actif par les sucs gastriques.

L'absorption par la muqueuse est souvent très rapide (quelques minutes).

Les comprimés sublinguaux doivent être placés sous la langue ou, éventuellement, croqués et gardés en bouche le plus longtemps possible. Ils ne doivent pas être avalés, sous peine de diminuer ou d'annihiler leur efficacité. Par conséquent, ils ne peuvent pas non plus être administrés par sonde naso-gastrique (changement du site d'absorption et/ou destruction par les sucs gastriques).

Cette forme galénique est extrêmement rare.

Il n'existe actuellement en Suisse que quelques substances pour lesquelles elle est proposée :

- **la buprénorphine (Temgesic)**
- **la nitroglycérine (capsules à croquer)**
- **la nicotine**
- **l'apomorphine (Uprima)**

- **Les comprimés orodispersibles :**

Les comprimés orodispersibles sont conçus pour se dissoudre rapidement dans la bouche au contact de la salive. Le but est de faciliter la prise, par exemple en cas de troubles de la déglutition ou si l'on n'a pas d'eau à disposition (par exemple en voyage, promenade, etc). Cette forme peut également être utile chez certains patients pour les empêcher de recracher les comprimés.

Par contre, elle ne présente pas d'avantages significatifs par rapport aux formes liquides (gouttes, sirop) ou aux comprimés effervescents.

L'absorption a lieu dans le tractus gastro-intestinal, comme pour les formes orales standards.

Contrairement à l'idée parfois véhiculée, l'absorption n'est pas plus rapide avec une forme orodispersible.

Les comprimés orodispersibles doivent être placés sur la langue où ils se dissolvent, puis sont avalés avec la salive. En général, il faut éviter de les toucher directement avec les doigts, car le simple contact avec leur humidité suffit parfois à débiter la désagrégation du comprimé.

Ils peuvent être administrés par sonde naso-gastrique (à placer directement dans une seringue, sans toucher, puis à diluer avec un peu d'eau).

Cette forme galénique est de plus en plus fréquente. Il s'agit souvent d'un argument marketing pour vendre le produit et augmenter son prix.

Il existe de nombreux exemples sur le marché suisse, entre autres :

- Seresta et Temesta **Expidet**
- Motilium et Imodium **Lingual**
- Zyprexa **Velotabs**
- Dafalgan **Odis**
- Risperdal **Quicklet**
- Zofran **Zydis**
- Remeron **Orodispersible**
- etc

Conclusion :

Il ne faut pas confondre les comprimés sublingaux avec les comprimés orodispersibles.

Leurs buts et leur utilisation ne sont pas les mêmes.

Les **comprimés sublingaux** sont une forme galénique spécifique, qui apporte un net avantage au niveau de l'efficacité du principe actif. Leur maniement doit être scrupuleusement observé.

Les **comprimés orodispersibles** sont une forme galénique supplémentaire, qui n'apporte pas d'avantage pharmacologique par rapport aux formes galéniques standards. D'autre part, aucune étude n'a montré que cette forme améliorerait la compliance des patients. Les comprimés orodispersibles peuvent être utiles pratiquement dans certaines situations (difficulté de déglutition, par exemple), mais n'apportent rien de plus que les formes liquides ou les comprimés effervescents et sont souvent plus chers.

Références :

[1] Compendium suisse des médicaments 2004.

[2] Micromedex : Healthcare Series, vol. 120, exp. 06.2004.

CB