



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
melanie.brulhart@hjbe.ch

Commission des Médicaments

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

PIJ-MEDIC.INFO

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

Sommaire :

INFORMATION ET RESUME DE LA SEANCE DU 9 DECEMBRE 2008

POLITIQUE DU MEDICAMENT :

GUIDELINES ET INFORMATIONS PRATIQUES :

- Nouvelles recommandations de la ComMed concernant les lotions et crèmes hydratantes en gériatrie

LE POINT SUR :

- Les opiacés dans les douleurs neurogènes
- Les médicaments contre la toux

PROJET « SECURITE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX EN MILIEU INSTITUTIONNEL »

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 de la séance du 9 décembre 2008

Modifications de la liste des médicaments

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Beconasol microdoseur 50 mcg	Retiré du commerce	Tous les sprays nasals contenant un corticoïde disponibles sur le marché suisse présentent un profil efficacité/risque comparable.	Nasonex spray nasal doseur 50 mcg
Chinin Di-HCl amp 600 mg/2 ml	Retiré du commerce	Attention au changement de dosage.	Chinin 2-HCl amp 200 mg/2 ml
Excipial U hydrolotion 200 ml	Suppression	Réévaluation des produits de base dermatologiques (lire en pages 6 à 8 de ce numéro).	Antidry lotion à l'huile d'amande 200 ml
Glucose 50% (2775 mmol/l), amp 25 g/50 ml	Suppression	Utilisation faible ne répondant pas aux critères des médicaments de la liste.	Autres ampoules de glucose de la liste.
Metronidazole cpr 500 mg	Retiré du commerce	Il ne reste sur le marché suisse que le médicament original (Flagyl) et un générique dont le nom (Arilin) ne rappelle en rien le principe actif et pourrait conduire à des confusions.	Flagyl cpr 500 mg
Physostigmine amp 3 mg	Retiré du commerce	Ce produit n'étant plus commercialisé en Suisse, une spécialité doit être importée, ce qui implique qu'une ordonnance interne doit être remplie pour chaque patient (possible à posteriori dans les situations d'urgences).	Anticholin amp 2 mg/5 ml
Prostigmine amp 0.5 mg/1 ml	Retiré du commerce	Ce produit n'étant plus commercialisé en Suisse, une spécialité doit être importée, ce qui implique qu'une ordonnance interne doit être remplie pour chaque patient (possible à posteriori dans les situations d'urgences).	Prostigmine amp 0.5 mg/1 ml

Modifications de la liste des médicaments (suite)

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Resyl gouttes 100 mg/1ml, 20 ml	Suppression	Selon l'évaluation des expectorants : dossier clinique faible (lire en page 13 à 18 de ce numéro).	Autre expectorant de la liste : Acétylcystéine granulés 200 mg
Rhinathiol sirop adulte 50 mg/ml, 300 ml	Suppression	Selon l'évaluation des expectorants : dossier clinique faible et coût élevé de ce sirop (lire en page 13 à 18 de ce numéro).	Autre expectorant de la liste : Acétylcystéine granulés 200 mg
Rhinathiol sirop enfant 20 mg/ml, 125 ml	Suppression	Utilisation faible ne répondant pas aux critères des médicaments de la liste.	Autre expectorant de la liste : Acétylcystéine granulés 200 mg
Sinecod gouttes 5mg/ml, 20ml et sirop 1.5 mg/ml, 200 ml	Suppression	Selon l'évaluation des antitussifs : dossier clinique faible ainsi que faible consommation (lire en page 13 à 18 de ce numéro).	Autres antitussifs de la liste : Bexine cpr et sirop, Codéine cpr, Makatussin gttes
Vitamine B6 amp 300 mg/2 ml	Retiré du commerce	Ce produit n'étant plus commercialisé en Suisse, une spécialité doit être importée, ce qui implique qu'une ordonnance interne doit être remplie pour chaque patient (possible à posteriori dans les situations d'urgences).	Becilan amp 250 mg/5 ml

Demandes d'introduction dans la liste des médicaments

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
<p>Colle de fibrine :</p> <p>Tissucol Duo S seringue prête 1 ml et 2 ml</p>	<p>Demande d'introduction en complément de gamme pour le Bloc opérateur.</p>	-	<p>Tissucol Duo S seringue prête 1 ml et 2 ml sont introduits dans la liste, dans un encadré réservé aux services du Bloc Opérateur.</p>
<p>Hémostatique local (fibrinogène + thrombine) :</p> <p>Tachosil éponge 9.5 x 4.8 cm</p>	<p>Demande d'introduction en complément de gamme pour le service du Bloc opératoire.</p>	-	<p>Tachosil éponge 9.5 x 4.8 cm est introduit dans la liste, dans un encadré réservé aux services du Bloc Opérateur.</p>
<p>Hydromorphe :</p> <p>Palladon cpr retard 4 mg et 8 mg et Hydromorphe amp 4 mg/1 ml</p>	<p>Demande d'introduction en complément de gamme, en particulier pour une utilisation en soins palliatifs.</p>	<p>Lors d'une rotation des opiacés, l'hydromorphe devient une molécule de choix (après la morphine). Elle se présente sous les formes galéniques per os rapides, retard et sous la forme injectable.</p>	<p>Palladon cpr retard 4 mg et 8 mg et Hydromorphe amp 4 mg/1 ml sont introduits dans la liste.</p>
<p>Vitamine D3 :</p> <p>Vitamine D3 sol. inj. amp 300'000 UI/1 ml</p>	<p>Demande d'introduction pour les patients de rhumatologie avec carence importante en vitamine D3.</p>	<p>La prise per os est une utilisation « off label use » de ce médicament. Elle accroît de ce fait considérablement la responsabilité du prescripteur (informer le patient, suivre particulièrement les effets indésirables, etc.).</p>	<p>Vitamine D3 sol. inj. amp 300'000 UI/1 ml est introduit dans la liste, dans un encadré réservé aux services de Rhumatologie.</p>

MB

Guidelines et informations pratiques :

Nouvelles recommandations de la ComMed concernant les lotions et crèmes hydratantes en gériatrie

Introduction




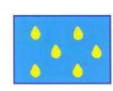
Les crèmes, lotions et pommades de base pour peaux sèches et sensibles (Excipial, Antidry, Linola, etc.) sont des médicaments sans principe actif spécifique. Leur efficacité « hydratante » provient principalement de leur concentration en lipides, alors que leur effet rafraichissant provient essentiellement de leur teneur en eau. A teneur en lipides égale, les différents produits du marché ont une efficacité « hydratante » similaire.

Les recommandations suivantes ont pour objectifs de garantir une bonne utilisation de ces produits, une systématique et une gradation dans le choix des crèmes et pommades utilisées.

Propriétés des formes dermiques

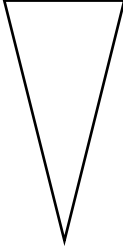
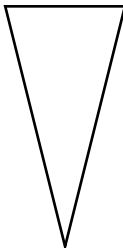
Les propriétés d'une forme dermique dépendent de la proportion de chaque élément de base (lipides et eau) et de l'organisation de ces deux éléments. Lorsque la forme dermique n'est composée que d'un seul élément, on est en présence d'une seule phase et lorsque la forme dermique est composée de deux éléments, on est en présence d'un système à deux phases, dont l'une est interne et l'autre externe.

Il faut noter qu'aucun principe actif n'a démontré une efficacité claire dans le cadre des crèmes et lotions hydratantes.

Formes dermiques grasses	Formes dermiques aqueuses
Les huiles, pommades ou onguents sont composés d'une seule phase lipidique.	Les solutions aqueuses et les gels sont composés d'une seule phase aqueuse.
	
Les lipolotions et les crèmes grasses sont composées de deux phases, la phase externe étant composée d'huile et la phase interne d'eau.	Les hydrolotions, les laits, les crèmes sont composés de deux phases, la phase externe étant composée d'eau et la phase interne d'huile.
	
Les formes dermiques lipidiques ont un aspect gras, pénètrent peu ou pas et ne sont pas lavables à l'eau.	Les formes dermiques aqueuses ont un aspect non gras, sont de texture agréable, pénètrent bien, adhèrent à une peau humide et sont lavables à l'eau.
Leur fonction principale est d'hydrater (par diminution de la déshydratation de la peau) et de nourrir la peau.	Leur fonction principale est d'hydrater et rafraîchir la peau.
Elles sont idéales pour les peaux sèches à très sèches.	Elles conviennent pour des peaux normales, sèches ou prurigineuses.

Critères de choix de la forme dermique

Le choix d'une forme dermique pour traiter la peau se base sur deux critères : l'effet recherché et l'état cutané (plus la peau est sèche, plus la forme dermique choisie contiendra une grande proportion de lipides).

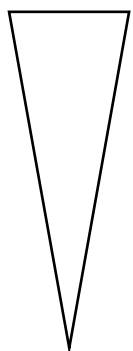
Effet recherché	But de l'application	Choix de la forme dermique
Isoler, Protéger	Reconstituer le film lipidique naturel et/ou créer une barrière supplémentaire.	Graisse, Huile, Onguent/pommade
Hydrater, Nourrir	Créer une occlusion pour maintenir l'hydratation et apporter des lipides. <u>Remarque :</u> Plus c'est gras, plus c'est occlusif, plus l'hydratation est maintenue. Les lipides nourrissent et l'eau dessèche (un gel ou une solution alcoolique dessèche la peau).	Effet hydratant :  Huile Onguent Crème grasse Crème Lipolotion Hydro lotion Gel
Soulager, Rafraîchir	Mettre la peau en contact avec un liquide, qui, en s'évaporant au contact de la peau, provoque un rafraîchissement. <u>Remarque :</u> Plus il y a d'eau, plus c'est rafraîchissant.	Effet rafraîchissant :  Gel Hydro lotion Lipolotion Crème Crème grasse Onguent Huile

Produits à disposition à la pharmacie :

Comme indiqué en page 3, l'Excipial Hydro lotion est remplacée par l'Antidry lotion, qui ne comprend pas d'urée.

Les produits disponibles à la pharmacie sont classés ci-dessous selon leur effet hydratant :

Effet hydratant :



Produit :

Huile d'amande douce
Excipial onguent à l'huile d'amande
Excipial crème grasse
Excipial crème
Excipial U Lipolotion
Antidry lotion à l'huile d'amande

Proportion de lipide :

100% de lipides
96% de lipides
54% de lipides
36% de lipides
36% de lipides
20% de lipides

Recommandations de la Commission des médicaments :

- Il est recommandé d'utiliser en première intention l'Antidry lotion, en raison de son efficacité dans la majorité des situations, de sa très bonne tolérance et de son coût.
- Si l'effet hydratant de l'Antidry lotion est insuffisant, il est proposé d'utiliser une lotion ou une crème plus grasse. Dans ces situations, un avis médical peut être nécessaire (en particulier si cela permet d'augmenter le degré de soins). Dans ce cadre, il est recommandé de suivre la gradation suivante : Excipial lipolotion → Excipial crème → Excipial crème grasse → Excipial onguent à l'huile d'amande / Huile d'amandes douces.

Remarques :

- La seule préparation à base d'urée disponible dans la liste des médicaments est l'Excipial Lipolotion (les crèmes Excipial ne contiennent pas d'urée).
- Dans les cas de prurit, l'Antidry lotion ou la crème Excipial conservées au frigo présentent une efficacité antiprurigineuse notable.
Récemment une nouvelle lotion à base de menthol a été commercialisée (Excipial Pruri). L'efficacité de ce produit provient du menthol, qui provoque un rafraîchissement en s'évaporant au contact de la peau. Ce produit sera évalué prochainement par la Commission des médicaments. A noter qu'il est enregistré comme cosmétique et de ce fait pas compris dans le forfait hospitalier/EMS et qu'en principe le patient devrait se le payer lui-même.

En résumé :

Etat cutané	Choix de la forme dermique
Peau sèche	En première intention <u>Antidry lotion</u> ; si insuffisamment efficace, Excipial lipolotion, crème ou crème grasse.
Peau très sèche	Si l'Antidry lotion est insuffisante, utiliser Excipial lipolotion, crème ou crème grasse, voire de l'huile d'amandes douces ou l'Excipial onguent à l'huile d'amande.
Peau sèche et prurigineuse	Antidry lotion ou Excipial crème conservées au frigo pour bénéficier de l'effet rafraichissant.

MB

Le point sur :

Le point sur les opiacés dans les douleurs neurogènes

Introduction :

Les douleurs neurogènes (neuropathies diabétiques, douleurs post-zostériennes, douleurs neuropathiques centrales, névralgies) sont souvent difficiles à traiter. Cependant, il existe de nombreux traitements répertoriés dans la littérature pour cette indication : application locale de lidocaïne ou capsaïcine, prise orale d'antiépileptiques, d'antidépresseurs, de certaines benzodiazépines ou de morphiniques^[1-4].

Les opiacés sont de plus en plus utilisés pour traiter ce type de douleurs en raison d'une persistance des douleurs malgré l'utilisation des molécules les mieux documentées (antiépileptiques et antidépresseurs) et en raison d'études récentes indiquant un intérêt de cette classe thérapeutique.

Place des opiacés dans les douleurs neurogènes :

La Commission des médicaments a considéré opportun d'évaluer la place des opiacés dans le traitement des douleurs neurogènes au travers de deux questions :

- Quelles sont les évidences corroborant l'utilisation des opiacés dans les douleurs neurogènes ?
- Y a-t-il une différence d'efficacité entre les opiacés ?

Les données de la littérature disponibles évaluant l'efficacité des opiacés dans les douleurs neurogènes sont peu nombreuses. Il s'agit d'études souvent de petite taille et de courte durée, et il n'y a pratiquement aucune étude comparative avec les traitements de référence que sont les antidépresseurs et les antiépileptiques.

Efficacité des opiacés en général (morphine, fentanyl, oxycodone, méthadone, tramadol, etc.)

Une revue de la littérature sur les opiacés dans les douleurs neuropathiques a été effectuée par les collaborateurs de la Cochrane Library en 2008^[5]. Elle a conclu à une efficacité clinique des opiacés, faible, mais significative (diminution en moyenne de 13 points sur une échelle analogique de 100 points par rapport au placebo), après une certaine période (>1 semaine). La valeur initiale de la douleur était, dans ces études, de 47-69 points. Dans les études prises en considération, tous les opiacés présentaient des effets indésirables communs à cette classe thérapeutique (nausées, constipation, somnolence, vertiges). Une tolérance à ces effets indésirables, plus gênants que graves, s'installe souvent en quelques semaines (hormis la constipation). Les auteurs de la méta-analyse ne considéraient pas un opiacé plus efficace que l'autre.

Efficacité des opiacés combinée à la gabapentine :

Deux études^[6,7] ont montré une addition des effets entre opiacés et gabapentine. La douleur était soulagée plus efficacement avec l'association que lorsque chaque médicament était pris séparément. Sur une échelle évaluant la douleur de 0 à 10 points, la douleur diminuait de l'ordre de 1 point supplémentaire lorsqu'un opiacé (morphine ou oxycodone) était associé à la gabapentine (effet faible, mais significatif).

Différence d'efficacité entre les opiacés :

Il n'existe pas d'études solides comparant les différents opiacés entre eux, mais par comparaison indirecte, on peut considérer qu'ils présentent tous une efficacité comparable.

Méthadone : cette molécule semble être dotée d'une activité pharmacologique particulière agissant comme antagoniste des récepteurs à la N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Cependant, un effet clinique clair des médicaments agissant spécifiquement sur ce type de récepteur (dextrometorphane) n'a pas été démontré dans les études. Plusieurs petites études^[8-11], la plupart observationnelles, ont montré une diminution de la douleur neurogène sous méthadone, mais il faut noter que cette molécule est difficilement maniable (effet cumulatif) et d'utilisation délicate, en particulier chez le patient âgé. Elle devrait être réservée au traitement de douleurs réfractaires.

Oxycodone (Oxycontin) : Les études disponibles ne permettent pas d'affirmer que l'oxycodone soit supérieure à la morphine et aux autres opiacés dans ce type de douleur. A noter que le nombre de patients inclus dans les études évaluant l'oxycodone était légèrement supérieur à celui des études évaluant les autres opiacés.

Intégration des opiacés dans les schémas thérapeutiques de traitement des douleurs neurogènes :

Suite à une recherche de littérature ont été retenus :

- Huit articles parus dans des revues de synthèses cliniques indépendantes (*Pain*^[12], *La Revue Prescrire*^[13], *Australian Prescriber*^[14], *BMJ*^[15], *EBM*^[16], *Therapeutic Initiative*^[17] et *Drug and Therapeutic Bulletin*^[18]) et dans les guidelines de la Fondation Européenne des Sociétés Neurologiques (EFNS)^[19]
- Trois méta-analyses (Finnerup, 2005^[20], Hemenstall, 2005^[21] et Wong, 2007^[22]). La première incluait les principales études contrôlées contre placebo effectuées dans le domaine des neuropathies (douleurs polyneuropathiques périphériques et centrales, douleurs postzostériennes, douleurs dues à une névralgie du trijumeau), la deuxième les études évaluant le traitement des douleurs neuropathiques postzostériennes et la troisième, les études concernant les neuropathies diabétiques. Les résultats de ces méta-analyses différaient peu des conclusions du bulletin d'information PIJ-medic.info n°^[23-25] de 2000.

D'une façon générale, tous ces travaux conduisaient aux mêmes conclusions :

- Les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, y-compris les douleurs postzostériennes sont le plus souvent traitées par une combinaison de substances.
- Les opiacés représentent un traitement de deuxième, voire troisième intention (Tableaux 1 et 2) après les antidépresseurs et les antiépileptiques.
- Dans la névralgie du trijumeau, seule la carbamazépine a montré une efficacité clinique claire (Tableau 3).

Tableau 1 : Traitement des douleurs polyneuropathiques périphériques et centrales

Gradation de traitement	Types de médicament	Remarques
1 ^{ère} intention	<p>Antidépresseurs tricycliques (TCA) (Amitriptyline (Saroten), clomipramine (Anafranil), imipramine (Tofranil)).</p> <p>et/ou</p> <p>Gabapentine/prégabaline (Gabapentine/Lyrica*)</p>	En cas d'effets indésirables importants des TCA, un SNRI peut remplacer ces derniers (venlafaxine (Efexor) ou duloxétine (Cymbalta*)).
2 ^{ème} intention	<p>Opiacés (Morphine (=MST Continus, Sevredol, solution buvable 1%)).</p>	<p>En cas de douleurs nociceptives associées ou en attente des effets des autres médicaments, les opiacés peuvent être utilisés en première intention.</p> <p>Les opiacés ont montré une efficacité moindre dans les neuropathies centrales, que dans les neuropathies périphériques.</p>
3 ^{ème} intention	<p>Autres antiépileptiques Lamotrigine, carbamazépine (Timonil), oxcarbazépine, valproate (Depakine)</p>	
Efficacité non démontrée	<p>Capsaïcine et clonidine en application locale, clonazepam, miansérine, SSRI, lévodopa, antagonistes NMDA (dextrométhorphanne et mémantine)</p>	

* : attention, il s'agit de médicaments hors-liste de l'hôpital/institution, beaucoup plus chers que les médicaments de la liste.

Tableau 2 : Traitements des douleurs postzostériennes

Gradation de traitement	Types de médicament	Remarques
1 ^{ère} intention	Antidépresseurs tricycliques (TCA) et/ou Gabapentine/prégabaline et/ou Lidocaïne en application locale	En cas d'effets indésirables importants des TCA, un SNRI peut remplacer ces derniers (venlafaxine (Efexor) ou duloxétine (Cymbalta*)). Lidocaïne en application topique si la douleur est bien localisée
2 ^{ème} intention	Opiacés	En cas de douleurs nociceptives associées ou en attente des effets des autres médicaments, les opiacés peuvent être utilisés en première intention.
3 ^{ème} intention	Valproate (Depakine) et/ou Capsaïcine en application locale	Capsaïcine en application topique si la douleur est bien localisée
Efficacité non démontrée	Lorazepam, antagonistes NMDA (dextrométhorphan et mémantine).	

* : attention, il s'agit de médicaments hors-liste de l'hôpital/institution, beaucoup plus chers que les médicaments de la liste.

Tableau 3 : Traitement des douleurs dues à une névralgie du trijumeau

Gradation de traitement	Types de médicament
1 ^{ère} intention	Carbamazépine (Timonil)
2 ^{ème} intention	Oxcarbazépine
3 ^{ème} intention	Gabapentine, lamotrigine, baclofène, phénytoïne, capsaïcine en application locale
Efficacité non démontrée	Opiacés

Discussion et conclusion :

Les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, sont considérés comme traitement de première intention et soulagent au moins partiellement la plupart des douleurs neuropathiques. Les antiépileptiques (gabapentine/prégabaline) peuvent y être associés dès le début du traitement, leur efficacité étant bien documentée. La lidocaïne en application locale peut être tentée dans les cas où la douleur est bien localisable par le patient. Dans les névralgies du trijumeau, seule la carbamazépine a montré une certaine efficacité.

Les opiacés présentent un certain intérêt pour le traitement de douleurs neuropathiques diabétiques, centrales et post-zostériennes, mais pas dans les névralgies du trijumeaux.

Dans des études contre placebo, les opiacés (morphine, méthadone, oxycodone, etc.) montrent une efficacité similaire et il n'existe pas d'études comparatives pour se prononcer sur la supériorité d'un opiacé par rapport à l'autre.

La Commission des médicaments considère que les opiacés constituent un deuxième choix thérapeutique dans le traitement des douleurs neuropathiques (diabétiques, centrales et post-zostériennes), après le traitement avec antidépresseurs et antiépileptiques.

La Commission des médicaments recommande d'utiliser la morphine en première intention. Cette dernière, de part ses multiples formes galéniques à disposition, permet une utilisation plus aisée que les autres opiacés à un meilleur coût. De plus le recul clinique dont elle bénéficie reste un avantage non négligeable en termes de sécurité d'emploi.

Références :

- [1] Furger P, SURF Guide médical thérapeutique, 2^{ème} éd., Médecine et Hygiène, Genève 2003, p.444-6.
- [2] Wider C. et Bogousslavsky J., Acquisitions thérapeutiques 2003 : Neurologie, Med Hyg, 2004 ; 2464 : 42.
- [3] Clinical Evidence, 16th ed, BMJ Publishing Group, London, dec 2006.
- [4] Comité de rédaction, Recommandations et Pratiques, 100 stratégies thérapeutiques références, Edition Vidal, 2005, p.1114
- [5] Eisenberg E et al. Opioids for neuropathic pain (Review), The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library, 2008, Issues 2
- [6] Gilron i, et al, Morphine, Gabapentine, or their combination for neuropathic pain, New England J Med, vol 352 :1324-1334, N°13, march 31, 2005
- [7] Hanna M et al, Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentine in painful diabetic neuropathy patients, European Journal of pain, 2008, doi:10.1016/j.ejpain.2007.12.010.
- [8] Morley Js et al, Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain, Palliat Med. 2003; 17(7):576-87
- [9] Gagno B et al, Methadone in the treatment of neuropathic pain, Pain Res manag. 2003 Fall;8(3):149-54
- [10] Altier N, et al, management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases, Clin J pain, 1005; 21(4):364-9
- [11] Moulin DE et al, Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain, Can J neurol Sci.2005 ;32(3) :340-3
- [12] Dworkin RH, et all, Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations, Pains 132 82007) 237-251
- [13] Comité de rédaction, Traitement des douleurs post-zostériennes et Traitement de la névralgie du trijumeau, Idées-Forces Prescrire, octobre 2007
- [14] Robert D. Helme, Drug treatment of neuropathic pain, Australian Prescriber, Vol 29, N°3, June 200 6
- [15] Bennetto L, et all, Trigemial neuralgia and its management, BMJ 2007; 334:201-5
- [16] Comité de rédaction, Review: TCAs, anticonvulsants, opioids, and capsaïcine cream are effective for diabetic neuropathy, EBM, February 2008 Vol 13 N°1, 21
- [17] Comité de rédaction, Treatment of pain in the Older Patient, Therapeutic initiative, Therapeutic Letter, issue 33, December 1999, January/February 2000,
- [18] Comité de rédaction, Drug treatment of neuropathic pain, Drug and therapeutic Bulletin, 2000; 38; 89-93
- [19] N. Attal et al, EFNS (European foundation of neurological societies) guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, European Journal of neurology 2006, 13:1153-1169.
- [20] Finnerup N.B. et al, Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal, Pain 118 (2005), 289-305.
- [21] Hempenstall K, et al, Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review, PLoS med. 2005 July; 2(7):e164
- [22] Wong et al, Effects of treatment for symptoms of painful neuropathy: systematic review. BMJ 2007 doi: 10.1136/bmj.39213.565972.AE.
- [23] Sindrup SH et Jensen TS, Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action, Pain, 1999; 83 : 389-400.
- [24] Sindrup SH et Jensen TS, Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy, Neurology, 2000; 55 : 915-20.
- [25] Collins SL et al., Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review, J Pain Symptom Manage, 2000; 20: 449-58.

MB

Le point sur :

Le point sur les médicaments contre la toux (expectorants, mucolytiques, mucorégulateurs et antitussifs)

Introduction :

La toux est un symptôme fréquent dont les causes sont multiples. Si elle est le plus souvent la conséquence d'infections des voies respiratoires, d'un écoulement rhino-pharyngé, d'un asthme, d'une BPCO, voire d'un reflux gastro-œsophagien, elle peut être aussi un effet indésirable médicamenteux (par ex. IECA). Le traitement de première intention devrait être celui de la cause. L'intérêt d'utiliser un antitussif devrait être bien pesé, car la toux, mécanisme de défense normal des voies respiratoire, ne doit pas être supprimée sans discernement.

Médicaments à disposition :

Le traitement médicamenteux symptomatique de la toux a pour but soit de faciliter l'expulsion du mucus présent dans les bronches (traitement expectorant/mucolytique de la toux dite « grasse »), soit d'inhiber le réflexe de la toux au niveau du système nerveux central (traitement antitussif de la toux dite « sèche »). Deux classes de médicaments sont donc à disposition, les expectorants/mucolytiques/mucorégulateurs et les antitussifs

Expectorants, mucolytiques et mucorégulateurs

• Guaïfénésine, acétylcystéine et carbocistéine :

Effet supposé : En prise per os, l'effet de ces principes actifs serait une fluidification du mucus. Ils sont largement utilisés en cas de toux due à une infection des voies respiratoires. L'acétylcystéine est également proposée comme traitement adjuvant de la BPCO et de la mucoviscidose.

Effets indésirables : Des bronchospasmes et réactions allergiques très rares, mais parfois graves ont été rapportés avec ces médicaments (notamment urticaire, œdème facial et choc anaphylactique sous acétylcystéine et carbocistéine)^[1]. Des troubles gastro-intestinaux ont également été décrits^[2].

Interactions : -

Contre-indications majeures : -

Antitussifs

• Codéine et analogues (dextrométhorphan) :

Effet : La codéine et les alcaloïdes de l'opium, ainsi que le dextrométhorphan agissent au niveau du système nerveux. Ils inhibent le centre bulbaire de la toux. Le dextrométhorphan n'a pas ou peu de propriété narcotique ou analgésique contrairement à la codéine.

Effets indésirables : Effets indésirables habituels des opiacés (sommolence, constipation, nausées, dépendance), moins fréquents avec le dextrométhorphan qu'avec la codéine^[2].

Interactions : La codéine : potentialise les effets des médicaments dépresseurs du SNC (hypnotiques, sédatifs, etc.). De nombreux médicaments inhibiteurs des cytochromes P450 (certains antidépresseurs et neuroleptiques, etc.) inhibent le métabolisme du dextrométhorphan (risque de surdosage). Un risque de syndrome sérotoninergique peut survenir en particulier lors de prise concomitante d'IMAO ou ISRS (ou autre médicament sérotoninergique) et de dextrométhorphan^[3].

Contre-indications majeures : Insuffisance respiratoire sévère et asthme, maladies impliquant une stase des sécrétions bronchiques, dépendance aux opiacés (malgré l'absence théorique de dépendance, éviter l'abus lors de prise chronique de dextrométhorphan)^[2].

• Butamirate :

Le butamirate est une molécule non apparenté chimiquement ou pharmacologiquement aux alcaloïdes de l'opium. On suppose un effet central, mais le mécanisme d'action précis n'est pas connu^[2].

Dans le but de rendre l'évaluation de ce chapitre aussi claire que possible, celui-ci sera traité au travers des questions suivantes :

- Lors de toux due à une infection aiguë des voies respiratoires, l'efficacité des expectorants et mucolytiques a-t-elle été démontrée ?
- Lors de toux due à une infection aiguë des voies respiratoires, l'efficacité des antitussifs a-t-elle été démontrée ?
- Lors de toux chroniques quand faut-il inhiber le réflexe de la toux et quel antitussif choisir ?
- La codéine et l'acétylcystéine sont-elles efficaces en traitement adjuvant de la BPCO ?
- L'acétylcystéine est-elle efficace dans le traitement adjuvant de la mucoviscidose ?

Réponses aux questions par le biais des études cliniques disponibles et des prises de positions de revues de synthèse clinique indépendantes :

- **Lors de toux due à une infection aiguë des voies respiratoires, l'efficacité des expectorants et mucolytiques a-t-elle été démontrée ?**

Une revue de la base de données Cochrane ^[4] a évalué - entre autres médicaments en vente libre - les expectorants et les mucolytiques dans la toux aiguë due à une infection des voies respiratoires hautes chez les adultes et les enfants. Sur les critères de fréquence et sévérité de la toux, l'efficacité de ces médicaments en comparaison au placebo n'a été démontrée. A noter que la plupart des études étaient petites et obtenaient des résultats contradictoires ou cliniquement non significatifs et qu'une étude a montré que les mucolytiques/mucorégulateurs n'avaient pas d'effet sur la clearance muco-ciliaire ^[5]. Les récentes guidelines de l'American College of Chest Physicians (ACCP) ne recommandent pas les expectorants ^[6] et la plupart des auteurs des revues membres de l'ISDB (Réseau international des revues indépendantes de formation en thérapeutique) considèrent leur rapport bénéfice/risque peu favorable ^[1, 7-10].

L'effet des expectorants et des mucolytiques lors de toux dues à une infections aiguë des voies respiratoires n'a pas été démontré cliniquement.

Il n'est pas conseillé d'utiliser systématiquement les expectorants ou mucolytiques en cas d'infection aiguë des voies respiratoires. Bien que le rapport bénéfice/risque de ce type de médicament soit peu favorable (risque d'effets indésirables potentiels), la réputation de faible toxicité dont ils bénéficient en fait des produits parfois appréciés à titre compassionnel.

- **Lors de toux due à une infection aiguë des voies respiratoires, l'efficacité des antitussifs a-t-elle été démontrée ?**

Malgré une utilisation fréquente des antitussifs lors d'infections respiratoires aiguës, leur bénéfice clinique dans ce cadre est controversé. Il ressort notamment d'une méta-analyse ^[4] et d'une synthèse de grande envergure de l'ACCP ^[6] que l'efficacité des antitussifs (dont la codéine et le dextrométhorphan) est marginale dans le traitement des toux induites par ce type d'affection, que ce soit au niveau de la fréquence ou de la sévérité des quintes ^[7-9, 11, 12].

Un effet placebo non négligeable est relevé dans certaines études ^[13-15]. Une étude chez des enfants ^[14], a montré que le sirop sucré ou le miel ont un effet similaire au dextrométhorphan au niveau des quintes de toux et de la qualité du sommeil évaluée par les parents.

L'American Academy of Pediatrics, dans des recommandations publiées en 1997, décourage l'utilisation d'antitussifs centraux chez les enfants, en raison du rapport bénéfice/risque qu'elle considère comme peu favorable dans cette population ^[16, 17].

Aucune étude évaluant le butamirate contre placebo n'a été répertoriée (recherche auprès du fabricant et dans les bases de données Clinical Evidence, Cochrane, Medline, PubMed, etc.).

Le traitement pour soulager une toux due à une infection des voies respiratoires consiste avant tout à boire de grandes quantités de liquide et à augmenter l'humidité de l'air ambiant. L'irritation tussigène répond également bien aux mesures d'hygiène nasale. Il faut aussi rappeler que la suppression du réflexe de la toux peut être contre-indiquée dans les cas où l'expectoration du mucus est souhaité ^[18].

L'intérêt des antitussifs de type dextrométhorphan ou codéine lors de toux due à une infection des voies respiratoires est controversé.

Dans les épisodes aigus, l'irritation tussigène répond en principe davantage aux mesures d'hygiène nasale et d'humidification de l'air ambiant, qu'au traitement pharmacologique.

Les antitussifs ne devraient être essayés dans cette indication que lorsque la toux représente une gêne majeure et que les mesures non médicamenteuses n'ont pas donné de résultats.

• Lors de toux chroniques, quand inhiber le réflexe de la toux et quel antitussif choisir ?

Il est admis que l'usage d'inhibiteurs centraux du réflexe de la toux doit être réservé à de courtes périodes et en dernière intention, essentiellement dans les situations suivantes ^[19-22] :

- L'origine de la toux reste indéterminée après une évaluation complète.
- L'étiologie de la toux est déterminée, mais le traitement spécifique n'est pas encore efficace (par exemple IPP sur reflux gastro-œsophagien).
- L'étiologie de la toux est connue, mais elle ne répond pas à un traitement spécifique (par exemple tumeur).
- Traitement symptomatique d'une toux sèche post-infectieuse.

Codéine et dextrométhorphan sont utilisés depuis des dizaines d'années pour soulager les symptômes lors de toux chroniques, les premiers travaux évaluant ces molécules dans les toux chroniques ou provoquées expérimentalement datent des années 60. Les études comparant dextrométhorphan et codéine sont peu nombreuses et de mauvaise qualité ; on peut cependant retenir que les deux molécules semblent équipotentes ^[23-25]. A noter que la morphine et les autres opiacés forts présentent également une efficacité dans la toux chronique ^[26].

Aucune étude clinique prouvant l'efficacité du butamirate versus placebo n'a été recensée dans les bases de données consultées (recherche dans les bases de données Clinical Evidence, Cochrane, Medline, PubMed, etc.).

Lorsqu'un antitussif est jugé nécessaire, le dextrométhorphan devrait être le premier choix, en particulier chez les enfants, vu ses effets indésirables moins importants que ceux de la codéine (absence d'effet narcotique et dépressif du système respiratoire aux doses usuelles). La codéine présente en revanche moins d'interactions et peut être donnée à de plus hauts dosages. Le butamirate, vu son dossier d'évaluation pratiquement inexistant, n'a pas sa place en liste des médicaments hospitalière.

Lors de toux chronique, le dextrométhorphan devrait être utilisé en première intention chez les enfants. Chez les adultes, le choix entre codéine et dextrométhorphan devrait se baser sur le profil « interactions/effet indésirables » des deux molécules, ainsi que sur la dose nécessaire.

- **La codéine et l'acétylcystéine sont-elles efficaces en traitement adjuvant de la BPCO ?**

Dans une étude publiée en 2006, la codéine ne montrait pas une meilleure efficacité sur la fréquence de la toux chez des patients avec BPCO que le placebo ^[27]. Les dernières recommandations internationales pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la BPCO (GOLD, 2007) ^[28] mettent en évidence l'aspect protecteur de la toux dans la BPCO et ne recommandent pas l'utilisation d'antitussifs. Dans ce cadre, la balance bénéfique/risque des antitussifs devient défavorable (dépression respiratoire).

Une étude récente (BRONCUS) ^[29], multicentrique, effectuée sur 523 patients a évalué sur 3 ans l'effet de l'acétylcystéine (600mg) en plus du traitement de base de chaque patient atteint de BPCO. Elle n'a pas montré de différence au niveau de la fréquence des exacerbations et du taux du volume expiratoire forcé en 1 seconde (FEV₁). Cependant, un petit effet bénéfique de l'acétylcystéine a été remarqué dans le sous-groupe de patients n'inhalant pas de corticoïde en traitement de fond.

Auparavant, deux méta-analyses datant de 2000 avaient montré un léger effet bénéfique des mucolytiques sur le taux d'exacerbations chez les patients atteints de BPCO ^[30, 31], soit un épisode d'exacerbation en moins sur 5 tous les 15 à 18 mois, mais une absence d'effet sur la FEV₁ et sur la fréquence des hospitalisations ^[31]. A noter que la définition des exacerbations n'était pas homogène dans les différentes études.

Une étude sur 700 patients chinois parue dernièrement dans le Lancet ^[32] indique des résultats encore plus limités : la carbocistéine diminuait le nombre d'exacerbations par année et par patient de 0.34 (soit diminution d'une exacerbation tous les 3 ans). La méthodologie de cette étude était cependant moins rigoureuse que celle de BRONCUS.

Du fait de ces résultats contrastés, le consensus international GOLD ^[28] et les auteurs de revues de synthèse clinique indépendantes (membres de la ISDB et autres) ^[33-35] jugent que l'effet des mucolytiques est marginal et que, dans l'état actuel des connaissances, leur large utilisation n'est pas justifiée, ni recommandée. Les patients susceptibles de percevoir un petit bénéfice d'un traitement mucolytique sont ceux présentant une BPCO sévère et des exacerbations fréquentes, en sachant que la prise de corticoïdes par inhalation concomitante annihile peut-être l'effet bénéfique. Le bénéfice attendu serait une diminution d'une exacerbation modérée tous les 1 à 2 ans, sans effet sur le taux d'hospitalisation et le FEV₁. Chez ces patients, un test sur 1 à 2 ans peut être essayé en sachant qu'il sera très difficile de mesurer l'efficacité du traitement.

La codéine présente un rapport bénéfique/risque défavorable dans la BPCO. L'acétylcystéine possède un effet marginal et n'est de ce fait en pas recommandée à large échelle.

- **L'acétylcystéine est-elle efficace dans le traitement adjuvant de la mucoviscidose ?**

Une revue systématique des études évaluant le bénéfice de l'acétylcystéine dans le traitement de la mucoviscidose a été effectuée par la Cochrane Library ^[36]. L'acétylcystéine administrée soit en aérosol soit per os ne montrait pas d'effet clinique statistiquement significatif sur les fonctions pulmonaires. Par contre, des effets indésirables parfois graves ont été rapportés dans ces études (douleurs abdominales, crise de toux, œdème de Quincke).

L'acétylcystéine n'a pas démontré d'efficacité dans la mucoviscidose, ni en prise per os, ni en aérosol.
--

Discussion et décision de la Commission des médicaments :

Bien que les expectorants, les mucolytiques (ou mucorégulateurs) et les antitussifs soient des médicaments anciens et largement utilisés pour soigner la toux due à un état grippal ou accompagnant certaines maladies chroniques, comme la BPCO et la mucoviscidose, les preuves de leur efficacité sont minces

Parmi les molécules disponibles, l'acétylcystéine, comme mucolytique, ainsi que le dextrométhorphan et la codéine, comme antitussifs, sont les molécules les mieux évaluées.

Dans les **toux dues aux infections respiratoires aiguës**, l'efficacité des expectorants, mucolytiques ou mucorégulateurs et des antitussifs n'est pas démontrée. Le traitement de la toux passe avant tout par une humidification de l'air, une hydratation suffisante et une bonne hygiène nasale.

Dans les **toux chroniques**, les antitussifs devraient être prescrits en dernière intention et pour une période limitée. Comme indiqué ci-dessus, le choix entre la codéine et le dextrométhorphan dépend du profil efficacité/risque de chaque molécule. Vu le dossier clinique quasi inexistant du butamirate, celui-ci est supprimé de la liste des médicaments.

L'utilisation à large échelle d'acétylcystéine chez les patients atteints de **BPCO** ou de **mucoviscidose**, n'est, à l'heure actuelle pas recommandée.

Malgré une efficacité controversée de l'acétylcystéine, la Commission des médicaments prend la décision de la conserver dans la liste des médicaments, en raison d'un possible effet bénéfique modeste chez certains patients souffrant d'une BPCO (stade avancé avec exacerbations fréquentes et pas de prise de corticoïdes). En revanche le sirop de carbocistéine et les gouttes de guaïfénésine sont retirés de la liste en raison de leur dossier clinique faible et de leur coût.

Conclusion :

L'acétylcystéine est le mucolytique retenu en liste des médicaments. Les preuves réelles de son efficacité sont faibles, mais face au peu de moyens pharmacologiques et aux difficultés d'apporter un soulagement aux patients, on peut parfois souhaiter recourir à cette substance, d'autant qu'elle est généralement bien tolérée.

Le dextrométhorphan (Bexine) et la codéine (Codéine et Makatussin), sous diverses formes galéniques, sont disponibles dans la liste pour traiter avant tout les toux improductives réfractaires.

Ce document a été validé par le Dr Bernard Thiévent, pneumologue à l'Hôpital du Jura

Références :

- [1] Comité de rédaction, Vingtièmes journées françaises de pharmacovigilance : les faits marquants, La Revue Prescrire, Juillet-Août 1999, Tome 19, N°197, p.519
- [2] Compendium Suisse des Médicaments, Documed, 2008
- [3] Base de données Pharmavista, Documed
- [4] K Schroeder, Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings, Cochrane Database Systematic Review, 2004; (4): CD001831
- [5] E Houtmeyers, Effects of drugs on mucus clearance, Eur Respir J. 1999; 14(2):452-67
- [6] ACCP Evidence-Based Clinical Practice guidelines 2006, Diagnosis and Management of Cough, Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy, Chest, January 1, 2006, Downloaded from www.chestjournal.org
- [7] Base de données Uptodate, The common cold in adults, www.utdol.com, consultée le 02.06.2007
- [8] Base de données Uptodate, The common cold in children, www.utdol.com, consultée le 02.06.2007
- [9] Cranswick N, et al, Over the counter medication in children, friend or foe? Australian Prescriber, Vol 24, N°6, 2001, 149-51
- [10] Comité de rédaction, A quoi peuvent bien servir les fluidifiants bronchiques ?, La Revue Prescrire, Décembre 1986, Tome 6, N°60, p.18-19.
- [11] Clinical Evidence 15, June 2006, Bronchitis (acute), BMJ Publishing Group Ltd 2006, p.2002-2005
- [12] Eccles R, et al, Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection, J Clin Pharm Ther 1992 Jun;17:175-80
- [13] Lee P.C.L. et al, Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 52, Number 9, 1 September 2000, pp 1137-1142.
- [14] Paul IM et al, Effect of Honey, dextrométhorphan and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents, Arch Pediatr Adolesc med 2007;161(12):1140-1146

- [15] Paul IM, Effect of dextromethorphan, diphenhydramine and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004; 114(1):85-90
- [16] Bhatt-mehta V et coll. Over the counter cough and cold medicines: should parents be using them for their children? *Ann Pharmacother* 2004; 38:1964-66
- [17] Sharfstein JM, Over the counter but no longer under the radar-paediatric cough and cold medications, *The New England Journal of Medicine* 357, 23, December 6, 2007
- [18] Comité de rédaction, Toux, *Pharmactuel* Vol 21 n°2005/3 p.5
- [19] J.-P.Janssen, Physiologie de la toux, *La Revue Médicale Suisse* n°-498 article 24140, consulté sur le site internet <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3sid=24140>, le 13.10.06
- [20] J.-P. Zellweger, Investigation et traitement d'une toux chronique, *Rev Med Suisse* ; mai 2006, 2 : S39.
- [21] Braman SS, Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* 2006; 129 (1suppl):104s-115s)
- [22] Chang AB, Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics, ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 2006; 129:260S-283S
- [23] Base de données Micromedex, (<http://healthcare.micromedex.com>), antitussives agents-comparative efficacy ; drugdex drug evaluations, consultée en octobre 2006.
- [24] Base de données Uptodate, Treatment of subacute and chronic cough in adults, www.utdol.com, consultée le 02.05.2007
- [25] Pavord Ian D, et al., Management of Chronic Cough, *The Lancet*, Vol 371, April 19, 2008
- [26] Morice AH, et al, Opiate therapy in Chronic Cough, *Am J respire Crit care Med.* 2007; 175:312-315
- [27] Smith J, Effect of codeine on objective measurement of cough in COPD, *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (4): 831-5
- [28] GOLD, Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease, Update 2007, executive Summary, <http://www.goldcopd.com>.
- [29] Decramer M Effects of N-acetylcystein on outcomes in COPD (BRONCUS), *Lancet* 2005 Apr 30; 365:1552-60.
- [30] Grandjean EM et al., Efficacy of oral long-term acétylcystein in COPD: a Meta-analyse of published double-blind, placebo-controlled clinical trials" *Clin Ther* 2000; 22(2):209-220
- [31] Poole PJ et Black PN, Mucolytics agents for chronic bronchitis or COPD, *Cochrane Review*, The Cochrane Library, John Wiley et Sons, Chichester 2003; issue 4:29 pages.
- [32] Zheng JP et al, Effect of carbocisteine on acute exacerbation of COPD (PEACE study), *The Lancet*, Vol 371, June 14, 2008, p.2013-8
- [33] Jadwiga Wedzicha, COPD exacerbations: defining their cause and prevention, *The Lancet*, Vol 370, September 1, 2007, p.792
- [34] Comité de Rédaction, Management of COPD, *Australian prescriber*, Vol 24 N°6 2001, p.152-155
- [35] Comité de Rédaction, BPCO, Stratégies, *La Revue Prescrire*, Tome 24, N°247, p.118-128
- [36] Duijvestijn et al, Systematic review of N-acetylcystéine in cystic fibrosis, *Acta Paediatrica*, 1999; 88(1):38-41

MB

Informations concernant le projet « Sécurité du traitement médicamenteux en milieu institutionnel »

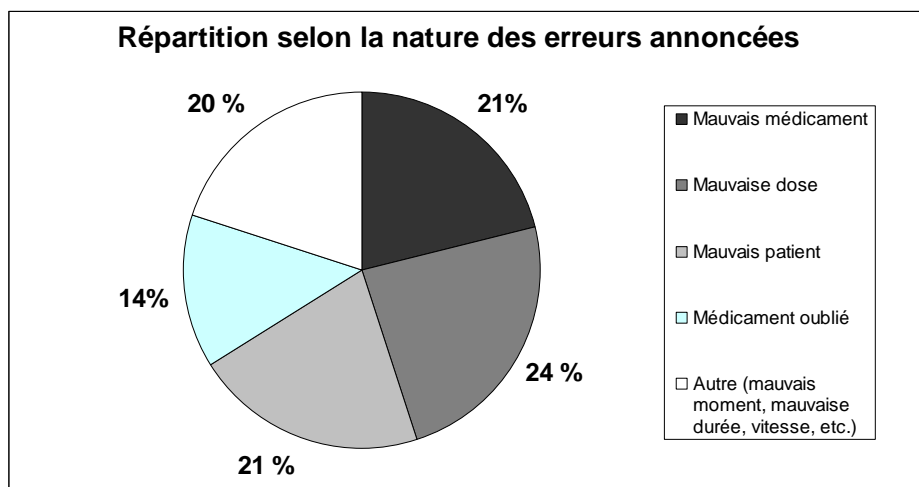
Incidents médicamenteux

- **Incidents annoncés de mai 2006 à mi-février 2009**

251 annonces d'incidents sont parvenues à la PIJ à mi-février 2009. En les classant selon les étapes du circuit du médicament à l'origine de l'erreur ou du risque d'erreur, on constate la répartition suivante :

Etapes	Pourcentage des annonces
Prescription	14 %
Retranscription	9 %
Livraison et préparation	33 %
Administration	44 %

Si l'on considère l'ensemble des incidents annoncés, la majorité avait pour sujet soit un mauvais médicament (21%), une mauvaise dose (24%), un mauvais patient (21%) ou un médicament oublié (14%).



- **Analyse des incidents par le groupe de travail « Risque Médicamenteux »**

Durant les années 2007 et 2008, le groupe de travail a analysé les quatre étapes du circuit du médicament et plusieurs mesures correctives ont été mises en place. L'automne dernier, le groupe de travail a commencé un nouveau cycle d'analyses des incidents récoltés. Actuellement, l'étape d'administration est en cours d'analyse.

MB

Rédaction et mise en page : C. Bornand, M. Brulhart et J. Wermeille.