



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
Mme Carole Bornand
Dr Grégoire Gremaud
Dr Laslo Pataki
Prof. Pierre Reusser

Dr Olivier Spycher
Dr Giorgio Terazzi
Dr Gérard Vielle
Dr Joël Wermeille

PIJ-MEDIC.INFO

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

Sommaire :

RESUME DE LA SEANCE DU 7 SEPTEMBRE 2004

GUIDELINES ET INFORMATIONS PRATIQUES

- Information succincte sur quelques nouveaux médicaments
- Pharmacovigilance

LE POINT SUR :

- Le citalopram (Seropram) injectable
- Les anti-inflammatoires sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Vioxx, Celebrex, Bextra)

INFORMATIONS DE LA PHARMACIE :

- Erratum concernant le paracétamol injectable (Perfalgan)
- Ecraser les comprimés : oui ou non ?

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
Redimune 1 g amp.	Supprimé	Pratiquement pas utilisé	Redimune 3 g et 12 g
Zyrtec 10 mg cpr	Changement de produit (générique)	<p>Le Zyrtec n'est plus pris en charge par les caisses-maladie.</p> <p>Son énantiomère actif (Xyzal) est remboursé, mais n'offre pas d'avantage en terme de profil efficacité/tolérance. Il est commercialisé au même prix que le Zyrtec.</p> <p>Le générique est 60% moins cher et est remboursé (gain environ 6000.-/an).</p>	Cetallerg 10 mg cpr

Demandes d'introduction dans la liste des médicaments

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
<p>Flumazénil : Anexate 0,5 mg amp.</p> <p>Naloxone : Narcan 0,4 mg amp.</p>	<p>Demande d'introduction dans la liste pour favoriser une mise à disposition rapide et simple de ces deux antidotes.</p> <p>Les opiacés et les benzodiazépines sont largement utilisés dans l'ensemble des institutions partenaires.</p>	<p>Ces deux médicaments n'ont été introduits que dans le chapitre des antidotes et ne sont, par conséquent, obtenables sans ordonnance interne que par les services et établissements stockant des antidotes.</p> <p>Il serait judicieux que tous les sites et services qui le désirent puissent obtenir ces deux médicaments.</p>	<p>L'Anexate et le Narcan sont introduits dans la liste des médicaments.</p>

CB

Guidelines et informations pratiques :

Information succincte sur quelques nouveaux médicaments

Ezetrol cpr (ézétimibe) 10 mg :

- L'ézétimibe est un nouvel hypolipémiant présentant un mode d'action différent des autres molécules de cette famille. Mode d'action présumé : inhibition de l'absorption du cholestérol, sans les inconforts gastro-intestinaux que peuvent occasionnellement produire les résines échangeuses d'ion.
- La baisse du cholestérol LDL obtenue avec l'ézétimibe est inférieure à celle des statines à dose habituelle.
- Les études cliniques publiées ne permettent pas d'affirmer que l'ézétimibe présente un intérêt en terme de prévention cardiovasculaire et de mortalité (études cliniques limitées à 3 mois), que ce soit en traitement combiné ou en monothérapie.
- Des données de tolérance à long terme ne sont pas disponibles, ce qui ne permet pas de considérer l'ézétimibe comme une thérapie sûre à long terme (risque possible d'atteintes hépatiques et/ou musculaires).
- Chez les patients présentant une hypercholestérolémie, le traitement de référence reste une statine. En cas d'effet insuffisant des statines, les alternatives sont soit une augmentation de la dose, soit une association avec une autre classe d'hypolipémiant, en surveillant les effets indésirables. En cas de traitement combiné, la colestyramine (Quantalan) et le gemfibrozil (Gevilon) sont à l'heure actuelle mieux évalués que l'ézétimibe, tant du point de vue de l'efficacité clinique (morbimortalité) que des risques d'effets indésirables graves à long terme.
- Prix : Le prix de l'ézétimibe est approximativement le même que celui des statines/résines et 2-3 fois plus élevé que celui des fibrates.
- Pour beaucoup de revues d'analyse indépendante des médicaments (Pharma-Kritik, Revue Prescrire, Arznei-Telegramm, etc.), l'ézétimibe ne présente que très peu d'intérêt (voire pas du tout) dans la thérapie, compte tenu de l'absence de preuve d'un bénéfice clinique, du manque de recul quant aux effets indésirables, de l'efficacité démontrée des statines et d'alternatives mieux évaluées en cas de nécessité d'un traitement combiné (résine, fibrates).
- Bien que le mécanisme d'action soit intéressant, le manque de données à long terme incite à la prudence, en particulier dans cette famille thérapeutique, dont l'évaluation de certaines molécules sur le long terme a généré certaines surprises de taille (cérivastatine, clofibrate).

Bextra cpr (valdécoxib) 10 mg, 20 mg, 40 mg et amp. (parécoxib) 20 mg, 40 mg :

- La forme orale (valdécoxib) est enregistrée pour le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, les dysménorrhées et autres douleurs aiguës.
- La forme injectable (parécoxib, précurseur du valdécoxib) est enregistrée pour le traitement des douleurs post-opératoires.
- Dans les deux cas, le Bextra n'a pas démontré d'efficacité supérieure à celle des AINS classiques (ibuprofène, diclofénac, kétorolac).
- Au niveau des effets secondaires, aucune différence tangible n'a pu être mise en évidence par rapport aux AINS classiques (voir également rubrique « Le point sur » dans ce même numéro) :
 - mêmes risques rénaux,
 - diminution des risques digestifs non significative cliniquement, en particulier chez les patients à risques (sous aspirine ou avec antécédents d'ulcères),
 - risques cardio-vasculaires généraux équivalents, voire supérieurs,
 - réactions d'hypersensibilité (parfois graves) également décrites, avec un risque augmenté chez des patients allergiques aux sulfamidés (risques de réactions croisées).
- Les avantages théoriques mis en avant par le fabricant pour la forme injectable (pas de risques de saignements en post-opératoire du fait de l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire et diminution de la consommation d'opiacés) n'ont pas montré d'avantages tangibles en pratique clinique (cas signalés d'ecchymoses et de thrombopénie, pas de diminution des effets secondaires des morphiniques).

- Au niveau du coût, un traitement journalier oral par Bextra (10 mg 1x/j) revient à 2.93.- (prix public), contre 1.64.- pour l'Irifen (400 mg 3x/j) et 0.77.- pour le Voltarène (100 mg 1x/j). Pour le traitement parentéral, une ampoule de Bextra (40 mg) coûte environ 25.-, versus 4.55.- pour le Tora-Dol et 2.90.- pour le Voltarène.
Les AINS classiques restent donc nettement avantageux, y compris en post-opératoire même si l'on rajoute un inhibiteur de la pompe à protons (1 ampoule de Pantozol 40 mg coûte 16.60.-).
- Selon plusieurs revues critiques de littérature, dont la revue Prescrire, le Bextra n'apporte donc rien de nouveau par rapport aux AINS classiques, ni en terme d'efficacité, ni en terme d'effets indésirables. De plus, vu le coût et les incertitudes autour des réactions d'hypersensibilité, il est raisonnable de continuer à utiliser les AINS dont la balance bénéfices-risques est mieux établie (ibuprofène, diclofenac, ketorolac).

Spiriva (tiotropium) HandiHaler 18 mcg :

- Anticholinergique à inhaler de longue durée d'action (< 24h), permettant une administration 1x/j.
- Equivalent de l'Atrovent (ipratropium), présentant un mécanisme d'action et des effets secondaires identiques.
- Enregistré uniquement pour le traitement à long terme (d'entretien) des formes de degré moyen de BPCO, mais pas pour le traitement des bronchospasmes aigus ou de l'asthme.
- Une seule étude a comparé le tiotropium à l'ipratropium : il semblerait, selon cette étude, que le Spiriva 1x/j est supérieur à l'Atrovent 4x/j en ce qui concerne le nombre d'exacerbations de BPCO (36% versus 46%) et l'amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS). Ces résultats demandent cependant confirmation dans d'autres études comparatives et à plus large échelle.
- le Spiriva est donc un médicament très intéressant, mais essentiellement ciblé pour l'ambulatoire (traitement d'entretien, amélioration de l'observance thérapeutique par une administration 1x/j).
- Cet avantage pratique se traduit par une augmentation conséquente du prix : en effet, un traitement journalier standard par Spiriva coûte environ 5-6x plus cher que l'Atrovent en prix hospitalier et 3-4x plus cher en prix public. Le prix public pour 1 mois de traitement par Spiriva (1 bouffée 1x/j) est de 88.-, versus environ 25.- pour Atrovent (2 bouffées 4x/j).
- En milieu hospitalier et institutionnel (homes), le médicament de référence reste donc l'ipratropium (Atrovent), qui est plus économique et peut être utilisé dans les cas d'asthme, de bronchospasmes aigus et de décompensation de la BPCO.
- Le Spiriva peut être commandé pour un patient en particulier par l'intermédiaire d'une ordonnance interne, par exemple si le patient gère lui-même son traitement (traitement initié en ambulatoire) ou si l'on désire faire de l'enseignement anti-asthmatique en fin de séjour.

JW et CB

Guidelines et informations pratiques :

Pharmacovigilance

Pommades pour mamelons contenant de la paraffine :

Récemment, dans le cadre de son bulletin hebdomadaire (7 juin 2004), l'OFSP a recommandé de renoncer à l'usage de produits à base de paraffine (Vaseline, Bépanthène onguent) pour le soin des mamelons, en raison du risque d'absorption de ces produits par les nourrissons.

Ces recommandations ne concernent pas la crème Purelan qui ne contient pas de paraffine, mais de la lanoline pure sans additifs.

Glitazones (antidiabétiques oraux) :

Un *case report* et 2 études rétrospectives récentes nous rappellent les risques potentiels d'effets indésirables rares mais graves des glitazones (Actos, Avandia), une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux :

Atteinte hépatique :

- Un *case report* publié dans le BMJ en août de cette année, rapportait le cas d'un homme de 63 ans sans antécédents d'abus d'alcool et sans signes d'atteinte hépatique virale, décédé 9 jours après son admission à l'hôpital, d'une atteinte hépatique majeure qui pouvait être mise en relation avec l'introduction 3 mois auparavant d'un traitement de pioglitazone (Actos), à la place d'un traitement de gliclazide (Diamicon).

Insuffisance cardiaque :

- Une étude rétrospective publiée l'année passée par Delea TE et al. dans la revue « Diabetes Care », rapportait une augmentation du risque relatif de 60% de développer une insuffisance cardiaque chez les patients sous glitazone. L'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 40 mois était également augmentée chez les patients sous glitazone (2,5% versus 1,0%).
- Une étude rétrospective publiée en octobre 2004 dans la revue « Pharmacotherapy », rapportait une augmentation de 20% du diagnostic d'insuffisance cardiaque, au cours des 6 mois suivant l'introduction de rosiglitazone (Avandia) chez des patients diabétiques de type 2 sous insuline (en comparaison aux 6 mois précédents l'introduction de la glitazone). D'autre part, les patients nécessitant une intervention médicale liée à leur insuffisance cardiaque étaient 2,5 fois plus nombreux au cours des 6 mois suivant l'introduction de la glitazone (36% versus 14% au cours des 6 mois précédents l'introduction du traitement).

JW

Le point sur :

Le point sur le citalopram (Seropram[®]) injectable

Introduction :

Nous avons constaté de manière fortuite, il y a quelque temps, que les institutions de soins partenaires de la Pharmacie interjurassienne représentaient de loin les plus grands consommateurs de citalopram (Seropram[®]) injectable de Suisse romande, la prescription de ces ampoules étant **20-40 fois supérieure** à celle des hôpitaux (y compris psychiatriques) des cantons de Vaud, Genève et Neuchâtel (en prenant en compte le nombre de lits).

Comparativement au citalopram *per os*, le citalopram injectable est très cher (env. 15x plus cher que les comprimés en *prix public*), alors que le profil pharmacocinétique des comprimés indique une absorption rapide et importante de la forme *per os* (biodisponibilité de 80%) => taux sanguins comparables entre la forme *iv* et *per os*.

La Commission des médicaments se propose donc de faire le point sur le citalopram (Seropram[®]) injectable, afin d'évaluer son intérêt en comparaison à la forme *per os* (comprimés).

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

Une recherche *Medline* (Medscape) avec les critères « citalopram » et « infusion » n'a permis d'identifier que 2 études randomisées comparant l'efficacité du citalopram injectable et du citalopram *per os* (comprimés) [1,2]. Ces 2 travaux ont évalué l'efficacité et la tolérance du citalopram injectable administré à raison de 40mg/j pendant 8-10 jour, suivi d'un traitement de citalopram 40mg *per os* pendant 5 semaines, versus citalopram *per os* dès le début. Le nombre de patients évalués était de 254 dans la première étude et 60 dans la seconde. Echelles d'évaluation utilisées : MADRS (1^{ère} étude) et Hamilton (2^{ème} étude).

Les résultats de ces 2 études ne montraient pas de différence en terme d'efficacité ou de tolérance entre le traitement *iv* et le traitement *per os* au terme de la période de randomisation (8-10 premiers jours). Dans le cadre de l'une des 2 études en revanche, la baisse du score sur l'échelle d'évaluation était significativement plus importante dans le groupe « traitement *iv* » après les 5 semaines de traitement *per os*, communes aux 2 groupes. Cependant, cette différence sur l'échelle de MADRS était très faible et sans valeur clinique réelle.

Positions de revues de synthèse clinique indépendantes :

Les ampoules de Seropram n'étant pas commercialisées dans tous les pays d'Europe et aux USA, nous n'avons trouvé qu'une revue indépendante d'évaluation critique des médicaments ayant analysé le dossier du citalopram injectable. Il s'agit de la revue *Prescrire* qui conclut « il n'est pas démontré que le citalopram par voie injectable agisse plus rapidement que par voie orale ou apporte un avantage dans les épisodes dépressifs ». [3]

Discussion :

En regard des éléments ci-dessus et du coût très important que représente la forme injectable du citalopram, il ne semble y avoir aucune situation clinique où l'utilisation de cette forme galénique se justifie par rapport à la forme *per os*, si l'on considère les critères cliniques d'efficacité et de tolérance.

En revanche, on peut estimer que les ampoules de citalopram gardent un intérêt dans les situations où la voie orale est contre-indiquée. Cependant, dans ces situations, l'intérêt d'un traitement antidépresseur est rare.

Une limitation des prescriptions de citalopram injectable dans ces indications, ramènerait notre consommation à celle des autres hôpitaux de Suisse romande.

Pour illustrer la question des coûts : Si l'on considère la consommation 2004 de citalopram injectable, on peut estimer à plus de CHF. 20'000.-, l'économie qui serait réalisée si l'on remplaçait l'ensemble des prescriptions d'ampoules par des comprimés, au cours de ces 12 prochains mois.

Si l'on considère le Compendium suisse des médicaments (recommandations officielles), il y est indiqué que le Seropram[®] injectable ne doit être utilisé que lorsque l'avantage d'un traitement par perfusion est justifié. Ceci ne semble pas, selon notre analyse, concerner un/des avantage/s clinique/s (efficacité/tolérance), mais plutôt un/des avantage/s pratique/s (administration).

Conclusion :

La littérature médicale à disposition ne permet pas de mettre en évidence une quelconque différence en terme d'efficacité et de tolérance entre les formes *iv* et *per os* de cet SSRI.

Compte tenu des informations scientifiques et pharmacocinétiques dont nous disposons concernant les comprimés de citalopram, **la Commission des médicaments ne recommande l'utilisation de citalopram (Seropram[®]) injectable que dans les situations où la voie *per os* est contre-indiquée, lorsque la poursuite du traitement antidépresseur se justifie.**

Dans les situations particulières (sonde naso-gastrique, etc.) où les comprimés ne peuvent être avalés, nous vous rappelons qu'il existe également sur le marché des gouttes de citalopram (Seropram[®] gouttes).

Références :

- [1] Guelfi JD; et al. Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double-dummy trial. J Affect Disord 2000 Jun;58(3):201-9.
- [2] Baumann P et al. A double-blind double-dummy study of citalopram comparing infusion versus oral administration. J Affect Disord 1998 Jun;49(3):203-10.
- [3] Seropram –solution pour perfusion IV. Rev Prescr 1999 ; 19 : 114.

JW

Le point sur :

Le point sur les anti-inflammatoires sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (AINS sélectifs de la COX-2 ou coxibs : Vioxx[®], Celebrex[®], Bextra[®])

Introduction :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (AINS sélectifs de la COX-2) ou « coxibs » sont apparus sur le marché en 1999.

La campagne de promotion de cette nouvelle classe d'AINS fut l'une des plus retentissante du début des années 2000.

Le thème porteur était que « les coxibs sont des anti-inflammatoires aussi efficaces que les anti-inflammatoires conventionnels, mais beaucoup mieux tolérés au plan gastrique ».

Cette affirmation était basée d'une part sur un plan théorique (mécanisme d'action) et d'autre part sur la première étude publiée dans le JAMA (Journal of the American Medical Association) en septembre 2000 : l'étude CLASS.

Aspects théoriques : [1,2]

Les AINS classiques agissent par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines responsables de douleurs périphériques, de fièvre et d'inflammations aiguës ou chroniques.

La cyclo-oxygénase existe sous deux formes : la forme constitutive (COX-1) et la forme inducible (COX-2). La COX-1 est présente dans la muqueuse gastrique, les plaquettes, les vaisseaux sanguins et les reins et permet de synthétiser, entre autres, les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale (contrôle de la sécrétion d'acide et production de mucus protecteur) et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant).

La COX-2 se trouve principalement dans les tissus inflammés et permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire.

Une inhibition sélective de la COX-2 devrait donc, en théorie, améliorer le bénéfice/risque des AINS.

Etude CLASS : [3,4]

L'étude CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) est un essai randomisé, en double aveugle, conçu pour comparer les effets indésirables gastro-duodénaux du célécoxib à ceux d'autres AINS.

Cette étude a inclu 8059 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, qui ont reçu soit du célécoxib (800 mg/j), soit du diclofénac (150 mg/j), soit de l'ibuprofène (2400 mg/j). Les critères de jugement étaient l'incidence des « ulcères compliqués » (avec perforation, hémorragie ou sténose) et des « ulcères compliqués + symptômes bénins » (douleurs gastriques, troubles digestifs).

L'étude a initialement été prévue sur 12 mois (diclofénac) et 15 mois (ibuprofène), mais les résultats ont été présentés à 6 mois. La différence en célécoxib et autres AINS concernant le premier critère de jugement (incidence des « ulcères compliqués ») n'étant pas statistiquement significative, les conclusions sont basées uniquement sur le second critère de jugement, « ulcères compliqués + symptômes bénins ».

Dans ces conditions, les résultats semblent être favorables au célécoxib : 2,08% d'effets secondaires gastro-intestinaux versus 3,54% sous les autres AINS.

Le reste de l'étude n'a jamais été publié.

Ainsi, sur la base d'une amélioration du service médical rendu et dans le concert enthousiaste des médias professionnels et *grand public*, les firmes pharmaceutiques ont obtenu des prix très élevés (2-3x plus chers que les AINS classiques) pour leurs spécialités.

L'arrivée sur le marché des coxibs a provoqué parallèlement une **augmentation du nombre de prescriptions d'AINS** (+26% en France en 2001 et +41% au Canada, selon deux études récentes).

La mise sur le marché des AINS sélectifs de la COX-2 s'est donc soldée par une **augmentation nette des coûts liés à cette classe thérapeutique** : + 125 millions d'euros en 2001 en France pour le seul célécoxib (Celebrex), soit un doublement des dépenses pour la classe des AINS. [3,4,5]

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

On sait aujourd'hui que les résultats de l'étude CLASS publiés dans le JAMA sont tronqués. La FDA (Food and Drug Administration : agence américaine du médicament) a pu examiner de façon critique l'ensemble des données de l'étude CLASS fin 2000, début 2001. Cette étude est alors apparue sous un tout autre jour (c.f. ci-dessous : Risque digestif).

Des révélations accablantes ont fait naître de sérieux doutes sur les avantages supposés des coxibs. Pendant ce temps, les données de pharmacovigilance se sont accumulées. Tous ces éléments ont donc motivé un réexamen des données de sécurité des coxibs par différents organismes officiels d'évaluation des médicaments (la FDA aux Etats-Unis, l'EMA en Europe et l'Agence française de sécurité sanitaire). [4,6,7]

➤ Risque digestif

Les avantages supposés des coxibs sur les AINS classiques n'apparaissent pas constants, d'après les données disponibles.

Ainsi, le ré-examen de l'étude CLASS a montré que si l'on considère le critère de jugement primaire (ulcères compliqués), qui est aussi le plus exigeant, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre le célécoxib et les deux autres AINS en fin d'essai (à 12 et 15 mois). L'incidence a été de l'ordre de 0,5% avec les trois médicaments, les courbes d'incidence en fonction du temps s'écartant pendant les premiers mois, puis se rapprochant ensuite.

La firme a argumenté le choix de ne publier que les résultats à 6 mois et de mettre en avant l'analyse selon le critère combiné « ulcères compliqués + symptômes bénins », en prétextant que les ulcères symptomatiques étaient annonciateurs d'ulcères compliqués. Cependant, aucun des patients ayant souffert d'un ulcère compliqué n'avait eu auparavant d'ulcère symptomatique et 75% n'avaient même pas eu de trouble digestif préalable. [3, 10]

La sécurité gastro-intestinale du célécoxib concernant les ulcères compliqués dans l'étude CLASS est donc finalement similaire à celle de l'ibuprofène et du diclofenac.

Les autres études cliniques à disposition avec les coxibs montrent essentiellement une amélioration de la tolérance digestive (symptômes bénins de type douleurs gastriques et troubles digestifs) et une réduction du nombre d'ulcérations détectées par endoscopie. [8,9]

Les spécialistes de la FDA ont cependant tenu à souligner qu'il n'y a pas de corrélation prouvée entre lésions endoscopiques et troubles cliniques (incidence, gravité). [9,11]

Par ailleurs, si l'on prend l'exemple du valdécoxib (Bextra p.o.), 15% des patients traités au cours des essais prenaient également de l'aspirine. Une réduction du risque d'effets indésirables digestifs cliniques n'a pas été observée chez les patients consommateurs d'aspirine lorsqu'ils étaient sous valdécoxib par rapport à ceux sous autres AINS. En cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal, selon une analyse à posteriori, il n'est pas non plus apparu de différence statistiquement significative en terme d'effet indésirable digestif clinique entre valdécoxib (0.9%) et les autres AINS (1%). [11]

En résumé, si les coxibs réduisent le risque de lésions endoscopiques digestives, ce critère n'est pas corrélé à la clinique.

De plus, même si une diminution du risque de troubles digestifs a pu être mise en évidence avec certains coxibs, cela ne concernait pas les patients les plus à risque : prise concomitante d'aspirine, antécédents d'ulcère, etc.

Les données de pharmacovigilance en France montrent que le risque de lésions gastro-intestinales restent une préoccupation : entre 2000 et 2002, 320 cas d'accidents graves (ulcères, perforations, hémorragies digestives) ont été notifiés sous célécoxib (3.5/10'000 patients/an) et 70 entre 2001 et 2002 sous rofécoxib (2.5/10'000 patients/an). [2, 10]

Comme pour les autres AINS, le risque de complications digestives est plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : [2]

- Age > 70 ans
- Prise concomitante d'un corticoïde, d'un autre AINS, d'aspirine (même à faible dose), d'un autre anti-agrégant plaquettaire ou d'un anti-coagulant
- Antécédents de lésions gastro-intestinales (en particulier ulcère).

Une étude canadienne récente montre que l'augmentation de la consommation des AINS en Ontario (+41%), entièrement due à l'utilisation des coxibs, s'est soldée par une augmentation de 10% des hospitalisations pour hémorragie gastro-intestinale haute. [5]

En conclusion, les coxibs exposent, de manière dose dépendante, aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves, que les AINS conventionnels.

➤ Risque cardio-vasculaire et thrombotique

La COX-1 et la COX-2 sont présentes dans les cellules endothéliales vasculaires et les cellules rénales. Elles permettent de synthétiser : [1,2,12]

- Au niveau vasculaire : des prostacyclines vasodilatatrices et inhibant l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant)
- Au niveau rénal : des prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale (maintien de la perfusion glomérulaire).

Tous les AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou non) produisent donc les mêmes effets secondaires cardio-vasculaires : augmentation des résistances vasculaires périphériques et diminution de la perfusion rénale, surtout chez les individus dont la fonction rénale est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines (insuffisance cardiaque, déshydratation ou sténose des artères rénales).

C'est ainsi que les AINS exposent à un risque d'augmentation de la pression artérielle, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients âgés) et à la survenue d'une insuffisance rénale avec rétention hydrosodée.

Le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque est de ce fait également augmenté. D'autre part, les AINS diminuent l'efficacité des anti-hypertenseurs et des diurétiques. [12]

Dans l'étude CLASS, la fréquence des hypertensions artérielles a été de 2% sous célécoxib (800 mg/j), 3.1% sous ibuprofène (2400 mg/j) et 2% sous diclofenac (150 mg/j). La fréquence des oedèmes périphériques a été de respectivement 3.7%, 5.2% et 3.5% et celle de l'insuffisance cardiaque de 0.4%, 0.8% et 0.2%. [3,12]

Du point de vue des risques cardio-vasculaires, les coxibs ne sont pas mieux que les autres AINS.

Au niveau du risque thrombotique :

- On sait que les plaquettes ne contiennent que la COX-1
L'inhibition de la COX-1 des plaquettes diminue la synthèse du thromboxane, un agent favorisant l'agrégation.
Les AINS inhibant la COX-1 ont donc un effet anti-agrégant plaquettaire, ce qui n'est pas le cas des coxibs.
- Par contre, au niveau des cellules endothéliales vasculaires, l'inhibition des COX-1 et COX-2 diminue la synthèse des prostacyclines anti-agrégantes.
En cas de sélectivité pour la COX-2, l'équilibre pourrait ainsi basculer vers une augmentation du risque thrombotique.

Ces considérations théoriques ont été vérifiées dans la clinique avec le rofécoxib (Vioxx), d'abord dans l'essai VIGOR, puis dans l'essai APPROVe, qui a conduit au récent retrait du marché du Vioxx.

Dans l'essai VIGOR, comparant le naproxène (1000 mg/j) et le rofécoxib (50 mg/j), l'incidence des infarctus du myocarde était statistiquement plus élevée dans le groupe rofécoxib que dans le groupe naproxène (0.4% versus 0.1%).

Dans l'étude APPROVe, après 3 ans de traitement continu avec le rofécoxib (25 mg/j), la fréquence des événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, thrombose périphériques) est de 1.48/100 patients/an contre 0.75 avec le placebo.

Entre 2000 et 2002, les taux de notification de décès d'origine cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, trouble du rythme, insuffisance cardiaque, oedème aigu du poumon ou accident vasculaire cérébral) au système de pharmacovigilance en France a été de 2.6/100'000 patients/an avec le célécoxib et 2.85/100'000 patients/an avec le rofécoxib. [2,12]

Le parécoxib (Bextra i.v.), utilisé en période post-opératoire en chirurgie cardiaque, a également été associé à une incidence d'événements vasculaires cérébraux plus élevée que sous placebo. [13]

En ce qui concerne le risque thrombotique, les coxibs pourraient donc présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS classiques.

L'intérêt éventuel des coxibs dans la phase péri-opératoire (en raison de leur absence d'effet anti-agrégant plaquettaire) sera traité à part, dans un prochain PIJ-medic.info.
Cet intérêt n'a, à notre connaissance, pas été démontré cliniquement.

➤ Risque rénal

La COX-1 et la COX-2 sont responsables de la synthèse des prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intra-rénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire. Une inhibition de ces enzymes (sélective ou non) peut donc résulter, principalement chez la personne âgée, à une vasoconstriction susceptible d'amener une atteinte fonctionnelle (insuffisance rénale prérenale, hyperkaliémie, hyponatrémie, œdème, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque décompensée) ou même une atteinte lésionnelle (néphrite aiguë tubulo-interstitielle). [8]

De nombreuses observations de pharmacovigilance font état d'altérations de la fonction rénale (et même d'insuffisance rénale aiguë) sous coxibs, comme sous AINS classiques.

➤ Risque allergique

Les AINS peuvent être la cause de réactions allergiques rares, mais graves, de type syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, anaphylaxie et œdème de Quincke. [2,7,14]

Entre 1999 et 2003, 51 observations d'urticaire, angioœdème, bronchospasme, asthme, choc anaphylactique et autre réaction allergique ont été notifiées en Allemagne sous rofécoxib.

Sous célécoxib, 41 observations analogues ont été notifiées entre 2000 et 2003.

En octobre 2002, l'Agence européenne du médicament (EMA) avait également fait état d'observations de chocs anaphylactiques et de syndromes de Lyell liés au valdécoxib (Bextra p.o.).

Une allergie croisée avec les sulfamides pourrait être un facteur de risque dans certaines observations pour le célécoxib, le parécoxib (Bextra i.v.) et le valdécoxib. [11,13,14]

De plus, dans trois essais cliniques, les éruptions cutanées ont été plus fréquentes sous célécoxib que sous AINS classique, en particulier le diclofenac, de façon statistiquement significative. [7]

En pratique, un antécédent de réaction allergique à un AINS classique contre-indique les coxibs. Une situation de plus où les coxibs n'apportent pas de progrès thérapeutique.

Discussion :

En avril 2004, l'Agence européenne du médicament (EMA) publiait les conclusions suivantes concernant les coxibs : « Les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des autres AINS ». En France, la Commission de transparence a rendu, en juillet 2004, deux nouveaux avis sur le Vioxx et le Celebrex : « La meilleure tolérance digestive [NDLR : qualifiée plus loin de « probable »] est minime » et l'ASMR (amélioration du service médical rendu) est passée d'un niveau III (modeste) à un niveau IV (mineur). Le valdécoxib et le parécoxib (Bextra), enregistrés en France en 2004, ont une ASMR niveau V (pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres AINS). [4,6,7]

A ce stade, il est grand temps de tirer les conclusions qui s'imposent : les coxibs n'apportent pas d'avantage tangible aux patients par rapport aux AINS classiques et l'écart de prix entre les coxibs et les autres AINS n'est pas justifié. [4,15,16]

Par ailleurs, on a constaté que le taux de co-prescription avec un IPP (inhibiteur de la pompe à protons) était aussi important avec les coxibs qu'avec les AINS classiques (19.9% des ordonnances de Celebrex comptent aussi un anti-ulcéreux ou un antiacide, versus 20.93% des ordonnances d'autres AINS, selon une étude française). La protection gastrique offerte par les coxibs n'est donc, de toute évidence, pas considérée comme fiable. [17]

On sait aujourd'hui que, chez les patients à risque, l'utilisation d'un coxib ne dispense pas de l'utilisation d'un IPP. D'autre part, l'association coxib + IPP n'est pas documentée et il n'existe pas d'étude clinique comparant cette association à l'association AINS classique + IPP.

Alors pourquoi payer plus cher pour une association moins bien documentée et dont on ne connaît pas les avantages cliniques ?

Les risques de développer un ulcère gastro-duodéal sous AINS dépendent d'un certain nombre de facteurs, aujourd'hui bien connus (voir plus haut « Risque digestif »).

L'incidence des effets indésirables digestifs graves sous AINS a également été étudiée.

Dans un grand essai, ayant inclus près de 9000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le risque de complications gastro-intestinales (hémorragie ou perforation) provoquées par la prise au long cours (6 mois) d'AINS a été de :

- 9% chez les patients présentant 2 ou 3 facteurs de risque,
- 1% chez les patients ne présentant qu'un seul facteur de risque,
- 0,4% en l'absence de facteur de risque. [18]

En conclusion, la supposée protection gastrique offerte par les coxibs n'est pas significative cliniquement et n'est pas constante dans le temps (c.f. étude CLASS). Les incertitudes autour des risques cardio-vasculaires (en particulier les risques thrombotiques) et allergiques font que ce sont toujours les AINS classiques, dont la balance bénéfices-risques est mieux établie (ibuprofène et diclofenac : risque digestif modéré) qu'il est raisonnable de continuer à utiliser.

Le récent retrait du marché du Vioxx, avec la vague de « panique » qu'il a provoquée chez les soignants et dans le grand public en est d'ailleurs la preuve concrète.

Pour information :

	Prix public journalier	Prix public + Pantozol 20 mg/j
Vioxx 25 mg/j	2.29.-	4.00.-
Celebrex 400 mg/j	2.31.-	4.02.-
Bextra 10 mg/j	2.93.-	4.64.-
Irfen 1200 mg/j	1.64.-	3.35.-
Voltarene 100 mg/j	0.77.-	2.48.-

Conclusion :

Les coxibs présentent un coût plus élevé pour une efficacité similaire aux AINS classiques.

La « sélectivité » est une notion théorique qui reste, en pratique, partielle, relative, temporaire et sans transférabilité clinique.

Si le prescripteur estime que cela est nécessaire, un IPP doit être rajouté dans tous les cas (coxibs ou AINS conventionnels) chez les patients à risque :

- Age > 70 ans
- Prise concomitante d'un corticoïde, d'un autre AINS, d'aspirine (même à faible dose), d'un autre anti-agrégant plaquettaire ou d'un anti-coagulant
- Antécédents de lésions gastro-intestinales (en particulier ulcère).

Suite au retrait du Vioxx, la Commission des médicaments ne voit donc pas l'intérêt de maintenir en liste un AINS sélectif de la COX-2.

L'attitude thérapeutique proposée pour le traitement des douleurs, par exemple de type arthrose, est la suivante :

- Patients non à risque : **Irfen, Voltarène, ou Dafalgan**
- Patients à risque : **Irfen ou Voltarène + IPP (Pantotol 20 mg 1x/j), ou Dafalgan**

Références :

- [1] Micromedex : Healthcare Series, vol. 122, exp. 12.2004.
- [2] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Mise au point sur la sécurité d'emploi des coxibs, 1er juillet 2004.
- [3] Prescrire Rédaction, Celecoxib et « essai CLASS » : un exemple de manipulations industrielles, Rev Prescr, 2002 ; 22 (231) : 623-625.
- [4] Prescrire Rédaction, Coxibs : remboursez !, Rev Prescr, 2001 ; 24 (253) : 579.
- [5] Mamdani M et al., Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX-2 inhibitors : ecological study, BMJ, 2004 ; 328 : 1415.
- [6] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Réévaluation et nouvelles conditions d'emploi des coxibs, Communiqué de presse, 1^{er} juillet 2004.
- [7] Prescrire Rédaction, Vigilance : les coxibs : pas mieux que les autres AINS, Rev Prescr, 2004 ; 24 (253) : 589.
- [8] Gerster JC et al., Acquisitions thérapeutiques 2003 : Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Médecine&Hygiène, 2004 ; 62 (2464).
- [9] Clinical Evidence, 11th ed, BMJ Publishing Group, London, 2004.
- [10] Prescrire Rédaction, Vigilance : ulcères graves sous célécoxib, Rev Prescr, 2002 ; 22 (230) : 512.
- [11] Prescrire Rédaction, Valdécoxib : aussi décevant que les précédents coxibs, Rev Prescr, 2004 ; 24 (249) : 249-252.
- [12] Prescrire Rédaction, Effets indésirables cardiovasculaires des coxibs, Rev Prescr, 2002 ; 22 (231) : 596-597.
- [13] Prescrire Rédaction, Parécoxib : un antalgique AINS en postopératoire sans avantage prouvé, Rev Prescr, 2004 ; 24 (247) : 94-97.
- [14] Prescrire Rédaction, Vigilance : coxibs et chocs anaphylactiques, Rev Prescr, 2003 ; 23 (236) : 111.
- [15] Prescrire Rédaction, Les « coxibs » dans l'actualité, Rev Prescr, 2001 ; 21 (217) : 392.
- [16] EBM Journal Rédaction, Le rapport coût/efficacité des coxibs n'est pas favorable dans le traitement des arthralgies chez les patients exposés à un risque moyen de complications ulcéreuses, EBM Journal, 2004 ; 38 : 34.
- [17] Prescrire Rédaction, Pas moins de protecteurs gastriques avec Celebrex, Rev Prescr, 2002 ; 22 (231) : 622.
- [18] Silverstein FE et al., Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Ann Med, 1995; 123 : 241-49.

CB

Informations de la pharmacie :

Erratum concernant le paracétamol injectable (Perfalgan®)

Une erreur s'est glissée dans le dernier bulletin d'information (n°5) en ce qui concerne le prix du traitement par Perfalgan.

Nous avons malencontreusement indiqué le prix d'une ampoule de Perfalgan (1 g), au lieu d'indiquer le prix du traitement journalier standard pour un adulte (4x 1 g).

Si l'on compare le prix public des différentes formes galéniques du paracétamol à la posologie standard journalière de 1 g 4x/j, on obtient donc :

- Dafalgan cpr	1.50 Frs
- Dafalgan cpr eff	1.50 Frs
- Dafalgan Odis cpr orodispersibles	4.15 Frs
- Dafalgan supp	3.25 Frs
- Perfalgan	35.20 Frs

Le Perfalgan est donc **23x** plus cher que le Dafalgan cpr en prix public (et **34x** en prix hospitalier) !!!
En se souvenant que le paracétamol injectable n'est pas plus efficace que le paracétamol oral, il est donc essentiel de le réserver uniquement aux patients dans l'impossibilité de boire ou de manger ou dont le tube digestif n'est pas fonctionnel.

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	25-35x plus cher !

CB

Informations de la pharmacie :

Ecraser les comprimés : oui ou non ?

La biodisponibilité d'un médicament (quantité absorbée et vitesse d'absorption) dépend de sa forme galénique (injectable, comprimé retard, etc).

Toute modification de la forme pharmaceutique (par exemple le fait d'écraser un comprimé) peut conduire à une modification du profil de libération et d'absorption du principe actif.

Ce changement peut modifier la tolérance et/ou l'efficacité clinique du médicament.

Les médicaments destinés à la voie orale sont constitués de formes galéniques complexes, qui ne sont ni conçues, ni testées pour être administrées différemment des recommandations standard du fabricant (en général : avaler sans croquer). Dans la pratique, les situations cliniques où le patient ne peut pas avaler (ou est muni d'une sonde naso-gastrique) ne sont cependant pas rares.

La décision de couper, de pulvériser un comprimé ou d'ouvrir une capsule ne doit donc pas être prise à la légère, étant donné les risques potentiels associés.

Formes solides simples

- **Comprimés simples, non enrobés**
→ Peuvent être écrasés
- **Comprimés pelliculés, filmés ou dragées**
La pellicule ou l'enrobage sucré sont destinés à améliorer la présentation, faciliter la déglutition, masquer l'odeur ou le goût, améliorer la stabilité, faciliter la manipulation (critères de confort et de marketing)
→ Peuvent être écrasés
- **Comprimés effervescents**
Facilite la prise et permet l'administration de grandes quantités de principe actif
→ A diluer dans de l'eau
(si administré par sonde : éliminer le gaz carbonique pour limiter le risque de reflux)
- **Capsules ou gélules dures**
Pour les principes actifs qui se prêtent mal à la compression
→ Peuvent être ouvertes
- **Capsules en gélatine molle**
Contiennent souvent des médicaments liquides huileux
Ex : Rocaltrol, Vitiron, Supradyn, Ephynal, etc
→ S'il n'y a pas d'alternative (forme liquide, comprimés effervescents, etc) :
peuvent éventuellement être dissoutes dans un peu d'eau tiède (lipophile !) ou percées avec une aiguille pour récupérer le contenu (imprécis et souvent visqueux !)

Comprimés linguaux

- **Comprimés orodispersibles**
Facilite la prise, car dissolution par la salive, mais absorption intestinale identique aux comprimés simples
Ex : Expidet, Lingual, Velotabs, Odis, Quicklet, etc
→ Fondent sur la langue et sont avalés avec la salive.
Peuvent être dilués dans un peu d'eau (ne pas toucher avec les doigts ni écraser)
- **Comprimés sublinguaux**
Conçus pour une absorption par la muqueuse buccale
Ex : Nitroglycérine, Temgesic, etc
→ Fondent sous la langue. Ne doivent pas être avalés (inefficacité).
Ne doivent pas être écrasés ou dilués

Formes gastro-résistantes

Résistent au suc gastrique et se désagrègent dans l'intestin (forme gastro-résistante ou entérosoluble). But : protéger le principe actif ou la muqueuse de l'estomac

- **Comprimés ou capsules à enrobage gastro-résistant**
Ex : Aspirine Cardio, Pantozol, Voltarène, etc.
→ Ne doivent pas être écrasés ou ouvertes (capsules)
- **Comprimés ou capsules avec microgranules gastro-résistants**
Ex : Antra et Nexium MUPS, Créon, Panzytrat, etc
→ Peuvent être dilués dans un peu d'eau
(ne pas écraser les microgranules : ouvrir les capsules ou laisser fondre le comprimé)

Exception : lorsque le principe actif arrive directement au niveau de l'intestin, sans passer par l'estomac (sonde duodénale ou jéjunale), la protection gastrique devient inutile. Ces formes peuvent alors être considérées comme des formes solides simples.

Formes à libération modifiée

Systèmes pharmaceutiques permettant une libération contrôlée (différée, plus régulière et/ou plus longue) du principe actif.

Une pulvérisation des comprimés peut avoir des conséquences diverses : surdosage, puis absence de couverture thérapeutique (ex : MST Continus), irritation de la muqueuse gastro-intestinale (ex : fer, KCl).

- **Formes retard ou à libération modifiée**
Ex : retard, CR, OROS, DR, SR, Continus, Zok, etc.
→ Ne doivent pas être écrasés ou ouvertes (capsules)

De la théorie à la pratique : les règles d'or :

- Si le patient ne peut pas avaler les cpr, préférer les formes liquide si elles existent (gouttes, sirop, etc)
- Vérifier que les formes solides considérées peuvent être coupées ou écrasées :
 - a) Dans le Compendium suisse des médicaments :
 - le type de forme solide (cpr, dragée, gastro-résistance, retard, etc) est en général mentionné dans la rubrique « Composition » ou « Présentation ».
 - des informations de type "peut être dilué dans un verre d'eau", "ne doit pas être croqué ou écrasé", "doit être avalé entier", etc. sont parfois mentionnées dans la rubrique « Posologie ».
 - b) Consulter la pharmacie (032 494 30 40/41).
- Envisager d'autres voies d'administration (p.ex suppositoires, voie transdermique) ou d'autres alternatives (ampoules i.v. administrables per os, autre spécialité, autre principe actif, etc).
- Eviter de couper des comprimés s'ils ne contiennent pas de rainure (la division est souvent difficile et aléatoire). Utiliser si possible un coupe-comprimé.
- Ne pas couper ou pulvériser des comprimés à l'avance. Les principes actifs peuvent être instables à l'air, à l'humidité ou à la lumière (p.ex. vitamines).
- En cas d'administration par sonde naso-gastrique, ne rien mélanger avec la solution de nutrition (dans la poche ou en Y)

Médicaments particuliers

Eviter les manipulations avec les médicaments suivants :

- ^{sc} **Médicaments à faible marge thérapeutique** (anticoagulants oraux, anticonvulsivants, digoxine, etc) : risque de sous-dosage ou surdosage cliniquement significatif
- ^{sc} **Cytostatiques oraux** : risque pour le personnel soignant
- ^{sc} **AINS et substances irritantes** (Fosamax, fer, KCl) : risque d'effets secondaires pour le patient

Quelques exemples particuliers :

Spécialité	Ecraser ou non	En pratique
Aspirine Cardio cpr	NON	Comprimé gastro-résistant. Utiliser Aspegic poudre 100 ou 250 (dans la liste)
Azillin / Aziclav cpr	OUI	Utiliser de préférence le sirop (Azilline ou Aziclav Forte). Ne pas disperser la poudre dans du jus de fruit (le principe actif n'est pas stable en milieu acide)
Beloc Zok cpr	NON	Contient des microbilles à effet retard. Peut être dispersé dans l'eau (couper en deux et laisser fondre)
Ciproxine cpr	OUI	Ne pas disperser la poudre dans des produits laitiers (diminution de l'absorption)
Dafalgan cpr	OUI	Alternatives : - 1 ^{er} choix : Dafalgan cpr effervescents (dans la liste) - 2 ^{ème} choix : Dafalgan suppositoires (dans la liste) - Eventuellement : Dafalgan Odis cpr orodispersibles (ordonnance interne nécessaire)
Digoxine cpr	NON	Les comprimés peuvent être écrasés, mais cela n'est pas recommandé, vu qu'il s'agit d'un médicament à faible marge thérapeutique. Utiliser la solution de Digoxine Nativelle (dans la liste)
Ferro Gradumet cpr	NON	Comprimé à libération retardée. Utiliser à la place les gouttes de Maltofer (dans la liste)
KCl retard cpr	NON	Dragée matricielle à libération contrôlée. Utiliser à la place le Kalium Effervette (dans la liste) : diluer dans suffisamment de liquide et adapter le dosage
Klacid cpr	OUI	Le goût est très désagréable. Utiliser de préférence le sirop Klaciped Forte (ordonnance interne nécessaire).
Madopar caps, cpr ou cpr DR	NON	Les capsules peuvent être ouvertes et les cpr écrasés (pas les cpr DR !) mais il est préférable, dans tous les cas, d'utiliser le Madopar LIQ (dans la liste), qui peut être dispersé dans l'eau
MST Continus cpr	NON	Comprimé matriciel à libération contrôlée. Alternatives : - MST suspension retard ou suppositoires retard (ordonnance interne nécessaire) - Morphine gouttes (dans la liste) : adapter la posologie !!!
Pantozol cpr	NON	Le principe actif est détruit par l'acidité gastrique. Alternatives : - Zantic 300 cpr effervescent (dans la liste) - Nexium ou Antra MUPS (ordonnance interne nécessaire) : peut être dispersé dans l'eau (laisser fondre, ne pas écraser !)

En pratique :

- Mettre des gants et si possible un masque pour broyer les comprimés ou ouvrir les capsules (hygiène + protection).
- Ne pas mélanger plusieurs médicaments dans le mortier (incompatibilités possibles !) et le rincer entre chaque médicament.
- Ne pas préparer à l'avance (instabilité de certains composants à l'air, l'humidité et/ou la lumière).
- Si le médicament est administré directement : en général, la poudre peut être administrée dans du jus de fruit, de la purée de pommes, de la confiture ou un yogourt. Exceptions : médicament devant être pris à jeun ou incompatible avec les produits laitiers (p.ex. Ciproxine).
A consommer immédiatement !
- Si le médicament est administré par sonde : disperser la poudre dans 10-15 ml d'eau et administrer chaque médicament séparément. Rincer la sonde entre chaque médicament (5 ml) et à la fin des administrations (incompatibilités possibles avec la sonde !).

- Les solutions (p.ex. gouttes, parfois sirops) sont souvent hyperosmolaires et doivent être diluées selon les recommandations du fabricant (pour éviter les diarrhées).
- Les sirops sans sucre contiennent souvent du sorbitol comme édulcorant. A partir de 10 g, le sorbitol peut provoquer un inconfort abdominal (flatulences, crampes) et à des doses de 15 à 20 g ou plus une diarrhée par effet osmotique.

Références :

- [1] Sautter AM, Administration de médicaments par sonde, Formation continue pour médecins et infirmières SIM-SIC, Pharmacie des HUG, mars 2003.
- [2] Anonyme, Couper ou écraser les comprimés : oui ou non ?, CAPP-INFO, Pharmacie des HUG, n°26, octobre 2003.

CB