



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 :

INFORMATIONS ET RESUME DES SEANCES DU 30 NOVEMBRE 2004 ET DU 22
FEVRIER 2005

GUIDELINES ET INFORMATIONS PRATIQUES

- Choix de l'assortiment de nutrition entérale
- Information sur quelques nouveaux médicaments
- Pharmacovigilance

LE POINT SUR :

- Risque gastro-intestinal des AINS et intérêt d'une protection gastrique
- Utilisation des coxibs dans la phase péri-opératoire

RESUME DES MODIFICATIONS DE LA LISTE DES MEDICAMENTS 2004

INDEX DES SUJETS TRAITES DANS LE PIJ-MEDIC.INFO (N° 1-6)

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.

Informations et résumé des séances du 30.11.04 et du 22.02.05

- La Commission des médicaments (ComMed) et la Pharmacie interjurassienne ont le plaisir de vous informer de l'**ouverture du site internet de la liste des médicaments**, consultable à l'adresse :

www.pij-medic.info

Cette liste des médicaments *online* est remise à jour après chaque séance de la ComMed et représente donc la liste de référence.

- Suite à la parution de l'article sur le **citalopram (Seropram) injectable** dans le cadre du bulletin d'information PIJ-medic.info N°6, les cadres médicaux des Services Psychiatriques Jura bernois - Bienne-Seeland (SPJBB), ont demandé à la ComMed de compléter l'information en indiquant que l'administration parentérale de citalopram (perfusion) peut présenter un intérêt dans le traitement des dépressions graves en milieu ambulatoire : en effet, cette pratique permet un suivi plus rapproché du patient au cours des premiers jours de traitement, indépendamment de la question du taux sérique du principe actif qui reste comparable entre la forme *iv* et la forme *per os*.
- Différents échos nous indiquent que certains délégués médicaux transmettent parfois des informations douteuses au sujet des **génériques**, en particulier en ce qui concerne la bioéquivalence. Cette question ayant été traitée de manière détaillée dans le cadre d'un article de la revue indépendante Pharma-Flash publié en 2003 (Pharma-Flash 2003 ; 30 : 1-4), nous nous permettons de vous en présenter ci-dessous quelques éléments :
 - La bioéquivalence entre un produit original et son générique (80-125%) ne se base pas sur la seule concentration plasmatique moyenne, mais sur les intervalles de confiance à 90% de *l'aire sous la courbe* et de la *concentration au pic*.
 - Ce test permet donc de garantir la bioéquivalence et un bon degré de sécurité. En effet, toute concentration plasmatique moyenne du produit générique déviant de plus de quelques pourcents de celle du produit original, ainsi que toute variabilité interindividuelle trop importante ou un nombre trop faible de sujets évalués, conduisent à une non-bioéquivalence.
- La fabrication des préparations pharmaceutiques (hôpital ou pharmacie de ville) a été réorganisée fin 2004. Dans ce cadre, nous vous rappelons que **toutes les préparations magistrales ne figurant pas en liste doivent faire l'objet d'une ordonnance interne**.

Modifications de la liste des médicaments

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Alcool absolu 1000 ml	Supprimé	Cette solution ne présente pas d'indications en clinique et n'a jamais été demandée en 2 ans	-
Cyklokapron amp. 500 mg	Retiré du commerce	Cet antifibrinolytique est retiré du marché. Il n'existe malheureusement aucun équivalent direct sur le marché suisse	-
Deroxat 20 mg cpr	Changement de produit (générique)	Les génériques sont fournis directement par le fabricant du Deroxat et sont donc rigoureusement identiques à l'original. Economie attendue : 2500.-/an	Parexat 20 mg cpr

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Dopamine Braun 250 mg/10 ml amp	Changement de fabricant	Les ampoules de Braun sont retirées du marché. Les seules ampoules de dopamine restant sur le marché sont celles de Fresenius à 50 ml	Dopamine Fresenius 250 mg/ 50 ml amp.
Doryl 2.5 mg amp.	Retiré du commerce	-	Déjà dans la liste : Prostigmine 0.5 mg amp.
Eltroxine 0.05 mg et 0.1 mg cpr	Changement de produit	L'Eltroxine présente deux désavantages : les cpr sont difficilement sécables et se présentent en vrac plutôt qu'en blister (peu hygiénique)	Euthyrox cpr 50 mcg et 100 mcg
Glycéro-Sapon supp. Enfants	Supprimé	Le dosage ne correspond pas à la dose pédiatrique recommandée et les emballages sont de qualité douteuse (coulent)	½ Glycéro-Sapon supp Adultes
Isoket 10 mg cpr.	Retiré du commerce	Retiré pour des raisons économiques	Déjà dans la liste : Isoket spray ou Nitroglycérine caps à croquer 0.8 mg
Lantus 100 UI/ml amp. pour stylo Optipen	Changement de présentation	Les stylos-injecteurs jetables sont plus faciles à utiliser que les stylos rechargeables	Lantus 100 UI/ml stylo jetable Optiset
Melleril 10 mg, 25 mg, 30 mg et 50 mg cpr Mellerettes 3% 50 ml gttes Melleril retard 200 mg	Retiré du commerce	La gamme Melleril est retirée en raison de ses effets secondaires (allongement du QT)	Déjà dans la liste : Nozinan (☞ hypotension) Truxal Dipiperon Solian
Novofine aiguille	Produit transféré au magasin (matériel médical)	Les aiguilles de la maison BD s'adaptent aux stylos à insuline de la liste et sont plus économiques	-
Paspertin 21.2 mg caps. retard	Retiré du commerce	Les formes non retard peuvent être utilisées à la place. Si besoin, un générique sous forme retard est obtainable sur ordonnance interne (Gastrosil)	Paspertin 10 mg cpr (3x/j)
Poliomyelitis vaccin Berna amp.	Retiré du commerce	-	Poliorix amp. 0.5 ml
Prepulsid 5 mg et 10 mg cpr. Prepulsid 1 mg/ml susp.	Retiré du commerce	Retiré pour des raisons économiques et du risque cardiaque associé (arythmies)	Déjà dans la liste : Selon l'indication : Motilium Paspertin, Primperan Pantozol

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Prostin E2 0.75 mg amp.	Retiré du commerce	Le Nalador contient le même principe actif.	Déjà dans la liste : Nalador 0.5 mg amp.
Soluvit / Vitalipid amp.	Changement de produit	Le Cernevit est à nouveau disponible et plus pratique d'utilisation (1 seule ampoule, injection i.v.d.l.)	Cernevit amp.
Spersacarpine 2% ong. opht.	Retiré du commerce	Il n'y a pas d'équivalent pour les indications post-opératoires dans lesquelles il était utilisé	-
Tilcotil 20 mg amp.	Retiré du commerce	-	Déjà dans la liste : Voltaire amp. ou Tora-Dol amp.
Vioxx 25 mg et 50 mg cpr.	Retiré du commerce	Retiré en raison des risques cardio-vasculaires associés	Irfen Voltarène
Zocor 20 mg et 40 mg cpr.	Changement de produit (générique)	Economie : 20'000.-/an	Simvastin Mepha 20 mg et 40 mg cpr

Demandses d'introduction dans la liste des médicaments

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
Alimentation entérale : Fresubin poche 500 ml Impact Glutamine poche 500 ml	Choix d'un assortiment de produits communs pour l'alimentation entérale.	Le groupe de travail mis en place recommande le choix des produits de la maison Fresenius pour l'assortiment de base, en raison de leur coût et de la bonne qualité du matériel (c.f. article ci-après). <i>Economie réalisée grâce à l'harmonisation et à l'appel d'offres lancé : 10-15'000.-/an.</i>	La ComMed avalise les propositions du groupe de travail et introduit en liste les produits de la gamme Fresenius, ainsi que l'Impact Glutamine pour l'immunonutrition.
Chlorure de sodium 0,9% : Physiologic Gifrer monodoses 5 ml	Demande d'introduction en liste. Les solutions proposées lors de la révision de chapitre ne conviennent pas pour le lavage des fosses nasales chez les bébés.	Les pédiatres et les physiothérapeutes ont fait des essais non concluants avec les produits de référence de la liste (Kemerhinose et NaCl 0.9% 5 ml miniplasco) pendant quelques mois.	Le Physiologic Gifrer 5 ml est introduit dans la liste, mais dans un encadré, indiquant sa disponibilité sans ordonnance interne uniquement pour les services de Pédiatrie, Gynécologie-Obstétrique et Physiothérapie.
Disulfiram : Antabus 400 mg dispergettes	Demande d'introduction dans la liste.	Il n'existe pas d'équivalent direct de ce médicament en liste. D'autre part, son utilisation est en augmentation depuis plusieurs mois.	L'Antabus 400 mg dispergettes est introduit dans la liste.

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
Facteur de coagulation VII recombinant activé : NovoSeven amp.	Demande d'introduction dans la liste. Le NovoSeven permettrait d'éviter une hystérectomie en cas d'hémorragie du post-partum ou de décollement placentaire. Il serait moins thrombogène que le Prothromplex et utilisé dans de nombreux autres hôpitaux.	Le NovoSeven n'est pas reconnu en Suisse dans les indications gynécologiques. Il n'y a pas d'étude validant ces indications et permettant de dégager clairement une dose standard. Le risque thrombogène est mal évalué. Seuls quelques grands hôpitaux l'ont en stock, avec des restrictions d'utilisation importantes. Le prix du NovoSeven peut être très élevé selon le dosage utilisé : de 2000-40'000.- par patiente.	La ComMed ne souhaite pas introduire le NovoSeven dans la liste des médicaments. A l'heure actuelle, en gynécologie en particulier, mais également dans les autres indications ne concernant pas les patients ayant développé des anticorps contre les facteurs de coagulation VIII ou IX, la ComMed considère le NovoSeven comme un traitement expérimental, qui n'a pas sa place en hôpital périphérique.
Lactose : Sachets à 50 g	Demande d'introduction dans la liste. Oubli au moment de la mise en place de la liste.	Ce test d'intolérance au lactose est utilisé depuis plusieurs années par les gastro-entérologues.	Le Lactose 50 g en sachets est introduit dans la liste.
Octenidine + phénoxyéthanol : Octenisept sol. 450 ml	Demande d'introduction dans la liste Changement dans la gamme des désinfectants de l'H-JU et suppression des flacons d'Hibidil à 15 ml.	L'introduction d'un flacon plus petit que 1000 ml permet une utilisation plus aisée dans les services qui sont de petits consommateurs. La pharmacie a réussi à obtenir un prix intéressant (env. ½ prix des flacons de 1000 ml).	L'Octenisept sol. 450 ml est introduit dans la liste.
Pommade réulsive	Demande d'introduction dans la liste. Il n'y a actuellement pas de pommade « chauffante » dans la liste des médicaments.	Les demandes sont faibles.	La ComMed ne souhaite pas introduire de pommade réulsive dans la liste des médicaments.
Saccharose : Sirop de sucre conservé sol 20 ml	Demande d'introduction dans la liste. Le sirop de sucre détourne l'attention des bébés lors des prises de sang.	Ce produit, utilisé de longue date par les pédiatres, aurait un certain effet antalgique. La solution utilisée actuellement (dissolution de sachets de glucose dans de l'eau) demande plusieurs manipulations et présente une stabilité microbiologique très limitée.	Le sirop de sucre conservé 20 ml est introduit dans la liste, mais dans un encadré, indiquant sa disponibilité sans ordonnance interne uniquement pour les services de Pédiatrie et Gynécologie-Obstétrique.

CB

Guidelines et informations pratiques :

Choix de l'assortiment de nutrition entérale

Un large éventail de produits et matériel de nutrition entérale sont actuellement utilisés sur les différents sites partenaires de la Pharmacie interjurassienne.

Dans le but d'uniformiser cette gamme, un groupe de travail, constitué de diététiciens, médecins, infirmiers et pharmaciens des différents établissements, a été créé.

La Commission des Médicaments s'est basée sur les recommandations de ce groupe pour déterminer le choix de l'assortiment de nutrition entérale qui figurera dorénavant dans la liste des médicaments.

Assortiment proposé :

Au niveau de l'assortiment, les produits suivants ont été retenus :

Assortiment de base (dans la liste, disponible de suite, sans ordonnance interne) :

- Un produit isocalorique (1 kcal/ml) avec fibres
- Un produit isocalorique (1 kcal/ml) sans fibres
- Un produit hypercalorique (1,5 kcal/ml) avec fibres
- Un produit hypercalorique (1,5 kcal/ml) sans fibres

Assortiment complémentaire (hors-liste, disponible sur ordonnance interne, avec délai possible) :

- Un produit immunomodulateur, disponible sans ordonnance interne uniquement pour les Soins Intensifs, Surveillance Intensive, Soins Continus et la Chirurgie (après chirurgie digestive lourde).
- Un produit semi-élémentaire, disponible sur ordonnance interne, avec un petit stock de réserve disponible à la Pharmacie interjurassienne pour les éventuelles urgences.

Les produits spécifiques (diabète, insuffisance rénale, respiratoire ou oncologie) n'ont pas été jugés utiles et n'ont, par conséquent, pas été retenus.

Choix de l'assortiment :

Les critères principaux qui ont été évalués pour le choix de la marque de l'assortiment de base sont les suivants :

- Qualité des produits disponibles :
Il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les différentes marques disponibles sur le marché (Isosource, Novasource, Fresubin, Osmolite et Jevity).
- Qualité des prestations des différents fabricants :
Les principaux fabricants concernés (Novartis, Fresenius et Abbott) proposent des prestations à peu près équivalentes et de bonne qualité.
- Qualité et simplicité du matériel d'administration :
Ce critère a été considéré comme majeur par les différents membres du groupe.
Il a fait l'objet d'un test de 1 mois sur 4 sites différents, avec les pompes et tubulures des trois fabricants.
Ce test a montré une préférence très nette des soignants (sur chacun des 4 sites) pour la gamme de Fresenius (77% des soignants sont favorables à l'introduction de ce matériel dans leur établissement, contre 23% pour Abbott et 15% pour Novartis).

- Prix global de la gamme (nutrition + matériel) :
Tous les fabricants mettent les pompes gratuitement à disposition, à condition d'utiliser leur gamme. Le calcul des prix a donc concerné uniquement la nutrition et les tubulures.
L'économie réalisée grâce au choix d'un seul fabricant et à l'appel d'offres lancé pour ce marché est d'environ 10-15'000.-/an pour l'ensemble des établissements partenaires.
L'écart entre l'offre la plus avantageuse (Novartis) et la moins avantageuse (Abbott) est de 5500.-/an.

RESULTAT :

Pour l'assortiment de base, c'est la gamme de Fresenius qui a été choisie, en raison de son bon rapport qualité-prix, notamment en ce qui concerne le matériel d'administration (pompes et tubulures).
Pour l'immunonutrition, c'est le produit de Novartis qui a été retenu, car il s'agit du produit le mieux documenté dans ce domaine.

Les produits retenus dans la liste sont donc les suivants :

Assortiment de base :

- Fresubin Original	poche 500 ml	500 kcal	(19 g de protéines)	(isocalorique sans fibres)
- Fresubin Original Fibre	poche 500 ml	500 kcal	(19 g de protéines)	(isocalorique avec fibres)
- Fresubin HP Energy	poche 500 ml	750 kcal	(38 g de protéines)	(hypercalorique, sans fibres)
- Fresubin Energy Fibre	poche 500 ml	750 kcal	(28 g de protéines)	(hypercalorique avec fibres)

Alimentation semi-élémentaire : (disponible sur ordonnance interne)

- Survimed OPD	poche 500 ml	500 kcal	(23 g de protéines)	(sans fibres)
----------------	--------------	----------	---------------------	---------------

Immunonutrition : (pour les Soins Intensifs et la Chirurgie digestive lourde)

- Impact Glutamine	poche 500 ml	550 kcal	(32 g de protéines)	(avec fibres)
--------------------	--------------	----------	---------------------	---------------

Recommandations accompagnant le choix de l'assortiment :

BASE POUR L'APPORT NUTRITIONNEL DU PATIENT :

Situation		Energie (kcal/kg/j)		Besoins en protéines (g/kg/j)	Besoins hydriques (ml/kg/j)
Patient non agressé	Ne se trouve pas dans une situation métabolique de post agression. L'utilisation des nutriments n'est pas perturbée.	Patients alités 25 kcal/kg/j	Patients mobiles 30-35 kcal/kg/j	0,8 g/kg/j	Normalement entre 30-35 ml/kg/j 25-40 ml/kg/j, en fonction de la situation clinique
Patient agressé	Se trouve en situation de post agression = troubles métaboliques consécutifs à un traumatisme, à une opération, à une septicémie, à une brûlure, évt. à un carcinome	20-30 kcal/kg/j Exception : brûlés (jusqu'à 40 kcal/kg/j)		Stress léger (intervention mineure, infection locale) 1-1,2 g/kg/j	
				Stress modéré (fièvre > 39°C, intervention majeure, pancréatite aiguë) 1,3-1,7 g/kg/j	
				Stress important (Polytraumatisé, brûlé, opération avec dénutrition préalable) 1,8-2 g /kg/j	

- En général la base de calcul est le poids actuel.
- Chez le patient obèse les besoins énergétiques sont calculés par la moyenne entre le poids actuel et le poids idéal.
- Chez le patient dénutri ou qui ne s'est pas alimenté depuis > 7 jour, l'apport nutritionnel doit être progressif pour éviter le syndrome de renutrition.
- Surveillance à l'aide des marqueurs : poids, glycémie, triglycérides, urée, lactate, électrolytes etc...

PROGRESSION DE L'ALIMENTATION ENTERALE (ml/h) :

Evolution	Position gastrique	Position intestinale
J1	25 ml /h	20 ml /h
J2	50 ml /h	40 ml /h
J3	75 ml /h	60 ml /h
	Puis progression de 20 à 25 ml /h par 24h jusqu'à couverture des besoins. Position intestinale : max. 120 ml /h.	

Une alimentation entérale peut être mise en place comme complément ou en couverture totale. Lors de dénutrition elle devrait être mise en place pour une période de 7 jours minimum.

Sources : Unité de nutrition clinique CHUV 1998, Assoc. suisse des diététicien(ne)s 2001 2004

FIBRES :

Le bon sens voudrait qu'on utilise des produits contenant des fibres, puisque notre alimentation habituelle en contient.

Cependant, même si elles jouent le même rôle physiologique, les fibres contenues dans les solutions d'alimentation entérale ne doivent pas être simplement assimilées aux fibres de l'alimentation, car leur tolérance digestive est différente (pas de contre-indication en cas de diarrhées).

En effet, les solutions nutritives contiennent en général deux types de fibres qui agissent en synergie :

- Les **fibres insolubles** agissent comme régulateur du transit, en luttant à la fois contre la constipation (par effet de masse) et contre la diarrhée (par absorption des liquides)
- Les **fibres solubles** agissent comme prébiotique en stimulant la flore intestinale et offrent un carburant aux entérocytes coliques (préservation d'une muqueuse fonctionnelle).

Si l'emploi des fibres paraît donc souhaitable en théorie, aucune étude clinique n'a, pour l'instant, pu démontrer de façon convaincante leur utilité clinique.

De plus, on notera que les alimentations entérales avec fibres coûtent en moyenne 30% plus cher que celles sans fibres.

Le choix d'utiliser un produit avec ou sans fibres est donc laissé à la décision du médecin traitant, selon la situation et ses convictions (utilité, coût).

N.B. : L'apparition de diarrhées n'est pas un argument pour passer d'un produit avec fibres à un produit sans fibres, bien au contraire (c.f. ci-dessus) !

En cas de diarrhées, il faut avant tout réévaluer les paramètres d'administration de la nutrition (schéma de progression, débit, etc).

Document élaboré et validé par les membres du groupe diététique du Jura et Jura bernois.

CB, A. Kocher, G. Bischof

Guidelines et informations pratiques :

Information succincte sur quelques nouveaux médicaments

Exanta cpr (ximelagatran) 24 mg :

- Le ximelagatran est le premier inhibiteur de la thrombine d'administration per os commercialisé en Suisse. L'intérêt qu'il suscite provient principalement de son administration facilitée : pas d'injection s.c., comme c'est le cas avec les héparines de bas poids moléculaire (Clexane), et pas de contrôles de laboratoire nécessaires, comme c'est le cas avec les anticoagulants oraux (Sintrom, Marcoumar).
- Mode d'action présumé : inhibition directe de la thrombine. Le ximelagatran est une prodrogue, qui est transformée par le foie en substance active, le mélagatran.
- Efficacité : le ximelagatran a été évalué dans différentes études cliniques en comparaison aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et aux anticoagulants oraux (AVK), dans des indications telles que « prévention en chirurgie orthopédique », « traitement de la maladie thromboembolique veineuse » et « traitement de la fibrillation auriculaire ». Les résultats à disposition semblent indiquer une efficacité comparable du ximelagatran et des traitements de référence (HBPM et AVK).
- Risques/tolérance : Dans le cadre des études cliniques, l'incidence d'hémorragie sévère (env. 1%) était comparable entre le ximelagatran et les traitements de références (HBPM et AVK). En revanche, une élévation des transaminases de 3x supérieure à la normale a été observée chez 4 à 11% des patients traités par le ximelagatran à long terme (plusieurs mois). D'autre part, la FDA a demandé des études complémentaires afin d'évaluer la potentielle augmentation du risque cardio-vasculaire observée dans certaines études.
- Patients âgés : Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale du ximelagatran et de la fonction d'élimination rénale souvent diminuée de moitié chez les patients âgés, le risque de surdosage est important dans cette population (=> la posologie doit être adaptée).
- Prix : Le prix du ximelagatran est approximativement le même que celui des HBPM et 20-30 fois plus élevé que celui des anticoagulants oraux (TP non compris).
- Actuellement, en Suisse, les indications reconnues ne concernent que la prévention en chirurgie orthopédique et pour une durée se limitant à 11 jours de traitement. Au-delà de 11 jours, le traitement n'est pas reconnu par Swissmedic dans cette indication et devrait être pris en charge financièrement par le patient lui-même.
- Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments (Revue Prescrire, Arznei-Telegramm, etc.) restent très critiques vis-à-vis de ce nouvel inhibiteur de la thrombine et déconseillent son utilisation en raison du profil bénéfice/risque insuffisamment évalué : *risque hépatique et cardio-vasculaire à évaluer, absence d'avantage clinique démontré par rapport aux traitements de référence* (en dehors de l'avantage d'une administration facilitée), *manque de recul, absence d'antidote*.

- Bien que le mécanisme d'action et les possibilités d'administration du ximelagatran soient intéressants, le manque de données à long terme et les potentiels risques hépatiques et cardiaques incitent à la prudence. Les indications limitées du ximelagatran (seuls 11 jours de traitement sont reconnus par Swissmedic et pris en charge par les caisses-maladie) rendent son utilisation difficile sur le plan pratique.

Abilify cpr (aripiprazol) 10, 15 et 30mg :

- L'aripiprazol est un nouveau neuroleptique atypique qui, d'un point de vue pharmacologique, est un agoniste partiel (= agoniste/antagoniste mixte) des récepteurs D₂ (dopamine) et 5-HT_{1a} (sérotonine), au contraire des autres neuroleptiques atypiques qui sont des antagonistes purs. Cette différence pharmacologique ne permet cependant pas de conclure à un effet clinique différent de l'aripiprazol, son mode d'action passant également par un effet antagoniste sur les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine.

- Efficacité : Dans le traitement de la schizophrénie (seule indication reconnue actuellement), les quelques études comparatives à disposition indiquent une efficacité comparable entre l'aripiprazol et l'haloperidol ou l'olanzapine.
 - Risques/tolérance : Les effets indésirables les plus fréquents sous aripiprazole sont les céphalées, les insomnies, l'agitation, l'anxiété, la somnolence, l'hypotension orthostatique, les nausées et la constipation. L'aripiprazole semble peu influencer la prolactinémie et le poids, mais des études comparatives avec les autres neuroleptiques atypiques manquent pour confirmer cet avantage potentiel. Comme c'est le cas pour les autres neuroleptiques, les patients déments sous aripiprazole présentent un risque augmenté d'AVC.
L'aripiprazole présente une très longue demi-vie plasmatique (75h) ce qui augmente le risque d'accumulation, en particulier lors d'interaction médicamenteuse (cf. ci-dessous) et chez les patients âgés.
 - Interaction : L'aripiprazole étant principalement éliminé par métabolisation hépatique via les cytochromes P450 2D6 et 3A4, ce neuroleptique présente un risque d'interaction important avec de nombreux médicaments (Fluctine, Deroxat, Klacid, Diflucan, Tegretol, etc.).
 - Prix : Le prix de l'aripirazol est élevé. Il est comparable à celui du Zyprexa et 30- 40% supérieur à celui du Risperdal.
 - Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments (Medical Letter, Pharma-Kritik, Micromedex Healthcar) reconnaissent un intérêt potentiel de l'aripiprazol compte tenu de sa pharmacologie particulière, mais demandent des études comparatives de bonne qualité avec les autres neuroleptiques (en particulier les neuroleptiques atypiques et la clozapine) pour pouvoir déterminer le profil efficacité/risque relatif de l'aripiprazole, ainsi que sa place dans la thérapie de la schizophrénie.
- Bien que le mécanisme d'action de l'aripiprazole soit potentiellement intéressant, le manque de données comparatives et d'information sur le profil de sécurité à long terme limite l'intérêt de cette molécule, dans le traitement de 1^{ère} intention de la schizophrénie. Par conséquent, les indications actuelles de l'aripiprazole se limitent à un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention chez les patients supportant mal les effets indésirables des autres neuroleptiques.

JW

Guidelines et informations pratiques :

Pharmacovigilance

Neuroleptiques atypiques et risque d'AVC chez les patients âgés atteints de démence :

Au cours de l'année passée, différents communiqués de pharmacovigilance provenant à la fois de Swissmedic et des maisons pharmaceutiques concernées indiquaient une augmentation du risque d'AVC (et de la mortalité) chez les patients atteints de démence et traités par olanzapine (Zyprexa) ou risperidone (Risperdal). Compte tenu de ces éléments, les indications de ces neuroleptiques ont été modifiées, conduisant à une limitation de leur utilisation dans cette population de patients.

Une question restait cependant en suspens : Ce risque vasculaire concerne-t-il l'ensemble des neuroleptiques ou uniquement certains neuroleptiques atypiques ?

En considérant les résultats d'une étude de cohorte publiée dans le BMJ en janvier de cette année (Gill SS et al. BMJ 2005 ; 330 : 445), il semble que les patients sous neuroleptique aient un risque similaire d'AVC, quelle que soit la molécule utilisée (atypiques et typiques). Selon un rapport de consultation de psychopharmacologie clinique des HUG de 2004, un risque d'AVC avec l'ensemble des neuroleptiques atypiques a également été décrit dans le cadre d'un article du CMAJ en 2004 (Wooltorton E. CMAJ 2004 ; 170 :1395). Parmi les mécanismes proposés pour expliquer cet effet indésirable, figure l'hypotension induite par les neuroleptiques, qui pourrait augmenter le risque d'AVC.

On peut considérer à l'heure actuelle que l'ensemble des neuroleptiques sont associés à une augmentation du risque d'AVC chez les patients âgés atteints de démence et que par conséquent, cette famille thérapeutique devrait être évitée autant que possible dans cette population. En cas de nécessité d'utiliser malgré tout un neuroleptique, la dose la plus faible devrait être prescrite.

Insuffisance rénale aiguë associée à l'acide zolédronique (Zometa) :

L'acide zolédronique (Zometa) est un diphosphonate utilisé d'une part dans le traitement de l'hypercalcémie associée à des tumeurs, et d'autre part dans la prévention des complications imputables aux métastases osseuses.

Au cours de son évaluation, l'acide zolédronique ne s'est avéré ni plus efficace, ni moins toxique que l'acide pamidronique (Aredia), le médicament de référence dans ces indications. Par contre, le Zometa permet une administration de ¼ h, à la place de 2h avec l'Aredia.

Lors de la demande de mise sur le marché, les études montraient une incidence d'événements indésirables rénaux (élévation de la créatininémie, pollakiurie, hématurie, etc) similaire sous acide zolédronique (12,1%) et sous acide pamidronique (12,8%).

En 2003, la FDA américaine (Food and Drug Administration) a publié une série de **72 cas d'insuffisance rénale** rapportés à l'acide zolédronique depuis sa mise sur le marché.

La même année, 4 cas ont été enregistrés en France. Il s'agissait 2 fois de la survenue d'une insuffisance rénale et 2 fois de l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante. Dans 3 cas, l'insuffisance rénale fut sévère (clairance à la créatinine estimée < 20 ml/min) et dans 1 cas elle a contribué au décès du patient. A l'arrêt du traitement, l'insuffisance rénale s'est corrigée pour 2 patients et s'est améliorée dans l'autre cas.

Les facteurs de risque identifiés ont été :

- La dose cumulée d'acide zolédronique
- Un cancer avancé
- Une insuffisance rénale préexistante
- Un diabète
- La prise concomitante d'AINS

En conclusion, pendant un traitement par acide zolédronique, il est recommandé de **surveiller régulièrement la fonction rénale**, tout particulièrement si le patient a déjà une fonction rénale altérée. L'utilisation d'acide zolédronique n'est **pas recommandée chez les patients ayant une atteinte rénale sévère** (clairance à la créatinine < 30 ml/min).

Venlafaxine (Efexor) et risque cardiaque :

Selon une information issue de la revue Prescrire (2005 ; 25 : 105), l'Agence britannique du médicament a publié une mise en garde concernant les risques cardiaques et la toxicité en surdosage de la venlafaxine. Selon l'Agence britannique, le taux de mortalité par intoxication aiguë est plus élevé sous venlafaxine que sous SSRI (citalopram, paroxétine, fluoxétine). D'autre part, dans certains pays d'Europe, cet antidépresseur figure parmi les molécules les plus fréquemment impliquées dans un allongement du QT (arythmie). Il y est donc recommandé d'en restreindre l'emploi, en particulier chez les patients ayant une cardiopathie, un trouble électrolytique ou une hypertension artérielle.

Il est également important de se rappeler que la venlafaxine étant principalement éliminée par les reins, le risque de surdosage est particulièrement important chez les patients âgés dont la fonction d'élimination rénale est souvent diminuée de moitié.

Ezétimibe (Ezetrol) et atteintes hépatiques et musculaires :

Dans le cadre de son dernier N° intitulé « La pharmacovigilance en Suisse », la revue Pharma-Flash (2004 ; 31 : 19) revient sur la toxicité de l'ezetimibe, un nouvel hypolipémiant introduit depuis 2 ans sur le marché et dont le mécanisme d'action présumé est une inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol.

En Suisse, le réseau de pharmacovigilance signale 1 atteinte hépatique et 10 atteintes musculaires en monothérapie, ainsi que 5 atteintes hépatiques, 8 atteintes musculaires et 2 atteintes hépatiques et musculaires en association avec une statine. Des chiffres comparables ont été trouvés en Allemagne.

Il semble donc que l'ezetimibe partage les mêmes risques hépatiques et musculaires majeurs que les autres hypolipémiants, sans avoir fait la preuve de son efficacité dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

Pergolide (Permax) et risque de valvulopathies cardiaques :

Dans le cadre d'un communiqué de presse récent, l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps) fait état d'une augmentation des cas de valvulopathies cardiaques chez des patients traités par le pergolide (dérivé de l'ergot de seigle indiqué dans la maladie de Parkinson).

En conséquence, ce médicament présente en France de nouvelles recommandations d'utilisation :

- Indication uniquement en cas d'échec aux autres traitements antiparkinsonniens et sur prescription d'un neurologue
- Bilan cardiovasculaire avant introduction du traitement et contrôle régulier.

Infliximab (Remicade) et hépatotoxicité :

En accord avec Swissmedic, la maison Essex Chemie AG a informé les prescripteurs de nouvelles données concernant le risque hépatique, dans le cadre de traitements d'infliximab :

- Des cas d'hépatites non infectieuses, ayant parfois conduit à une transplantation hépatique ou au décès du patient ont été observés dans le monde, depuis la mise sur le marché de l'infliximab.

- Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B, chez des patients porteurs du virus ont également été rapportés.

Il est recommandé aux prescripteurs de surveiller les sujets à risque et aux patients d'être attentifs à la nécessité de s'adresser à un médecin, dès l'apparition de symptômes tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie et ictère.

JW/CB

Le point sur :

Le point sur le risque gastro-intestinal des AINS et l'intérêt d'une protection gastrique

Introduction :

Le marché mondial des AINS est estimé à 60 millions de personnes, que ce soit des utilisateurs occasionnels ou chroniques. Certains AINS figurent par ailleurs parmi les médicaments en vente libre les plus populaires [1].

Dans les pays développés, on peut estimer que 20-30% des personnes âgées consomment des AINS [2]. Selon une étude américaine, 70% des personnes âgées de plus de 65 ans consomment des AINS au moins une fois par semaine et 34% au moins une fois par jour [3].

Compte tenu de leur large utilisation, les AINS sont responsables d'environ 25% des effets secondaires médicamenteux déclarés dans les centres de pharmacovigilance [4].

Les effets secondaires digestifs sont fréquents (20-30% des cas). Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont les douleurs (47%), les nausées/vomissements (36%) et le syndrome dyspeptique (26%) [5].

Effets secondaires gastro-duodénaux des AINS

La toxicité gastro-duodénale des AINS peut se manifester sous différentes formes :

- Dyspepsies (brûlures et inconfort centrés sur le haut de l'abdomen)
- Erosions superficielles de la muqueuse avec pétéchies (petites hémorragies liées à la rupture de capillaires)
- Ulcères gastriques et/ou duodénaux
- Complications d'ulcères : hémorragies, perforations, sténoses

Parmi les patients prenant régulièrement des AINS,

- 20-50% souffrent de dyspepsie,
- 30-60% présentent des lésions superficielles de la muqueuse (érosion),
- 5-20% ont un ulcère gastrique ou duodéal,
- 1-5% font des complications graves [3,6,7,8].

Il n'existe, la plupart du temps, aucune corrélation entre ces différentes situations cliniques :

environ la moitié des patients souffrant de dyspepsie ne présentent aucune lésion de la muqueuse et la moitié des patients qui présentent une lésion grave n'ont aucun symptôme (probablement du fait de l'effet antalgique des AINS).

De plus, la présence de lésions superficielles ne semble pas être un bon indicateur de l'apparition d'événements cliniques plus graves (ulcères symptomatiques, complications) [3,6,8,9,10].

La toxicité gastro-intestinale des AINS est souvent surévaluée.

En effet, la plupart des études se basent sur des critères endoscopiques pour quantifier cette toxicité.

On sait aujourd'hui que cette méthode manque de sensibilité [9] : d'une part, comme dit plus haut, il y a une absence de corrélation entre les lésions détectées par endoscopie et la gravité des symptômes cliniques, et d'autre part l'évaluation de la gravité des lésions est subjective. En principe, on parle d'ulcère lorsque les lésions sont > 6 mm et présentent des signes de profondeur, alors que les lésions superficielles sont en général < 3 mm. L'interprétation des lésions entre 3 et 6 mm peut significativement influencer les chiffres et résultats d'une étude : par exemple, dans la même étude, le pourcentage d'ulcères détectés chez les patients sous AINS varie de 24% si on compte les lésions > 3 mm à 12% si on considère celles > 5 mm !

Les critères endoscopiques ne sont donc pas de bons critères de jugement, contrairement aux événements cliniques graves (p.ex. ulcères symptomatiques, hémorragies digestives), qui sont plus significatifs dans la pratique et laissent moins la place aux interprétations [11].

La toxicité gastro-intestinale des AINS doit donc être évaluée par des critères cliniques majeurs. Selon une récente revue de littérature, l'incidence annuelle des événements cliniques graves induits par les traitements à long terme d'AINS (patients sans facteurs de risques autres) se situe approximativement entre 2.5 et 4.5%, avec des risques de complications majeures comme des hémorragies ou des perforations survenant dans 1.0-1.5% des cas [3].

Deux grandes études ont montré que le risque de développer des complications digestives chez les patients traités par AINS (risque relatif) est en moyenne 3-4 fois plus élevé que dans la population non exposée [12,13].

Bien que ce risque relatif soit relativement faible, il peut toutefois survenir chez un nombre considérable de personnes, vu le grand nombre de patients traités par AINS. Aux Etats-Unis (250 millions d'habitants, dont environ 1% consomment régulièrement des anti-inflammatoires), les AINS sont rendus responsables de plus de 70'000 hospitalisations et 7000 décès chaque année. Comme dans la revue de littérature citée plus haut, la prévalence des complications est estimée à environ 1% des patients traités pendant 1 année [6].

Une étude anglaise a estimé qu'environ 1 patient sur 1000, prenant des AINS de manière chronique, va mourir d'une complication gastro-intestinale qui ne se serait pas produite s'il n'avait pas été sous traitement. Cela représenterait environ 2000 décès/an en Angleterre [14].

Mécanismes de la toxicité gastro-intestinale

Les mécanismes par lesquels les AINS induisent des lésions gastriques ou duodénales ne sont à l'heure actuelle encore que partiellement connus. La pathogénie de ces lésions semble liée d'une part à un effet toxique local direct de la molécule sur la muqueuse de l'estomac et d'autre part, par voie systémique, à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les AINS sont des acides faibles, généralement bien absorbés au niveau gastrique. Leur accumulation au niveau de la muqueuse gastrique perturbe l'intégrité cellulaire épithéliale. Cet effet irritatif topique se traduit endoscopiquement par des érosions superficielles (limitées à la muqueuse) avec pétéchies qui peuvent apparaître en quelques minutes, dès la première prise de l'anti-inflammatoire [3,6,10].

Ces lésions aiguës, très fréquemment observées, ont rarement une incidence clinique, même lorsqu'elles sont accompagnées d'une hémorragie de la muqueuse.

Plusieurs stratégies ont été développées pour contourner cet effet local (pro-drogues, comprimé gastro-résistants, etc), mais il semble qu'il ne s'agisse pas du mécanisme principal de toxicité, comme en témoigne l'importante toxicité digestives des formes parentérales d'AINS. [6,9]

Les AINS sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, enzyme participant entre autres à la production des prostaglandines. Au niveau gastro-intestinal, les prostaglandines jouent un rôle protecteur essentiel à trois niveaux : [5,6,9,15]

- Régulation de la sécrétion acide
- Sécrétion de mucus et de bicarbonates (barrière de protection des cellules de la muqueuse)
- Maintien du débit sanguin de la muqueuse (intégrité et régénération cellulaire)

L'inhibition des prostaglandines par les AINS augmente la perméabilité de la muqueuse, qui devient ainsi plus sensible aux agents agressifs de la lumière intestinale (acidité, bile, bactéries, etc).

Il s'agit du principal mécanisme de toxicité gastro-intestinale des AINS, dont les répercussions cliniques sont majeures : lésions de type ulcère pénétrant la sous-muqueuse, hémorragie, perforation.

Dans ce cadre, l'arrivée sur le marché des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblait prometteuse : en effet, l'inhibition sélective de la COX-2 (responsable des phénomènes inflammatoires), mais non de la COX-1 (responsable du maintien de l'intégrité tissulaire au niveau gastrique, de l'effet vasodilatateur au niveau rénal et des propriétés pro-agrégantes des plaquettes) devait se traduire par une meilleure tolérance gastrique. Bien que ce concept soit séduisant (et largement exploité par les firmes commercialisant les coxibs), des études sur l'animal ont montré que la COX-2 s'exprimait également au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, notamment en cas d'inflammation chronique intestinale ou de lésion gastrique préexistante. Selon ces observations, la COX-2 semble donc également jouer un rôle dans le processus de guérison des ulcères gastriques.

L'attribution, au niveau gastrique, d'un rôle uniquement protecteur à la COX-1 et délétère à la COX-2 est donc réductionniste.

Facteurs de risques

Les facteurs de risques de développer une toxicité gastro-duodénale ont été discutés dans de nombreuses études.

En résumé, on peut dire que les facteurs de risques les plus souvent cités et leur importance relative sont les suivants : [3,10,13]

Facteurs de risques	Augmentation approximative du risque relatif lors d'association avec un AINS	Commentaire
Age > 65 ans (> 60-75 ans, selon les études)	2-4	Augmentation du risque d'environ 4% par an au dessus de 60 ans
Antécédents d'ulcère ou de complication gastro-duodénale grave	2-4	Jusqu'à 13x, selon les études
Prise concomitante d'un autre AINS (y compris l'aspirine à faible dose)	2-4	Jusqu'à 9x, selon les études
Prise concomitante d'un anticoagulant (ou d'un anti-agrégant plaquettaire)	3	
Prise concomitante d'un corticoïde	2	L'utilisation de corticoïde en monothérapie n'augmente pas le risque d'atteinte gastrique

La durée du traitement et la dose journalière (risque cumulatif) sont, de toute évidence, également des facteurs de risque importants, mais plus difficilement quantifiables.

D'autres facteurs, moins bien documentés, ont également été cités, comme un mauvais état général, une maladie concomitante sévère, une maladie cardio-vasculaire, le tabac, un traitement concomitant avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI) ou un biphosphonate, etc.

La présence d'une infection par *Helicobacter Pylori* (HP) est un facteur de risques bien documenté, mais il semble qu'il s'agisse d'un facteur de risques indépendant (pas d'effet synergique cliniquement significatif). Selon les dernières données, l'éradication d'HP réduit le risque d'ulcère et de complication, mais ne suffit pas à le prévenir et n'améliore pas la guérison des lésions. Ainsi, le traitement d'HP chez les utilisateurs chroniques d'AINS prévient les récurrences d'ulcères provoquées par HP, mais n'a que peu ou pas d'effet sur le développement ou la récurrence d'ulcères provoqués par les AINS [6,11].

Une analyse statistique portant sur 18 facteurs de risques potentiels dans un vaste essai clinique (étude MUCOSA) a montré que les facteurs majeurs étaient l'âge, les antécédents d'ulcère, d'hémorragie gastro-intestinale ou de maladie cardiovasculaire [4,16].

Le taux de complications gastro-intestinales, sur une période de 6 mois de traitement, chez les patients présentant ces facteurs de risques était le suivant :

- 4 facteurs de risques : 9%
- 3 facteurs de risques : 5%
- 1 facteur de risques : 1%
- sans facteur de risque : 0.4%

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

Comparaison de la toxicité gastriques des AINS

Il existe deux études majeures de référence, citées fréquemment dans la littérature, qui comparent la toxicité gastrique des différents AINS : il s'agit des études de Garcia Rodriguez et al. et de Langman et al., toutes deux publiées dans le Lancet en 1994 [12,13]. Ces deux études ont l'avantage d'être vastes et d'analyser des critères de jugement majeurs (complications gastro-duodénales).

La première étude a comparé 1457 patients ayant présenté une hémorragie digestive haute ou une perforation à 10'000 témoins. La seconde a comparé 1144 patients de plus de 60 ans hospitalisés pour hémorragie digestive d'origine ulcéreuse à 2115 témoins.

La convergence des résultats des deux études est remarquable pour plusieurs AINS. En résumé, la toxicité gastrique des principaux AINS testés est classée de la façon suivante (du moins toxique au plus toxique) :

AINS (principe actif)	Rang	Garcia Rodriguez et al.		Langman et al.	
		Odds*	CI 95%*	Odds*	CI 95%*
Ibuprofène	1	2.9	1.78-5.0	2.0	1.4-2.8
Diclofénac	2	3.9	2.30-6.5	4.2	2.6-6.8
Naproxène	3	3.1	1.70-5.9	9.1	5.5-15.1
Indométacine	4	6.3	3.30-12.2	11.3	6.3-20.3
Piroxicam	5	18.0	8.20-39.6	13.7	7.1-26.3

* Odds ratio \equiv risque relatif ; CI 95% = intervalle de confiance à 95%

Deux méta-analyses récentes comparent les différentes études publiées sur ce thème [1,17]. Leurs résultats sont semblables, avec globalement :

- un risque inférieur à la moyenne pour l'ibuprofène (Brufen, Irfen et autres génériques),
- un risque intermédiaire pour le diclofénac (Voltarène et génériques), le naproxène (Apranax et génériques) et l'indométacine (Indocid et génériques),
- un risque supérieur à la moyenne pour le piroxicam (Felden et génériques).

L'interprétation de ces résultats a soulevé bien des questions, notamment celle des doses utilisées. En effet, les résultats ci-dessus sont des moyennes par molécule, toutes doses confondues. Or, il est certain que l'effet toxique dépend de la dose, comme le démontre d'ailleurs l'étude de Langman et al. : le risque relatif de complication d'ulcère avec des doses basses d'AINS est de 2.5, versus 4.5 pour des doses moyennes et 8.6 pour des hautes doses.

On peut définir, pour chaque AINS, une posologie moyenne au dessous de laquelle on parle de « dose basse » et au dessus de laquelle on parle de « dose haute » :

- ibuprofène : 1500 mg/j
- diclofénac : 100 mg/j
- naproxène : 750 mg/j
- indométacine : 75 mg/j
- piroxicam : 15 mg/j

Lorsqu'on détaille le risque relatif pour chaque molécule en fonction de la dose, on constate que le risque relatif a tendance à converger à haute dose [13,18]. Ainsi, l'avantage de l'ibuprofène par rapport aux autres AINS ne persiste pas s'il est utilisé à des doses > 1500 mg/j.

Il est donc probable que les bons résultats obtenus par l'ibuprofène soient en partie liés au faibles doses généralement utilisées dans la pratique.

Pour limiter la toxicité gastro-intestinale des AINS, la meilleure stratégie consiste à utiliser en première intention des AINS considérés comme sûrs (p.ex. l'ibuprofène ou le diclofénac), mais également et surtout à **prescrire la posologie minimale efficace** dans chaque cas.

Efficacité d'une protection gastrique

De nombreuses études ont considéré l'intérêt d'associer ou non une protection gastrique à un traitement d'AINS. La pertinence des résultats et des stratégies proposées dépend du but recherché (prophylaxie ou traitement des ulcères associés) et de l'importance clinique des effets secondaires analysés (lésions endoscopiques ou événements cliniques graves).

Pour résumer les résultats obtenus dans la littérature, nous nous sommes basés sur quatre articles très complets, passant en revue les différentes études à disposition et considérant les évidences cliniques qui en ressortent [3,19,20,21].

Les conclusions principales des auteurs sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Critères d'évaluation	Efficacité démontrée			Commentaire
	Misoprostol	AH ₂	IPP	
Dyspepsies	?	oui	oui	IPP semblent plus efficaces que les autres stratégies ²⁰ . L'efficacité du misoprostol (400 mcg/j) est contestée, car pas significativement différente de celle du placebo.
<u>Prophylaxie primaire</u> : Prévention des lésions endoscopiques	oui	oui	oui	Le misoprostol et les IPP ont démontré une efficacité équivalents dans cette indication. La dose recommandée de misoprostol est de 800 mcg/j (400 mcg/j moins efficace, en particulier au niveau gastrique). Les AH ₂ semblent moins efficaces, en particulier à la dose standard (ranitidine 300 mg/j).
<u>Prophylaxie primaire</u> : Événements cliniques graves	oui	<i>non</i>	<i>non</i>	Seul le misoprostol (800 mcg/j) a démontré son efficacité dans cette indication ^(a) . Les IPP réduisent le risque d'ulcères symptomatiques (mieux que les autres stratégies), mais pas celui des complications ²⁰ .
Traitement des ulcères associés aux AINS Prophylaxie secondaire (récidives) (traitements par AINS continués)	oui	oui	oui	Le misoprostol (800 mcg/j) et les IPP ont démontré une efficacité équivalente dans cette indication ^(c) . Par contre, les doses standards d'AH ₂ sont moins efficaces que les IPP ^(d) .

AH₂ = Anti-histaminiques H₂, p.ex. ranitidine (Zantic)

IPP = Inhibiteurs de la pompe à protons, p.ex. oméprazole (Antra), pantoprazole (Pantozol), etc.

Études clés :

- (a) : Etude MUCOSA : « Misoprostol ulcer complications outcomes safety assessment » : Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAID. Silverstein et al., Ann Intern Med 1995.
- (b) : Etude SCUR : « Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence » : Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous NSAID therapy. Eckstrom et al., Scan J Gastroenterol 1996.
- (c) : Etude OMNIUM : « Omeprazole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management ». Hawkey et al., NEJM 1998.
- (d) : Etude ASTRONAUT : « Acid suppression trials : ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment ». Yeomans et al., NEJM 1998.

Aucune des thérapies proposée n'est totalement satisfaisante.

La molécule qui semble le mieux répondre aux attentes (prévention des événements cliniques graves et prévention des récurrences chez les patients sous AINS avec antécédents d'ulcère) est le misoprostol 800 mcg/j. L'étude MUCOSA montre cependant que le risque d'événements cliniques graves à 6 mois avec le misoprostol est 0.6%, versus 1% avec le placebo. Ces résultats sont quelque peu décevants, surtout si l'on considère que, dans le même essai, un quart environ des patients abandonne le traitement par misoprostol en raison d'effets indésirables (diarrhées essentiellement) [16].

Les AH₂ sont moins efficaces à dose standard que les autres traitements et ne possèdent pas d'indication officielle pour la prévention ou le traitement des lésions gastro-duodénales secondaires aux AINS. Ils sont par contre efficaces pour le traitement des dyspepsie.

Les IPP présentent une efficacité au moins équivalente, voire légèrement supérieure, au misoprostol pour les critères de jugement mineurs (soulagement des symptômes, prévention des lésions endoscopiques, traitement des ulcères associés aux AINS). Leur principal avantage réside surtout à ce qu'ils ont un meilleur profil de tolérance (meilleur rapport bénéfices/risques) et qu'ils peuvent être administrés en une prise quotidienne au lieu de 2 à 4 pour le misoprostol.

Par contre, il n'y a à ce jour pas d'évidence convaincantes que les IPP préviennent les complications gastro-intestinales graves liées aux traitements d'AINS à long terme.

Une étude de Chan et al., publiée en 2002 dans le New England Journal of Medicine, a comparé l'efficacité de l'association AINS + IPP à celle des coxibs pour prévenir les récurrences hémorragiques chez des patients à haut risque de saignement (avec antécédent) [22]. Le risque de récurrence sur une période de 6 mois a été de 6.4% chez les patients qui recevaient du diclofénac et de l'oméprazole et de 4.9% chez ceux qui recevaient du célécoxib. Sachant que la prévalence de re-saignement dans la population générale sous AINS est de 5-6%, **cette étude montre en définitive que ni l'association d'un AINS avec un IPP, ni l'utilisation d'un coxib, ne permettent de prévenir de manière satisfaisante les récurrences graves chez les patients à risques** [3,8].

En conclusion, on peut dire qu'il n'existe aucune certitude concernant l'efficacité d'une protection gastrique dans les cas où elle est vraiment utile : ni les IPP, ni le misoprostol n'ont été évalués de façon pertinente chez les patients à risques.

Le misoprostol offre l'effet gastroprotecteur le mieux documenté, mais son utilisation est limitée par ses effets secondaires.

Il est par contre clairement démontré que le misoprostol et les IPP ont un **effet curatif** et cicatrisent les ulcères survenus sous AINS, même en cas de poursuite du traitement.

Innocuité des coxibs

Une autre alternative proposée pour diminuer les effets indésirables gastro-duodénaux des AINS est d'utiliser des molécules sélectives pour la cyclo-oxygénase-2 (coxibs).

Là encore, la majorité des études à disposition se basent sur des critères endoscopique pour démontrer un potentiel avantage des coxibs par rapport aux AINS classiques.

Les firmes pharmaceutiques se sont principalement basées sur deux études pour démontrer l'innocuité gastro-intestinale supposées des coxibs et promouvoir leur utilisation : il s'agit de l'étude CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), publiée dans le JAMA en 2000 et de l'étude VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), publiée dans le New England Journal of Medicine la même année.

Ces deux études sont aujourd'hui largement controversées :

- **Etude CLASS** : contrairement aux résultats publiés à 6 mois, les résultats finals de l'étude à 12 mois montrent en fin de compte un taux d'ulcères compliqués identique pour le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène (voir PIJ-medic.info n°6) [23].
- **Etude VIGOR** : plusieurs éléments remettent partiellement en question les résultats obtenus [8,23] :
 - a. le rofécoxib a été comparé au naproxène, et non au diclofénac ou à l'ibuprofène qui présentent un meilleur profil de toxicité gastro-intestinale,
 - b. les patients sous aspirine ayant été exclus de l'étude, on ne dispose d'aucune donnée sur ce groupe de patients à risques,
 - c. chez les patients avec un antécédent d'ulcère compliqué, le risque d'événement clinique grave n'est pas significativement réduit avec le rofécoxib par rapport au naproxène.

La dernière étude en date vantant les mérites d'un coxib, l'étude TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) publiée dans le Lancet en 2004, ne parvient pas non plus à démontrer de manière significative un quelconque avantage du lumiracoxib par rapport aux AINS classiques lorsqu'on considère l'un des critères majeurs de jugement (incidence des complications d'ulcères chez les patients prenant de l'aspirine) [24].

Par ailleurs, l'étude de Chan et al. citée plus haut [22] a montré que ni l'utilisation de coxibs, ni l'association AINS + IPP, ne suffisaient à prévenir les récurrences hémorragiques chez des patients à haut risque de saignement (avec antécédent).

Une méta-analyse, publiée en 2004 dans le British Medical Journal et comparant les différentes stratégies de prévention de la toxicité gastro-intestinale des AINS, fait le point sur l'efficacité des coxibs [20] :

- Dyspepsie : les coxibs provoquent moins de symptômes gastro-intestinaux que les AINS classiques. Cette stratégie est moins efficace que l'association AINS + IPP.
- Lésions endoscopiques : les coxibs provoquent moins de lésions endoscopiques que les AINS classiques. Cette stratégie est aussi efficace que l'association AINS + misoprostol ou AINS + IPP.
- Ulcères symptomatiques : les coxibs provoquent moins d'ulcères symptomatiques que les AINS classiques. Cette stratégie est moins efficace que l'association AINS + IPP ou AINS + misoprostol.
- Complications graves : l'efficacité des coxibs est sujette à caution. Seule l'association AINS + misoprostol a démontré une certaine efficacité.

En résumé, les coxibs présentent probablement moins d'effets indésirables gastro-intestinaux mineurs que les AINS classiques (symptômes, lésions endoscopiques), **mais ne préviennent pas les complications chez les patients à risques** : prise concomitante d'aspirine, antécédents d'ulcère, etc. Il n'est, actuellement, pas possible d'identifier clairement les patients qui bénéficieraient potentiellement d'un coxib au lieu d'un AINS classique.

Discussion :

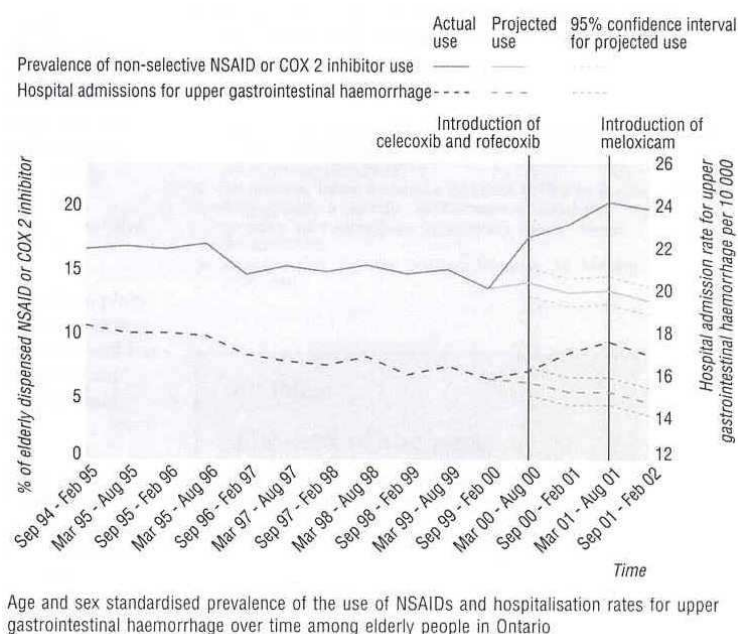
Les AINS sont des molécules certes efficaces, mais qui présentent un certain nombre d'effets indésirables potentiellement graves, notamment au niveau gastro-duodéal.

Leur utilisation devrait être limitée à des indications très précises et leur utilisation limitée dans le temps.

Malheureusement, la prescription d'AINS a pris l'ascenseur depuis la mise sur le marché des coxibs, comme l'a montré une excellente étude canadienne publiée récemment [25] : augmentation de la consommation des AINS de 41% entre mars 2000 et février 2002, entièrement imputable à l'utilisation des coxibs.

Avec un peu de recul, on constate aujourd'hui que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent le même profil d'effets indésirables que les AINS classiques, y compris sur le plan digestif (voir PIJ-medic.info n°6).

La même étude canadienne montre en effet une augmentation de 10% des hospitalisations pour hémorragie gastro-intestinale haute pendant la même période (voir graphique ci-dessous).



Aucune des stratégies à disposition à l'heure actuelle pour prévenir la toxicité gastro-intestinale des AINS n'est satisfaisante. Ni les coxibs, ni le misoprostol ou les IPP, n'ont démontré leur efficacité en prophylaxie chez les patients à risques. Par contre, les IPP et le misoprostol ont l'avantage d'avoir un effet curatif sur les lésions ulcéreuses provoquées par les AINS et de soulager efficacement les dyspepsies.

Aucun argument solide ne nous encourage donc pour l'instant à utiliser les coxibs, et ceci d'autant plus que leur prix est prohibitif. Les récentes données mettant en évidence une possible augmentation du risque cardio-vasculaire avec les coxibs nous incitent également à la prudence.

Pour information :

Principe actif et posologie	Spécialité	Prix public journalier
Ibuprofène 1200 mg/j	générique le moins cher	1.24.-
Diclofenac 100 mg/j	générique le moins cher	0.54.-
Rofécoxib 25 mg/j	Vioxx	2.29.-
Célécoxib 400 mg/j	Celebrex	2.32.-
Valdécoxib 10 mg/j	Bextra	2.62.-
Oméprazole 20 mg/j	générique le moins cher	1.21.-
Pantoprazole 20 mg/j	Pantozol	1.71.-
Misoprostol 400 mcg/j	Cytotec	1.32.-

En attendant une stratégie efficace limitant les effets secondaires digestifs graves des AINS, rappelons qu'il existe de nombreuses alternatives dans la plupart des indications dans lesquels ils sont utilisés : paracétamol, tramadol, opiacés, corticoïdes, méthotrexate, sulfasalazine, etc. Dans la mesure du possible et selon les situations, ces alternatives devraient être préférées, en particulier si on envisage une utilisation chronique.

Conclusion :

Stratégie et attitude thérapeutique

1. Evaluer la nécessité du traitement par AINS et les alternatives possibles (p.ex. paracétamol)
2. Si la prescription d'un AINS est nécessaire :
 - a) choisir un AINS dont le profil bénéfice/risques est bien connu (p.ex. ibuprofène, diclofénac)
 - b) prescrire la posologie minimale efficace
 - c) limiter la durée du traitement
3. Chez les patients à risques (voir ci-dessous) et lors de traitement prolongé, envisager la prescription de misoprostol ou d'un IPP, tout en sachant qu'il s'agit peut-être d'une fausse sécurité...
 - âge > 65 ans
 - antécédents d'ulcère ou de complication gastro-duodénale grave
 - prise concomitante d'un autre AINS (y compris aspirine à faible dose)
 - prise concomitante d'un anticoagulant (ou d'un anti-agrégant plaquettaire)
 - prise concomitante d'un corticoïde.

Dose recommandée : pantoprazole : 20 mg 1x/j
misoprostol : 400-800 mcg/j, en 2-4 prises (selon la tolérance).

Chez les autres patients (sans facteurs de risques), la Commission des médicaments déconseille la prescription d'IPP ou de misoprostol.
4. Chez les patients qui présentent des dyspepsies, interrompre le traitement par AINS et réévaluer la situation.

Références :

- [1] Richy F et al. Time dependant risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use : a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 759-66.
- [2] Mamdani M et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in ederly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 ; 325 : 624.
- [3] Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord* 2003 ; 3 (suppl 4) : S30-S39.
- [4] Florent C. Prévention des complications digestives des AINS. *La Revue de Gériatrie* 1998 ; 23 : 641-5.
- [5] Anonyme. Lésions digestives secondaires aux AINS. *Pharma-Flash* 1991 ; 18 : 1-3.
- [6] Wermeille J. Ulcères gastriques et duodénaux : facteurs de risque chez la personne âgée et étude de traitements d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Travail de thèse. Genève 1999.
- [7] Anonyme. Lésions de la muqueuse gastro-intestinale et ulcères peptiques lors de l'administration d'AINS – Traitement et prévention avec une thérapie de la maladie ulcéreuse. *Rhuma-thérapie* 1989 ; 3 : 18-24.
- [8] Cryer B. COX-2-specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID : is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID-induced ulcers ? *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1256-8.
- [9] UCLA Conference. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Annals of Internal Medicine* 1991 ; 114 : 307-19.
- [10] Schaad N. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons : une nouvelle épidémie sur la Côte ? *PIC News* 2003 ; 34.
- [11] Graham DY. NSAIDs, *Helicobacter pylori* and Pandora's box. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (26) : 2162-3.
- [12] Langman MJS et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 ; 343 : 1075-78.
- [13] Garcia Rodriguez LA et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994 ; 343 : 769-72.
- [14] Tramer MR et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression : a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000 ; 85 : 169-82.
- [15] Aoki T. Critical issues in the era of the PPIs. Présentation orale 1994.
- [16] Redaction Prescrire. Misoprostol. *Rev Prescr* 1996 ; 16 (165) : 584-6.
- [17] Lewis SC et al. Dose-reponse relationships between individual nonaspirin anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding : a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 320-6.
- [18] Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998 ; 104 (3A) : 30S-34S.
- [19] Clinical Evidence, 12th ed, BMJ Publishing Group, London, 2004.
- [20] Hooper L et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs : systematic review. *BMJ* 2004 ; 329 : 948.
- [21] Rostom A et al., The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity : a Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2203-14.
- [22] Chan FKL et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (26) : 2104-10.
- [23] Juni P et al. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs ? *BMJ* 2002 ; 324 : 1287-8.
- [24] Vouillamoz D et al. Maladies peptiques. *Rev Med Suisse* 2005 ; 1 : 200-8.
- [25] Mamdani M et al. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors : ecological study. *BMJ* 2004 ; 328 : 1415-6.

CB

Le point sur :

Le point sur l'utilisation des coxibs dans la phase péri-opératoire

Introduction :

Les coxibs disponibles par voie orale (Vioxx, Celebrex, Bextra) se sont relevés décevants : ils ne sont pas plus efficaces que les autres AINS sur les douleurs rhumatismales, ne mettent pas à l'abri des effets indésirables digestifs graves et semblent présenter un risque cardio-vasculaire augmenté (voir PIJ-medic.info n°6 et l'article précédent dans ce numéro).

Le parécoxib (Bextra) est le premier coxib injectable (par voie i.m. ou i.v.) commercialisé en Suisse, pour le « *traitement à court terme des douleurs post-opératoires* ». Il s'agit du précurseur métabolique inactif du valdécoxib (Bextra per os).

Dans cette indication, on dispose déjà en Suisse de trois autres AINS injectables par voie i.m. ou i.v. : le diclofenac (Voltarene et génériques), le kétorolac (Tora-Dol) et le piroxicam.

L'intérêt potentiel des coxibs dans cette indication est que, contrairement aux AINS classiques, ils ne possèdent en principe pas d'effet anti-agrégant plaquettaire.

Par conséquent, la question qui se pose est de savoir si, dans la douleur post-opératoire, la balance entre bénéfices et risques du parécoxib est plus favorable que celle des autres AINS injectables ou d'autres antalgiques injectables, comme la morphine ou le paracétamol.

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

Bénéfices / Efficacité

Un dossier d'évaluation a récemment été préparé par la revue indépendante Prescrire [1] :

Parmi les études à disposition, seules sept ont été retenues par les auteurs.

En effet, les sources de biais dans les essais cliniques en période post-opératoire sont nombreuses : tous les actes opératoires ne sont pas douloureux au même degré (d'où la nécessité d'avoir des groupes homogènes de malades ayant subi la même opération), tous les malades doivent avoir reçu des antalgiques semblables pendant l'opération à des doses analogues (leur effet pouvant se prolonger durant les premières heures de l'essai) et le protocole doit prévoir un supplément si l'effet antalgique est insuffisant.

Par conséquent, seuls les essais rapportés de manière détaillée, permettant l'examen de ces sources de biais, ont été retenus par les auteurs de la revue Prescrire.

A noter que ce tri n'a (bien entendu) pas été fait dans la brochure promotionnelle de la firme pharmaceutique.

Trois études évaluent le parécoxib versus kétorolac, la première après chirurgie dentaire [2], la seconde après chirurgie orthopédique [3] et la dernière après chirurgie gynécologique [4].

Ces trois essais montrent un effet antalgique comparable entre les deux molécules (parécoxib 40 mg = kétorolac 30 mg).

Deux études évaluent le parécoxib versus morphine [3,4]. Ces deux essais sont biaisés par l'utilisation d'une dose trop faible de morphine (4 mg), rendant le parécoxib logiquement plus efficace.

Chez les patients ayant une antalgie auto-contrôlée par auto-injection de morphine, 4 études ont mis en évidence que l'adjonction de parécoxib permettait de diminuer les doses de morphine [5,6,7,8]. Il n'est pas pour autant démontré que cette diminution se traduise par une incidence moindre d'effets indésirables de type morphinique.

Aucune étude comparative n'a été réalisée versus paracétamol.

Risques / Effets secondaires

On sait, à l'heure actuelle, que le fait de présenter une sélectivité pour la COX-2 ne met pas à l'abri des effets indésirables graves des AINS classiques : hémorragies digestives et insuffisance rénale (voir PIJ-medic.info n°6).

Nous traiterons donc des avantages et inconvénients du parécoxib dans les deux domaines suivants :

- Agrégation plaquettaire et risques thrombotiques : [9]

Les AINS sont connus pour inhiber l'agrégation plaquettaire. L'intensité et la durée de l'effet dépend de la molécule utilisée (affinité, demi-vie d'élimination) et de la dose (concentration plasmatique).

Dans tous les cas, l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire est réversible et persiste entre 2 et 3 jours pour la majorité des AINS, sauf l'aspirine [10].

D'après une étude *in vitro* comparant l'activité antiplaquettaire de 9 AINS, le temps de saignement est similairement modestement influencé par tous les AINS en fonction des concentrations (doses), mais reste généralement dans des limites supérieures à la norme [11].

Les deux principaux AINS dont nous disposons par voie parentérale, le diclofénac et le kétorolac, présentent un profil d'action sensiblement différent dans ce domaine [12] :

- Le diclofénac a un effet moindre sur l'agrégation plaquettaire : son activité anti-agrégante est légèrement inférieure à l'aspirine et sa demi-vie est relativement courte ($t_{1/2}$ 1.5-2h). Le retour à une fonction plaquettaire normale est rapide : environ 24h après la dernière dose.
- Le kétorolac a un effet plus prononcé sur l'agrégation plaquettaire, en raison de son affinité et de sa demi-vie plus longue ($t_{1/2}$ 5h). Le kétorolac inhibe la fonction plaquettaire encore à 80% 24h après la dernière dose [13].
Le kétorolac a d'ailleurs été retiré du marché en France il y a une dizaine d'années, en raison de la survenue d'hémorragies sévères.

Tous les AINS ne présentent donc pas le même profil sur le plan de l'agrégation plaquettaire.

Les COX-2 sélectifs n'inhibent en principe pas l'agrégation plaquettaire.

Une étude montre, en effet, que le parécoxib ne perturbe pas le test d'agrégation plaquettaire *in vitro* et ne modifie pas le temps de saignement [14]. Cependant, l'impact clinique réel sur les saignements est loin d'être démontré en pratique.

Le résumé des caractéristiques du parécoxib signale d'ailleurs des cas, peu fréquents, d'ecchymoses et de thrombopénies.

De plus, cet avantage potentiel des coxibs, que l'on peut comprendre, voire souhaiter en post-opératoire peut devenir un handicap majeur.

En effet, l'inhibition sélective de la COX-2 diminue la production, par l'endothélium vasculaire, des prostacyclines qui ont des propriétés anti-agrégantes et vasodilatatrices. Par contre, l'inhibition sélective de la COX-2 ne diminue pas la production plaquettaire de thromboxane A₂, qui est une substance prothrombotique.

Ces deux effets prothrombotiques conjugués ne sont pas contrebalancés par l'effet anti-agrégant dû à l'inhibition de la COX-1. En cas de sélectivité pour la COX-2, l'équilibre pourrait donc basculer vers une augmentation du risque thrombotique.

Ces éléments, ainsi que le retrait du Vioxx cet automne et la récente polémique autour du Celebrex, justifient une attitude prudente concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des coxibs.

Quant au valdécoxib (Bextra), deux études récentes (dont une seule publiée) d'utilisation en chirurgie cardiovasculaire (après pontage coronarien) viennent de mettre en évidence une augmentation de 4x du risque d'accident cardio-vasculaire majeur (infarctus, AVC) [15].

En décembre 2004, la FDA (Food and Drug Administration : agence américaine du médicament) et l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) ont complété l'information concernant la sécurité d'emploi du parécoxib injectable et souligné qu'il était **contre-indiqué après pontage coronaire dans le traitement des douleurs post-opératoires** [16].

- Effets indésirables cutanés graves :

Des effets indésirables cutanés graves, de type érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, ainsi que des syndromes de Stevens-Johnson et Lyell (épidermolyses bulleuse) d'évolution parfois mortelle, ont été rapportés chez des patients traités par du valdécoxib (rappel : la parécoxib est une prodrogue et se transforme dans le corps en valdécoxib).

Ces effets surviennent, dans la majorité des cas, au cours des deux premières semaines de traitement.

La fréquence des effets indésirables cutanés graves, rapportés en Europe, semble être plus élevée avec le valdécoxib qu'avec d'autres AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 [16].

Discussion :

Pour évaluer l'utilité des coxibs injectables dans la phase péri-opératoire, il faut considérer la balance risques/bénéfices.

L'administration d'un AINS en post-opératoire, même si satisfaisante sur le plan de l'antalgie et favorable pour le suivi clinique, soulève le problème d'une augmentation soit d'un potentiel risque hémorragique (AINS classiques), soit d'un potentiel risque thrombotique (coxibs).

On sait qu'une grande partie des patients opérés sont sous anti-coagulation prophylactique.

Ceci soulève donc deux questions supplémentaires :

- L'effet anti-agrégant induit par les AINS est-il cliniquement significatif, en particulier si l'on considère les risques de saignement liés à l'anti-coagulation prophylactique ?
- Le risque thrombotique des coxibs n'est-il pas justement compensé par l'anti-coagulation prophylactique ?

Il est malheureusement impossible, à l'heure actuelle, de répondre à la première question.

Pour la seconde question, rappelons qu'une anti-coagulation était également présente dans les études portant sur le traitement des douleurs après pontage coronaire et montrant une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves sous parécoxib (voir plus haut)...

D'une manière plus générale, en ce qui concerne l'utilisation des AINS classiques dans la phase péri-opératoire, il convient de se demander si le bénéfice supplémentaire obtenu sur le plan antalgique par rapport au paracétamol ou sur le plan des effets secondaires par rapport à la morphine (nausées, ralentissement du transit) surpasse le risque potentiel d'hémorragie locale ou gastro-intestinale...

Prix (formes injectables) :

Principe actif	Spécialité	Posologie considérée (posol. journ. max. recommandée)	Prix public pour un traitement de 48h
Diclofénac	Voltarene	75 mg 2x/j	11.68.-
Kétorolac	Tora-Dol	30 mg 3x/j	27.24.-
Parécoxib	Bextra	40 mg 2x/j	65.72.-
Morphine	Morphine	10 mg 6x/j	6.48.-
Paracétamol	Perfalgan	1 g 4x/j	70.40.-

N.B. : le prix public pour 1 ampoule de Pantozol 40 mg est de 16.60.- (33.20.- pour un traitement de 48h).

Conclusion :

Du fait de son intérêt clinique non démontré sur le temps de saignement, des incertitudes sur ses effets indésirables (en particulier cardio-vasculaires et cutanés) et de son coût, la Commission des médicaments est d'avis que **le parécoxib (Bextra injectable) n'a actuellement pas de place dans la prise en charge des douleurs post-opératoires.**

Un grand merci au Prof. J. Biollaz de la Pharmacologie Clinique du CHUV pour son éclairage sur le sujet.

Références :

- [1] Prescrire Rédaction. Parécoxib : un antalgique AINS en postopératoire sans avantage prouvé. Rev Prescire 2004 ; 24 (249) : 94-97.
- [2] Daniels SE et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. Clin Ther 2001 ; 23 (7) : 1018-31.
- [3] Rasmussen GL et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. Am J Orthop 2002 ; 31 (6) : 336-43.
- [4] Barton SF et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. Anesthesiology 2002 ; 97 : 306-14.
- [5] Hubbart RC et al. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anesthesia. Br J Anaesth 2003 ; 90 (2) : 166-72.
- [6] Malan TP et al. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. Anesthesiology 2003 ; 98 : 950-6.
- [7] Tang J et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. Anesthesiology 2002 ; 96 (6) : 1305-9.
- [8] Ng A et al. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. Br J Anaesth 2003 ; 90 (6) : 746-9.
- [9] Service de Pharmacologie Clinique du CHUV, consultation sur l'intérêt des coxibs dans la phase péri-opératoire, décembre 2004.
- [10] Effects of nonsteroidal antiinflammator drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol 1995 ; 35 : 209-19.
- [11] Comparative studies of antiplatelet activity of no steroidal anti-inflammatory drugs and new pyrazine CH- and NH-acids. Life Sciences 1995 ; 56 (9) : 667-77.
- [12] Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. Scand J Haemat 1984 ; 33 (2) : 155-9.
- [13] Effects on platelet functions and pharmacokinetics of azapropazone and ketorolac tromethamine given as single parenteral doses. Clin Pharmacol 1994 ; 37 : 335-9.
- [14] Noveck RJ et al. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. Clin Drug Invest 2001 ; 21 (7) : 465-76.
- [15] Lenzer J. Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems. BMJ 2004 ; 329 : 935.
- [16] Communiqué de presse de l'Afssaps. Dynastat (parécoxib) : effets indésirables cardiovasculaires et cutanés graves, 22 décembre 2004.

CB

Résumé des modification de la liste des médicaments 2004 (avril 04-mars 05)

Médicament modifié	Supprimé	Remplacé	Médicament disponible à la place
Alcool absolu 1000 ml	X		-
Deroxat 20 mg cpr		X	Parexat 20 mg cpr
Dopamin 250 mg/10 ml amp.		X	Dopamin 250 mg/50 ml
Doryl 2.5 mg amp.	X		Prostigmine 0.5 mg amp.
Cyklokapron 500 mg amp.	X		-
Eltroxine 0.05 mg et 0.1 mg cpr		X	Euthyrox 50 mcg et 100 mcg cpr.
Flawa lemon tampons		X	Glycérine lemon bâtonnets
Glycéro-Sapon supp. Enfants		X	Glycéro-Sapon supp. Adulte (½ supp.)
Insulatard 100 UI/ml Novolet		X	Insulatard 100 UI/ml Flexpen
Isoket 10 mg cpr	X		Isoket spray, Nitroglycérine 0,8 mg
KY 2,7 g gelée	X		KY 82 g gelée
Lantus 100 UI/ml amp. pour Optipen		X	Lantus 100 UI/ml Opiset
Melleril/Mellerettes cpr et gttes	X		Nozinan, Solian, Truxal, Dipiperon
Novofine aiguille	X		BD aiguilles disponibles au magasin
Paspertin 21.2 mg cpr retard	X		Paspertin 10 mg cpr 3x/j
Poliomyelitis vaccin Berna amp.		X	Poliorix amp. 0.5 ml
Prepulsid 5 mg et 10 mg cpr et susp.	X		Motilium, Paspertin/Primpéran, Pantozol
Prostin E2 0.75 mg amp.	X		Nalador 0.5 mg amp.
Redimune 1 g amp.	X		Redimune 3 g et 12 g
Seropram 20 mg et 40 mg cpr		X	Citalopram 20 mg et 40 mg cpr
Soluvit et Vitalipid amp.		X	Cernevit amp.
Spersacarpine 1% collyre	X		Spersacarpine 2% collyre ou autre tt
Spersacarpine 2% ong. ophth.	X		-
Tilcotil 20 mg amp.	X		Voltarène 75 mg amp., Tora-Dol 30 mg
Vaccin poliomyelitis Berna	X		Poliorix amp.
Vaccin rabique Merieux		X	Rabipur amp.
Vioxx 25 mg et 50 mg cpr	X		Irfen cpr ou Voltarène cpr
Zantic 150 mg et 300 cpr eff.	X		Zantic 150 mg et 300 mg gran. eff.
Zocor 20 mg et 40 mg cpr		X	Simvastin Mepha 20 mg et 40 mg cpr
Zyrtec 10 mg cpr		X	Cetallerg 10 mg cpr

- Nouveaux :**
- Anexate 0.5 mg/5 ml amp.
 - Antabus 400 mg dispergettes
 - Fresubin Original, Fresubin Original Fibre, Fresubin HP Energy et Fresubin Energy Fibre poches 500 ml
 - Impact Glutamine poche 500 ml (*pour les Soins Intensifs et la Chirurgie digestive lourde*)
 - Lactose sachets 50 g
 - Narcan 0.4 mg/1 ml amp.
 - Octenisept sol. 0.1%: 2% 450 ml
 - Physiologic Gifrer 5 ml (*pour la Pédiatrie, la Gynécologie-Obstétrique et la Physiothérapie*)
 - Sirop de sucre pédiatrique (*pour la Pédiatrie, la Gynécologie-Obstétrique*)

Index des sujets traités dans le PIJ-médic.info (n° 1-6)

Sujet	Catégorie	Date	N°
Aérosols : ipratropium (Atrovent), salbutamol (Ventolin) et Dospir	Informations de la pharmacie	15.09.03	2
AINS sélectifs de la COX-2 (Vioxx, Célebrex, Bextra)	Le point sur	26.10.04	6
Chondroïtine sulfate (Condrosulf, Structum)	Le point sur	15.09.03	2
Citalopram injectable (Seropram)	Le point sur	26.10.04	6
Comprimés linguaux : ne pas confondre	Informations de la pharmacie	24.06.04	5
Comprimés : écraser ou non ?	Informations de la pharmacie	26.10.04	6
Diabétologie : révision de l'assortiment	Révision de la liste	22.04.04	4
Escitalopram (Cipralax)	Le point sur	07.04.03	1
Escitalopram (Cipralax)	Le point sur	24.06.04	5
Ezetimibe (ezetrol) : nouvel hypolipémiant	Info sur les nouveaux médicaments	26.10.04	6
Génériques en milieu institutionnel	Politique du médicament	15.09.03	2
Ginkgo biloba (Symfona)	Le point sur	24.06.04	5
Glitazones (antidiabétiques oraux)	Pharmacovigilance	26.10.04	6
Homéopathie et phytothérapie	Politique du médicament	07.04.03	1
Mélatonine	Le point sur	24.06.04	5
Olanzapine (Zyprexa) : nouvelle forme injectable	Info sur les nouveaux médicaments	24.06.04	5
Ondansétron i.v. (Zofran) : modes d'administration	Informations de la pharmacie	22.04.04	3
Opiacés : équivalences	Informations de la pharmacie	24.06.04	5
ORL : révision de l'assortiment	Révision de la liste	22.04.04	4
Oxycodone (Oxycontin)	Le point sur	15.09.03	2
Oxycodone (Oxycontin) et douleurs neurogènes	Le point sur	24.06.04	5
Paracétamol : comparaison des différentes formes galéniques	Informations de la pharmacie	24.06.04	5
Paracétamol : erratum concernant la forme i.v.	Informations de la pharmacie	26.10.04	6
Paraffine : pommade pour les mamelons	Pharmacovigilance	26.10.04	6
Plaies chroniques : choix des traitements	Guidelines et infos pratiques	15.09.03	2
Prescription en milieu hospitalier	Politique du médicament	22.04.04	3
Produits de nursing (dermatologie) : choix en fonction de l'indication	Guidelines et infos pratiques	22.04.04	3
Produits modifiés pour la liste des médicaments 2004	Révision de la liste	22.04.04	4
Produits supprimés des anciennes listes	Guidelines et infos pratiques	07.04.03	1
Rispéridone (Risperdal Quicklet) : cpr linguaux	Info sur les nouveaux médicaments	24.06.04	5
Tiotropium (Spiriva) : Antiasthmatique longue durée	Info sur les nouveaux médicaments	26.10.04	6
Valdécoxib et parécoxib (Bextra) : nouvel AINS	Info sur les nouveaux médicaments	26.10.04	6
Vitamine B12 : différence entre cyanocobalamine (Vitarubin) et hydroxocobalamine (Vitarubin Dépôt)	Informations de la pharmacie	15.09.03	2
Vitamines : administration de Soluvit et Vitalipid	Informations de la pharmacie	22.04.04	3

Rédaction et mise en page : C. Bornand et J. Wermeille.