



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
Mme Carole Bornand
Dr Hervé Duplain
Dr Grégoire Gremaud
Dr Laslo Pataki

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

LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

POLITIQUE DU MÉDICAMENT

- Informations de la Commission des médicaments
 - Fondaparinux (Arixtra)
 - Oxycodone (Oxycontin et Oxynorm)
 - Suppléments nutritifs oraux (Ensure)

INFORMATIONS CLINIQUES

- Pharmacovigilance
 - Médicaments anticoagulants disponibles en vente libre, anesthésie et opération
- Le point sur
 - Les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion)

INFORMATIONS PRATIQUES

- Fichier d'administration des médicaments injectables (FAMI)

RISQUE MÉDICAMENTEUX

- Annonces d'incidents

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions.
Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : mai-septembre 2009

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Axotide spray 125 mcg/dose	-	Médicament très peu utilisé. Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Biatain pansement 10x10 cm	Askina Foam pansement 5x7 cm et 10x10 cm	Changement pour un produit dont la le rapport qualité/prix est meilleur.
Clopixol Acutard amp 100 mg/2 ml	Clopixol Acutard amp 50 mg/1 ml	Retiré du marché par le fabricant. Attention : changement de dosage.
Co-Enatec cpr 20/12.5 mg	Ramipril HCT cpr 2.5/12.5 mg ou 5/25 mg	L'IEC retenu pour la liste des médicaments est le ramipril (c.f. Le point sur les IEC p. 9).
Dormicum sol 2 mg/ml 100 ml	-	Disponible sans ordonnance interne pour les services des Urgences et de Pédiatrie. Pour les patients qui ont de la difficulté à avaler, il est possible d'écraser les comprimés (beaucoup plus économique).
Enatec cpr 5, 10 et 20 mg	-	L'IEC retenu pour la liste des médicaments est le ramipril (c.f. Le point sur les IEC p. 9). Enatec 10 mg/j ≈ Ramipril 2.5 mg/j.
Euceta gel 100 g	Topaceta gel 50 g	Retiré du marché par le fabricant. Produit équivalent contenant en plus de la camomille et de l'arnica.
Fosamax cpr hebdomadaires 70 mg	Alendronate cpr hebdomadaires 70 mg	Changement pour un générique. Economie : env. 18'000.- CHF/an.
Lopirin cpr 12.5 mg	Captopril cpr 12.5 mg	Retiré du marché par le fabricant. Générique.
Tazobac amp 4.5 g	Piperazillin/Tazobactam amp 4 g/500 mg	Changement pour un générique. Economie : env. 50'000.- CHF/an.
Tielle pansement 7x9 cm, 11x11 cm et 15x20 cm	Suprasorb P pansement adhésif 7.5x7.5 cm, 10x10 cm et 15x20 cm	Changement pour un produit dont la le rapport qualité/prix est meilleur.
Triatec cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	Ramipril cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	Changement pour un générique. Economie : env. 5000.-/an.
Voltarène cpr 25, 50 (standard et rapide) et 100 mg (retard)	Diclofenac cpr 25, 50 et 100 mg (retard)	Changement pour un générique. Economie : env. 3000.-/an.
Voltarène gouttes orales 15 mg/ml 20 ml	-	Médicament très peu utilisé. Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Zestril cpr 5 et 20 mg	-	L'IEC retenu pour la liste des médicaments est le ramipril (c.f. Le point sur les IEC p. 9). Zestril 10 mg ≈ Ramipril 2.5 mg.

Médicaments introduits

- **Arixtra seringue prête 2.5 mg (fondaparinux) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Médecine et des Soins Intensifs : anticoagulant pour le traitement des AI/NSTEMI (c.f. information p. 5).
- **Mepilex Border pansement adhésif 7.5x7.5 cm, 10x10 cm et 15x20 cm :**
Pansement mousses/hydrocellulaires, introduit pour compléter la gamme Askina Foam et Suprasorb P, si la peau périphérique est fragile et qu'un bandage n'est pas possible.
- **Ramipril HCT cpr 2.5/12.5 mg (Mite) et 5/25 mg (ramipril/hydrochlorothiazide) :**
Association IEC/diurétique pour compléter la gamme thérapeutique (c.f. Le point sur les IEC p. 9).

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : septembre 2008-avril 2009

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
A mikin amp 100 mg/2 ml		Remplacer par Amikin amp 250 mg/2 ml et 500 mg/2 ml.
A xotide spray 50 mcg/dose		Ordonnance interne si besoin.
B econasol microdoseur 50 mcg/dose	Nasonex spray nasal 50 mcg/dose	
C hinin Di-HCl amp 600 mg/2 ml	Chinin 2HCl amp 200 mg/2 ml	Médicament d'urgence. Attention : changement de dosage !
C ombacid N gel 500 ml	Alucol gel fruits 130 ml	
	C ymbalta cpr 30 et 60 mg	Disponible sans ordonnance interne pour la Psychiatrie.
D apotum D amp 50 mg/0.5 ml		Remplacer par un autre neuroleptique injectable disponible dans la liste.
D icynone cpr 250 mg	Dicynone cpr 500 mg	
	E mend Combi caps 80 et 125 mg	Disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie.
E ndosmed ser 20 ml	Endosgel ser 20 ml	Changement de nom, produit identique.
E xcipial U Hydro lotion 200 ml	Antidry lotion à l'huile d'amande 200 ml	
	F erinject amp 100 mg/2 ml et 500 mg/10 ml	
F ormaline Tamponnée sol 4% 1000 ml		Non remplacé car produit non médicamenteux.
G lucose amp 50% 25 g/50 ml		Remplacer par Glucose amp 10%, 20% ou 40% 10 ml.
G yno-Canestène cpr vag 100 mg	Fungotox cpr vag 100 mg	
	I lomedin amp 20 mcg	Médicament d'urgence. Ordonnance interne nécessaire (possible à posteriori).
I mpact Glutamine poche 500 ml		Ordonnance interne si besoin.
I nderal amp 1 mg/1 ml		Disponible dans la liste : Beloc amp 5 mg/5 ml.
I soket Retard cpr 20, 40 et 120 mg	Sorbidilat SR caps 20, 40 et 100 mg	Isoket Retard 120 mg \cong Sorbidilat SR 100 mg.
L oftyl cpr retard 600 mg		Non remplacé car profil d'efficacité/risque controversé et pas d'alternative directe.
L opirin cpr 25 mg		Remplacer par Captopril cpr 12.5 mg ou éventuellement Ramipril cpr 1.25 mg.
M etronidazole cpr 500 mg	Flagyl cpr 500 mg	
M osegor cpr 0.5 mg		Non remplacé car aucun équivalent disponible en Suisse.
	M ovicol Junior sachet	

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : septembre 2008-avril 2009 (suite)

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
	Palacos 20 et 40 g	Disponible sans ordonnance interne pour le Bloc Opérateur.
	Palladon cpr retard 4 et 8 mg	
Pâte de zinc 25% 60 g		Remplacer par Oxyplastine pâte ou Pantothène crème selon l'indication.
PED sol 500 ml		Remplacer par Laxoberon + Duphalac ou Laxoberon + Movicol.
Perenterol caps 250 mg		Disponibles dans la liste : Si risques de déshydratation : Loperamide caps 2 mg. Pour améliorer la consistance des selles : Colosan Mite.
Physostigmine amp 3 mg	Anticholin amp 2 mg/5 ml	Antidote et médicament d'urgence. Ordonnance interne nécessaire car produit étranger (possible à posteriori).
Prostigmine amp 0.5 mg/1 ml	Prostigmine amp 0.5 mg/1 ml	Antidote. Ordonnance interne nécessaire car produit étranger (possible à posteriori).
	Purisole sol. 10 litres	
Resyl gouttes 20 ml		Remplacer par Acétylcystéine granulés 200 mg.
Rhinathiol sirop adulte et enfant 300 et 125 ml		Remplacer par Acétylcystéine granulés 200 mg.
Selipran cpr 20 et 40 mg	Pravastatine cpr 20 et 40 mg	
Semap cpr 20 mg		Remplacer par un autre neuroleptique disponible dans la liste.
Sinecod gouttes et sirop 20 et 200 ml		Remplacer par Bexine cpr et sirop, Makatussin gouttes ou Codéine cpr.
Streptase amp 1.5 Mio UI		Ne fait plus partie des guidelines.
	Subutex cpr 0.4, 2 et 8 mg	Disponible sans ordonnance interne pour la Psychiatrie.
	TachoSil éponge 4.8x9.5 cm	Disponible sans ordonnance interne pour le Bloc Opérateur. Egalement disponible : 4.8x4.8 cm.
	Thiosulfate de sodium amp 25% 20 ml	Disponible sans ordonnance interne pour les Soins Intensifs.
	Tissucol Duo S seringue prête 1 et 2 ml	Disponible sans ordonnance interne pour le Bloc Opérateur. Egalement disponible : 0.5 ml.
Torasis cpr 5, 10, 20 et 200 mg	Torasemide cpr 5, 10, 20 et 200 mg	
Vitamine B6 amp 300 mg/2 ml	Becilan amp 250 mg/5 ml	Antidote. Ordonnance interne nécessaire car produit étranger (possible à posteriori).
	Vitamine D3 amp 300'000 UI/1 ml	Disponible sans ordonnance interne pour le service de Rhumatologie.

CB

Informations de la Commission des médicaments

- **Fondaparinux (Arixtra) :**

Demande d'introduction dans la liste pour le traitement du syndrome coronarien aigu (SCA), le traitement des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) et, éventuellement, leur prophylaxie.

Le fondaparinux est un anticoagulant synthétique qui agit par inhibition directe du facteur Xa. Il s'administre sous forme d'injection sous-cutanée et est indiqué pour la prophylaxie et le traitement des MTEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ainsi que pour le traitement du SCA (angor instable, infarctus NSTEMI et STEMI).

Le produit actuellement référencé dans la liste des médicaments pour ces indications est l'énoxaparine (Clexane). Une revue de littérature a été faite pour la préparation de ce dossier et il en ressort les éléments suivants :

- Efficacité :

Prophylaxie et le traitement des MTEV : l'efficacité du fondaparinux est jugée équivalente aux HBPM, notamment dans les guidelines de l'ACCP (American College of Chest Physicians).

Traitement du SCA : les avis divergent selon les experts.

Dans les guidelines de l'ESC (European Society of Cardiology), le fondaparinux constitue le premier choix, devant l'énoxaparine, pour le traitement des AI/NSTEMI avec stratégie conservative ou invasive précoce (niveau de recommandation 1A pour le fondaparinux versus 2A-B pour l'énoxaparine). Ces recommandations sont basées sur l'étude OASIS-5 qui a comparé en double aveugle le fondaparinux (2.5 mg 1x/j) versus énoxaparine (1 mg/kg 2x/j) chez 20'078 patients ayant un angor instable ou un infarctus NSTEMI, en plus des traitements habituels dont l'aspirine. Cette étude démontre une efficacité comparable des deux molécules, avec un risque de complications hémorragiques moindre sous fondaparinux (2.1% versus 4.1%). Ceci semble logique, étant donné que la dose efficace testée avec le fondaparinux correspond à la dose prophylactique, alors que celle proposée dans cette indication avec l'énoxaparine à la dose thérapeutique. De plus, si on observe bien dans cette étude une baisse statistiquement significative de la mortalité globale avec le fondaparinux au 30^{ème} jour, ce n'est pas le cas au 9^{ème} et 14^{ème} jour, ni au 90^{ème} et 180^{ème} jour.

Dans les guidelines de l'ACC/AHA (American College of Cardiology et American Heart Association), en revanche, l'énoxaparine (et l'héparine) reste le premier choix, devant le fondaparinux, pour le traitement des AI/NSTEMI, quelle que soit la stratégie choisie (1A pour l'énoxaparine et l'héparine versus 1B pour le fondaparinux).^{[1][2]}

A noter qu'en cas de stratégie invasive urgente, l'héparine et l'énoxaparine restent les traitements de choix dans les deux guidelines.

- Risques/tolérance :

Risques hémorragiques : certaines études (en particulier dans le cadre de la prophylaxie des MTEV en chirurgie) et annonces de pharmacovigilance semblent montrer une incidence d'hémorragies majeures augmentée avec le fondaparinux (4.3% versus 2.7% pour la dalteparine dans l'étude PEGASUS).^[3]

D'autre part, l'utilisation du fondaparinux en période péri-opératoire est plus délicate que celle de l'énoxaparine : pour éviter les complications hémorragiques, il doit être injecté au plus tard 24-36h avant l'opération (demi-vie plus longue : 13-21h versus 4-7h pour l'énoxaparine) et au plus tôt 6-8h après. Son utilisation en cas de rachianesthésie et de péridurale est également plus compliquée. Il n'existe pas d'antidote en cas de problème.

Thrombopénie : le fondaparinux est un inhibiteur sélectif du facteur Xa : il y a donc en principe moins de risques de thrombopénie (Heparin-Induced Thrombocytopenia) qu'avec les HBPM et la surveillance des plaquettes n'est pas nécessaire en cours de traitement.

Autres risques : il y a un risque de thrombose du cathéter en cas d'angioplastie sous fondaparinux, ce qui oblige à rajouter une dose d'HNF au moment de l'intervention.

- Patients âgés : il subsiste un doute quant au schéma d'adaptation posologique lorsque la fonction rénale est < 50 ml/min. Le fabricant ne propose en principe pas d'adaptation si la Cl créat est > 30 ml/min, alors que les graphiques représentant les taux plasmatiques sanguins montrent une surface sous la courbe (AUC) sensiblement augmentée lorsque la Cl créat est < 50 ml/min.

Politique du médicament

Ceci explique peut-être une partie des 122 accidents hémorragiques notifiés en France entre 2005-2007 via le système de pharmacovigilance et qui concernaient en particulier des patients âgés ou insuffisants rénaux. [3]

- **Prix** : le fabricant du fondaparinux a sensiblement diminué son prix : il est comparable à celui des HBPM classiques dans les indications cardio-vasculaires, mais reste supérieur pour la prophylaxie et le traitement des MTEV.

En résumé, les principaux avantages et inconvénients du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine sont :

Avantages du fondaparinux :

- *Posologie simple : 2.5 mg 1x/j pour le traitement des AI/NSTEMI, 7.5 mg 1x/j pour le traitement des MTEV.*
- *Risque hémorragique moindre dans le traitement des AI/NSTEMI, du fait que la dose efficace est une dose prophylactique.*
- *Risques de thrombopénie théoriquement faible.*

Inconvénients du fondaparinux :

- *Incidence des hémorragies majeures potentiellement augmentée dans les indications autres que la cardiologie, notamment chez les patients âgés ou insuffisants rénaux.*
- *Gestion en période péri-opératoire délicate.*
- *Moins de recul clinique.*

Le fondaparinux a été récemment introduit dans plusieurs listes de médicaments hospitalières suisses, mais toujours dans un cadre restreint : parfois pour le traitement du SCA, parfois pour le traitement des embolies pulmonaires et/ou des thromboses veineuses profondes. Aucun hôpital n'a remplacé son HBPM de référence par le fondaparinux pour la prophylaxie des MTEV.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision d'introduire l'Arixtra en liste, dans un encadré réservé aux services de Médecine et des Soins Intensifs, pour une utilisation ciblée en Cardiologie (AI/NSTEMI avec stratégie conservative).

En ce qui concerne la prophylaxie et le traitement des MTEV, la Commission des médicaments ne souhaite pas modifier les recommandations actuelles : le Clexane reste la molécule de référence, pour des raisons de sécurité (risques hémorragiques et utilisation peri-opératoire délicate avec le fondaparinux) et pratiques (nombreux guidelines en place avec l'énoxaparine).

Références : [1] Falconnet C et al. Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique. Rev Med Suisse mai 2009 ; 5 :1137-47. [2] Comité de rédaction, Fondaparinux : syndromes coronariens aigus : pas de progrès. Revue Prescrire mai 2008 ; 28 (295) : 327. [3] Comité de rédaction, Fondaparinux : hémorragies. Revue Prescrire novembre 2007 ; 27 (289) : 834.

• **Oxycodone (Oxycontin et Oxynorm) :**

Demande d'introduction dans la liste pour le traitement des douleurs post-opératoires en chirurgie orthopédique.

L'oxycodone est un opiacé dont le rapport efficacité/risques est semblable à celui de la morphine. Elle est commercialisée sous forme de comprimés retard (Oxycontin) et de solution buvable (Oxynorm).

Il s'agit ici de la troisième évaluation de cette molécule par la Commission des médicaments. En effet, celle-ci a déjà fait l'objet d'une demande d'introduction en liste pour les douleurs cancéreuses et les douleurs neurogènes, indications dans lesquelles l'oxycodone n'a pas démontré d'avantage significatif par rapport aux autres opiacés forts.

En ce qui concerne les douleurs post-opératoires en chirurgie orthopédique, l'oxycodone présente un dossier d'évaluation limité (quelques études de très petite taille contre placebo) et aucun avantage démontré par rapport à la morphine (même durée d'action, même profil efficacité/risque), alors que cette dernière est moins chère, bénéficie de plus de recul dans le traitement de la douleur, ainsi que d'une gamme plus large (gttes, cprs retards, ampoules, perfusions, suspensions).

A noter également que l'oxycodone est moins bien connue du personnel soignant que la morphine, ce qui augmente potentiellement le risque d'erreur médicamenteuse.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments ne souhaite pour l'heure pas introduire l'Oxycontin et l'Oxynorm dans la liste des médicaments.

En ce qui concerne les opiacés de palier 3, la morphine reste le premier choix thérapeutique, l'hydromorphone le deuxième choix.

Politique du médicament

- **Réévaluation des SNO (suppléments nutritifs oraux) (Ensure) :**

Demande de réévaluation de la gamme actuelle de suppléments nutritifs oraux pour des produits plus « modernes », enrichis en protéines et en calories et potentiellement de meilleure qualité gustative.

Les SNO sont proposés aux patients qui ne parviennent pas à couvrir leurs besoins journaliers quotidiens en calories et en protéines avec les repas servis habituellement dans les institutions.

Le SNO que nous avons actuellement dans la liste contient 12 g de protéines et 300 kcal pour 200 ml.

Il existe depuis quelques années des produits enrichis, contenant par exemple 20 g de protéines et 400 kcal pour 200 ml. Ils sont évidemment plus chers que les produits standards (surcoût annuel évalué entre 4000-8000.- CHF) mais ils permettraient en théorie de diminuer le nombre de suppléments administrés à certains patients pour couvrir leurs besoins.

Une consultation faite auprès des professionnels de référence (médecins, infirmiers et diététiciens membres du groupe « Diététique » de la Commission des médicaments) montre que la plupart des utilisateurs sont satisfaits avec le produit actuellement référencé dans la liste (Ensure). D'autre part, d'avis médical, il semble que les produits enrichis soient plus compacts et épais, donc potentiellement plus difficiles à avaler. Or, le seul SNO utile est celui qui sera bu !

Au niveau du goût, il s'agit d'un critère subjectif qui ne peut être mesuré par les soignants à la place des patients (tous les produits trouvent leurs adeptes et leurs détracteurs). L'idée est plutôt de proposer un assortiment d'arômes et de laisser le patient choisir celui qui lui convient.

Il est également prévu de proposer des produits sans lipides (non lactés) et sous forme de crème dessert comme produits de seconde intention, disponibles sur ordre médical et ordonnance interne nominale. En effet, les produits sans lipides sont très riches en sucre (72 g de glucides par berlingot) et que ceux sous forme de crème dessert relativement pauvres en protéines et en énergie (7 g de protéines et 171 kcal/125 g). Ils devraient donc être réservés à des cas particuliers, après échec des produits standards.

La Commission des médicaments estime qu'il n'y a pas d'arguments cliniques suffisants qui justifient l'utilisation de produits enrichis. Il n'existe pas non plus d'études qui soutiennent leur utilisation.

La Commission des médicaments considère, conformément aux avis recueillis lors de la consultation des utilisateurs, que d'avantage d'efforts devraient être investis pour favoriser la prise des SNO par les patients (p.ex. en les gardant frais, en les prescrivant à des heures favorables, en expliquant soigneusement leur intérêt au patient), plutôt que de changer la gamme pour des produits plus chers qui ne seront pas forcément plus bus.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments ne souhaite pas pour l'instant changer le supplément nutritif oral référencé dans la liste.

Pour compléter la gamme, la pharmacie mettra à disposition des patients des SNO sans lipides et sous forme de crème dessert pour les cas particuliers (disponibles sur ordre médical et ordonnance interne nominale).

CB et MB

Pharmacovigilance

Médicaments anticoagulants disponibles en vente libre, anesthésie et opération

Une alerte de la Fondation pour la Sécurité des Patients fait le point sur les médicaments anticoagulants disponibles en vente libre et pouvant influencer une anesthésie et une opération.

Cette mise au point concerne en particulier les AINS et les médicaments phytothérapeutiques.

Nous reprenons ci-dessous les éléments principaux de cet article.

L'effet anticoagulant des AINS est bien connu. Ainsi, l'acide acétylsalicylique provoque, dès une seule prise, une inhibition irréversible de la fonction plaquettaire. Cet effet persiste, même après l'arrêt du traitement, pour la durée de vie des thrombocytes, c'est-à-dire en général 7-10 jours.

Il faut donc éviter de prendre de l'aspirine durant les 10 jours précédant une opération ou une anesthésie régionale. A noter que la prise quotidienne de 100 mg d'aspirine pour des raisons cardiaques ou neurologiques ne doit le plus souvent pas être suspendue, le bénéfice du traitement dépassant dans ce cas le risque hémorragique encouru.

Les autres AINS commercialisés (p.e.x ibuprofène, diclofenac, acide méfénamique, etc.) inhibent également la fonction plaquettaire, mais de façon transitoire, tant que leurs concentrations plasmatiques sont significatives. Ils doivent être stoppés en principe 1-3 jours avant l'intervention, suivant leur demi-vie.

L'effet anticoagulant des médicaments phytothérapeutiques est par contre moins bien connu.

Selon la Fondation pour la Sécurité des Patients, jusqu'à 50% des patients prennent des remèdes à base de plantes avant une opération et n'en parlent généralement que lors d'une anamnèse ciblée. La prise de ces remèdes reste donc souvent ignorée.

Les médicaments phytothérapeutiques disponibles en vente libre susceptibles d'influencer la coagulation sont ceux à base de ginkgo, de ginseng, d'ail ou de canneberge/airelle. Les préparations à base d'ail, de ginseng ou de ginkgo agissent par le biais d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le ginkgo est également antagoniste du facteur d'activation plaquettaire (PAF) et déploie des effets profibrinolytiques. La canneberge/airelle renforce les effets des antagonistes de la vitamine K.

A noter également que d'autres produits à base de plantes peuvent influencer ou interagir avec l'anesthésie, comme par exemple le millepertuis (*Hypericum*) et le pamplemousse.

En résumé, l'entretien sur la prémédication avant une anesthésie ou une opération doit inclure des questions ciblées sur la prise éventuelle de médicaments phytothérapeutiques et préparations disponibles en vente libre, en particulier les AINS.

En règle générale, les médicaments à base de plantes doivent être arrêtés 10 jours avant l'opération prévue et les AINS 3 jours avant (10 jours pour l'aspirine en dose thérapeutique).

Référence : Anonyme. Médicaments anticoagulants disponibles en vente libre pouvant influencer une anesthésie et une opération. Fondation pour la Sécurité des Patients, Quick-Alert n°9 juin 2009.

CB

Le point sur : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Introduction :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) représentent une famille thérapeutique de 1^{ère} ligne dans le traitement médicamenteux de nombreuses maladies du système cardiovasculaire.

Malgré une recherche importante dans ce domaine et le développement récent de nouvelles molécules, le profil d'efficacité des IEC reste la référence parmi les médicaments du système rénine-angiotensine. Encore récemment, l'étude de grande envergure ONTARGET ^[1] publiée en 2008 n'a pas montré de différence d'efficacité entre IEC et sartans chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.

De nouvelles études publiées ces dernières années, ainsi que des baisses importantes de prix de la majorité des IEC (en lien avec l'introduction de génériques) ont conduit la Commission des médicaments à refaire le point sur ces médicaments, ainsi que sur le choix des molécules retenues pour la liste.

L'évaluation de cette famille thérapeutique a été effectuée au travers des 3 questions posées ci-dessous.

1. Quelles sont les indications reconnues des IEC ?
2. Y a-t-il des différences entre les IEC ?
3. Quelles sont les doses équivalentes entre les IEC ?

1. Quelles sont les indications reconnues des IEC ^[2] ?

Les deux indications principales des IEC, reconnues à pratiquement toutes les molécules de cette famille thérapeutique, sont l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance cardiaque (IC).

Certaines molécules bénéficient également d'indication dans la néphropathie (captopril, lisinopril, ramipril), dans le post-infarctus et post-AVC (captopril, lisinopril, ramipril, perindopril), ainsi que dans la prévention de l'infarctus du myocarde, de l'AVC ou de décès d'origine cardiovasculaire, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (ramipril, perindopril).

2. Y a-t-il des différences entre les IEC ?

Globalement, les IEC représentent une famille thérapeutique relativement homogène dont le profil thérapeutique est comparable.

Les principales différences sont de 3 types :

→ Pharmacocinétique ^[2,3] : Les IEC se différencient du point de vue pharmacocinétique, principalement sur les paramètres que sont la demi-vie plasmatique et les voies d'élimination.

- Le captopril présente une demi-vie plasmatique clairement plus courte que les autres IEC et s'administre en principe 2-3 fois par jour. Les autres molécules peuvent en principe toutes s'administrer 1 fois par jour. En ce qui concerne l'énalapril, certains prescripteurs fractionnent les doses (2x/j) en considérant la demi-vie plasmatique (env. 11h) et les nombreuses études effectuées avec cette posologie.

Il faut noter que la demi-vie plasmatique des IEC reflète mal leur durée d'action. En effet, d'une part, la majorité des molécules (énalapril, ramipril, perindopril, fosinopril, quinapril, etc.) nécessite une biotransformation pour devenir active (il faut alors considérer la demi-vie plasmatique des métabolites) et d'autre part, la demi-vie plasmatique des principes actifs ne correspond pas à leur durée d'action physiologique (l'inhibition de l'enzyme de conversion est plus longue que la demi-vie plasmatique). De plus, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr < 60ml/min), la demi-vie d'élimination de la plupart des IEC s'allonge notablement (cela concerne la majorité des patients traités dans nos institutions).

En ce qui concerne le traitement de l'HTA, le rapport « through to peak » (rapport de tension en début et fin de dose) est parfois utilisé pour évaluer la durée d'action des IEC, mais les études sont peu nombreuses et les résultats parfois discordants.

Informations cliniques

En considérant les éléments ci-dessus, il est dès lors cohérent de considérer les données les plus objectives que sont les résultats des études cliniques, qui confirment l'efficacité de la plupart des IEC lorsqu'ils sont administrés 1x/j (principale exception : captopril).

- La grande majorité des IEC présente une élimination principalement rénale et nécessite une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Font exception le fosinopril et le trandolapril dont l'élimination hépatique importante permet leur utilisation à dose standard chez des patients présentant une diminution modérée à sévère des fonctions d'élimination rénale. Cet avantage potentiel présente cependant le plus souvent peu d'intérêt dans la pratique clinique puisque la posologie des IEC à élimination rénale peut être adaptée en utilisant une estimation de la clairance de la créatinine (MDRD ou formule de Cockcroft et Gault) et qu'un début d'accumulation du principe actif se traduit le plus souvent par des symptômes manifestes (hypotension, hyperkaliémie) conduisant à une adaptation de la dose, voire un arrêt du traitement.

- **Solidité du dossier d'évaluation clinique** : Les molécules les mieux évaluées dans le cadre d'études cliniques contrôlées et randomisées sont le captopril, l'enalapril, le lisinopril, le ramipril et le perindopril. Les 2 dernières molécules présentent l'évaluation la plus solide en ce qui concerne la diminution de la morbi-mortalité (infarctus du myocarde, AVC, développement d'une insuffisance cardiaque) chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (HOPE ^[4] et ONTARGET ^[1] pour le ramipril, EUROPA ^[5], ADVANCE ^[6] et PROGRESS ^[7] pour le perindopril). Bien que certains auteurs émettent l'hypothèse que le caractère lipophile des molécules de ramipril et de perindopril leur conférerait une efficacité supérieure dans la prévention cardiovasculaire, il n'existe aucune étude clinique solide permettant de corroborer ce postulat.
- **Prix** : Le prix des molécules pour lesquelles des génériques sont commercialisés (enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril) est environ 2 fois moins élevé que celui des molécules sans générique (benazepril, trandolapril, etc.). D'autre part, les génériques de l'enalapril, du lisinopril, du ramipril, du perindopril et du quinapril sont 10-30% moins chers que les originaux.

3. Quelles sont les doses équivalentes entre les IEC ^[2,3] ?

Comme indiqué ci-dessus, à dose équivalente, les IEC présentent globalement tous le même profil efficacité/risque dans des indications telles que l'HTA et l'IC. Ils sont par conséquent interchangeables et reconnus comme tels par l'ACCP (American College of Clinical Pharmacy) ^[8].

Ramipril*	Captopril	Enalapril	Perindopril	Lisinopri	Fosinopril	Trandolapril	Quinapril	Benazepril
Triatec et génériques	Lopirin et génériques	Reniten et génériques	Coversum N	Zestril et génériques	Fositen	Gopten	Quiril, Accupro	Cibacen
2,5 mg 1x/j	25 mg 3x/j	5-10 mg 1-2x/j	2.5-5 mg 1x/j	10 mg 1x/j	10-20 mg 1x/j	2 mg 1x/j	10 mg 1x/j	10 mg 1x/j

* : IEC retenu pour la liste des médicaments.

Conclusion et décisions de la Commission des médicaments :

Les éléments suivants ressortent du dossier d'évaluation des IEC :

1. Les IEC représentent une famille thérapeutique homogène, dont le profil efficacité/risque est comparable entre les différentes molécules. La Commission des médicaments prend donc la décision de retenir pour la liste une seule molécule de longue durée d'action, ainsi qu'une molécule de courte durée d'action faiblement dosée (captopril cpr sécable 12.5mg) en particulier pour les patients avec fonction cardiaque et tension artérielle limites.
2. Dans le cadre des IEC de longue durée d'action, le ramipril et le perindopril présentent tout deux l'avantage d'un large éventail d'indications et d'une évaluation solide, en particulier dans le cadre de la prévention cardiovasculaire chez les patients à risque.

Informations cliniques

3. L'efficacité du ramipril et du perindopril en prise journalière est confirmée au travers de nombreuses études cliniques, en particulier celles évaluant des critères de morbi-mortalité. Il n'existe pas de données cliniques solides indiquant que le perindopril couvre davantage les 24h que le ramipril.
4. A l'heure actuelle, le perindopril présente différents inconvénients pratiques par rapport au ramipril :
 - Présentation en vrac du Coversum (médicament original). Cet élément est considéré par le groupe « Risque médicamenteux » de la Commission des médicaments comme un facteur de risque d'erreurs lors de la préparation des semainiers en milieu institutionnel.
 - Seul le médicament original est commercialisé sous forme d'associations avec un diurétique et ces dernières se présentent sous des noms divers (Coversum combi, Preterax et Preterax Forte), ce qui complique la prescription et augmente le risque d'erreurs.
 - Dosages différents entre le médicament original (5 et 10mg) et les génériques (4 et 8mg), ce qui peut conduire à une certaine confusion dans les équivalences de doses.
 - Associations avec un diurétique peu utilisé dans nos institutions (indapamide) et moins bien connu que l'hydrochlorothiazide.
 - En l'état actuel des négociations de prix, le perindopril est plus cher que le ramipril.

En considérant les points ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de :

- Conserver en liste uniquement le ramipril, ainsi que le captopril et de retirer progressivement de la liste l'enalapril et le lisinopril.
- Changer le Triatec pour un générique (Ramipril).
- Introduire en liste deux associations « ramipril/hydrochlorothiazide » : Ramipril HCT (5/25 mg) et Ramipril HCT mite (2.5/12.5 mg) pour compléter la gamme.

Références :

- [1] ONTARGET Investigators. Telmisatran, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547.
- [2] Compendium Suisse des médicaments 2009
- [3] Base de données Micromedex, site internet www.thomsonhc.com
- [4] HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145.
- [5] EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782.
- [6] ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829.
- [7] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033.
- [8] Gray T et al. American College of Clinical Pharmacy. Guidelines for therapeutic interchange. Pharmacotherapy 2005 ; 25 : 1666-80).

JW

Informations pratiques

Fichier d'administration des médicaments injectables (FAMI)

Nous vous rappelons que la Pharmacie interjurassienne met à disposition de toutes ses institutions partenaires un fichier internet, développé et mis à jour par la Pharmacie du CHUV, qui renseigne de façon claire, complète et précise sur le mode d'administration des médicaments injectables.

Ce fichier contient des informations de dilution, administration et conservation pour la plupart des médicaments injectables référencés à la pharmacie.

Il inclut non seulement des données du Compendium, mais également toute une série d'autres références et de données pratiques et de laboratoire (administration sous-cutanée en soins palliatifs, solutions concentrées en soins intensifs, etc.).

Exemple : Actrapid (insuline)

Première page : Informations générales

Stabilité après reconstitution ou prélèvement

Remarques pratiques (effets secondaires, incompatibilités, etc.)

Modes d'administration possibles (cliquer pour les détails : voir p. suivante)

Informations pratiques

Deuxième page : Administration de l'Actrapid en perfusion intraveineuse continue

Actrapid HM - solution inj - 100 ui/ml

Perfusion intraveineuse continue

Dilution		Stabilité	
Solvants compatibles	Volume	Dilution	
Glucose - 5 %		max : 0.1 ui/ml Ne pas diluer à des concentrations < 0.1 ui/ml car le phénomène d'adsorption sera plus important	24 heures Température ambiante (15-25°C)
Sodium Chlorure - 0.9 %		max : 0.1 ui/ml Ne pas diluer à des concentrations < 0.1 ui/ml car le phénomène d'adsorption sera plus important	24 heures Température ambiante (15-25°C)

Administration

Voie	Concentration max.
Centrale	
Périphérique	

Débit

Débit :	2 - 12 ui/h
---------	-------------

Solvants compatibles, concentration maximum et stabilité après dilution

Matériel nécessaire (voie d'abord, appareil de perfusion, etc.) et débit maximum

L'adresse internet de ce fichier est :

<https://webapp.chuv.ch/refmed>

Pour connaître le login et le mot de passe, vous pouvez vous adresser à votre ICUS ou à la pharmacie de votre établissement.

Pour l'Hôpital du Jura, un raccourci et les informations concernant le login et le mot de passe sont directement accessibles depuis la page d'accueil d'Intranet.

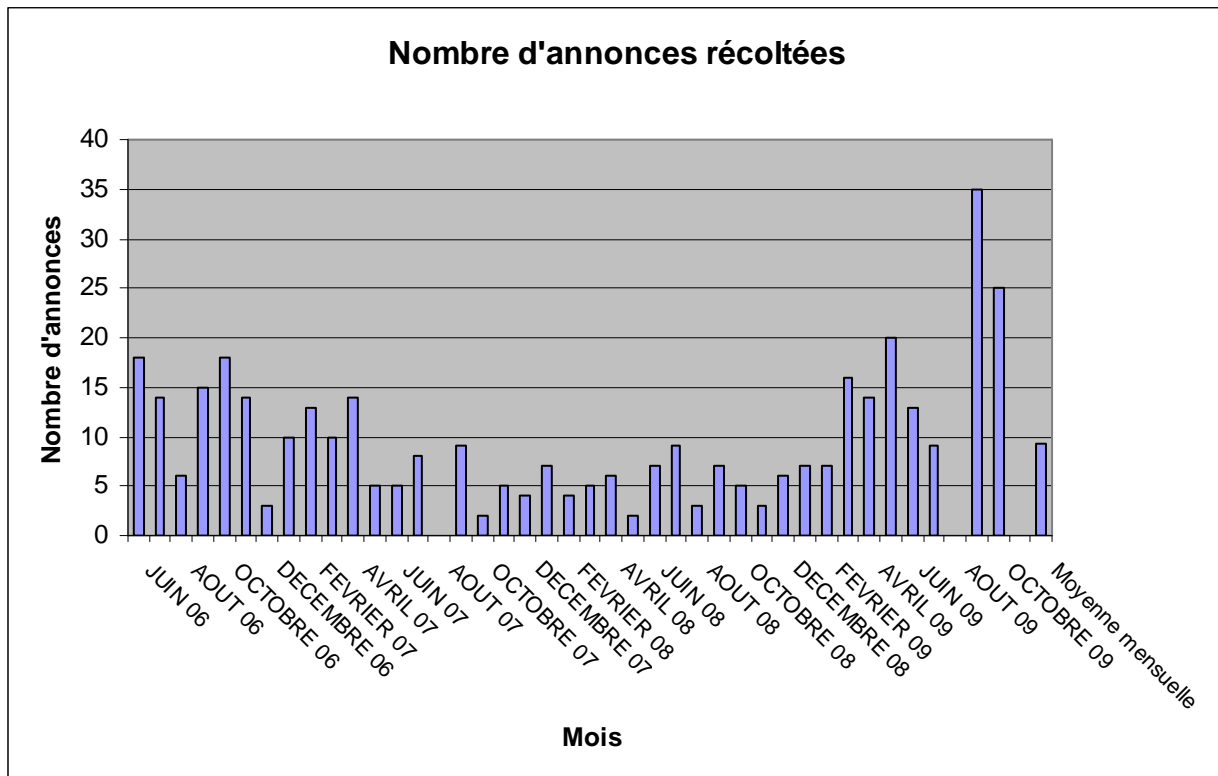
N'hésitez pas à utiliser cet outil précieux et à demander si besoin de l'aide ou une démonstration aux pharmaciens et assistantes en pharmacie.

CB

Annonces d'incidents

Annonces d'incidents de juin 2006 à octobre 2009

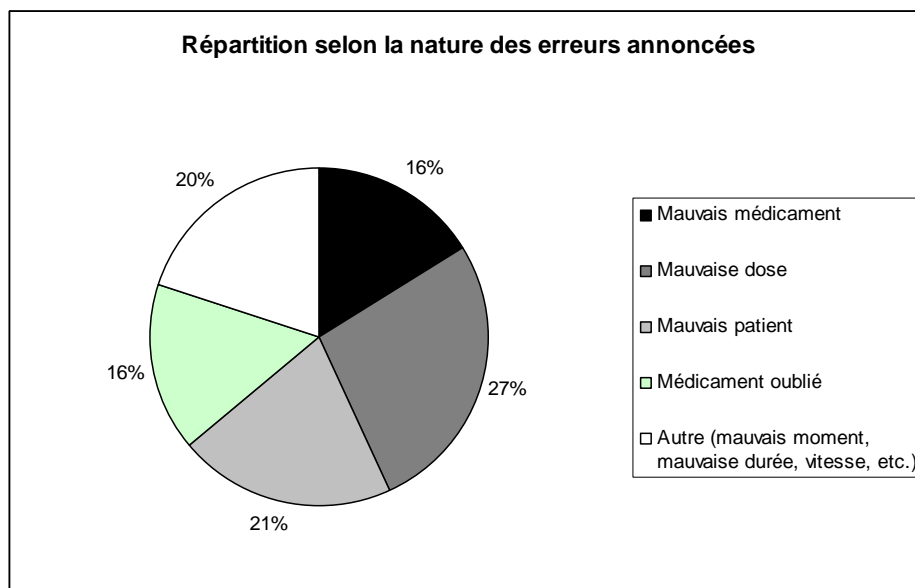
- Nombre total d'annonces d'incidents : **384**
- Evolution du nombre d'annonces :



- Etapes du circuit du médicament concernées par les erreurs médicamenteuses annoncées :

Etapes	Pourcentage des annonces
Prescription	11 %
Retranscription	11 %
Livraison et préparation	40 %
Administration	38 %

- Types d'erreurs annoncées :



Activités du groupe de travail « Risque médicamenteux »

Étape analysée : Prescription

Les principales problématiques identifiées après analyse des incidents concernant cette étape sont :

- Un manque de vérification de la part des infirmiers/ères lorsque l'ordre médical, oral ou écrit, n'est pas clair (ordre incomplet, imprécis, illisible, utilisation d'abréviation, dosage inexistant, etc.).
- Une certaine habitude prise par les infirmières de modifier et outrepasser l'ordre médical quand celui-ci ne correspond pas à un produit stocké et que le médecin n'est pas disponible (en particulier switch pour un médicament de la liste).

L'action corrective proposée par la Commission des médicaments est la **mise en place d'une instruction de travail** qui devra rappeler :

- Les responsabilités médicales et infirmières lors de la prescription.
- Les règles de sécurité lorsqu'un ordre est donné oralement.
- Les règles d'utilisation du crayon de papier ou du Tipp-ex.
- Le cadre dans lequel un médicament peut ou ne peut pas être changé pour un autre par l'infirmier/ère.

Cette instruction de travail devra être validée par les hiérarchies médicales et infirmières de chaque site.

CB et MB