



pharmacie
interjurassienne

Commission des Médicaments

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

Mme Stéphanie Beley
Mme Carole Bornand
Dr Hervé Duplain
Dr Grégoire Gremaud
Dr Laslo Pataki
Dr Giorgio Terazzi
Dr Emilio Valvini
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
 - Prasugrel (Efient)
 - Carbetocine (Pabal)

INFORMATIONS CLINIQUES

- Nouveaux médicaments
 - Targin (oxycodone + naloxone)
- Pharmacovigilance
 - Fentanyl transdermique et surdosage
 - Allopurinol et syndrome d'hypersensibilité
 - Mucolytiques et effets indésirables graves
 - Antagonistes des récepteurs α -1 adrénergiques et SIFP
- Le point sur
 - L'utilisation de la vitamine K (Konakion)

INFORMATIONS PRATIQUES

- Utilisation des suppléments oraux de calcium-vitamine D3

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 : octobre 2009-janvier 2010

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Amikin amp 250 mg/2 ml	-	Retiré du marché par le fabricant. Reste disponible dans la liste : amp. 500 mg/2 ml.
Augmentin amp 1.2 et 2.2 g	Co-Amoxicilline amp 1.2 et 2.2 g	Changement pour un générique. Economie : env. 10'000.- CHF/an.
Augmentin amp 550 mg et 1.1 g	Co-Amoxi amp 550 mg et 1.1 g	Changement pour un générique. Economie : env. 300.- CHF/an.
Calcium-Sandoz D3 f cpr à croquer (500 mg/440 UI) et ff sachets (1000 mg/880 UI)	Calcimagon-D3 Forte cpr à mâcher (1000 mg/800 UI)	Changement pour une forme unique de calcium-D3 permettant l'administration de 1 cpr/j sous forme de cpr à mâcher ou à dissoudre dans de l'eau (c.f. information p.14). Economie : env. 5500.- CHF/an.
Cefurim cpr 250 et 500 mg	Cefuroxime cpr 250 et 500 mg	Unification de la gamme i.v.-p.o.
Ciproxine amp 200 et 400 mg	Ciprofloxacine perf 200 et 400 mg	Changement pour un générique. Economie : env. 2000.- CHF/an.
Citrate de sodium 3.8% amp 2 ml	Citrate de sodium 47% amp 10 ml	Changement de concentration selon les nouvelles recommandations.
Diflucan amp 200 mg	Fluconazole amp. 200 mg	Changement pour un générique. Economie : env. 2000.- CHF/an.
Ditanrix amp ser. 0.5 ml	Td-Pur amp ser. 0.5 ml	Retiré du marché par le fabricant.
Fentanyl amp 20 mcg/1ml	Sintenyl amp 20 mcg/1 ml	Changement de nom.
GES 45 sachets	Normolytoral sachets	Retiré du marché par le fabricant car ne correspond plus aux recommandations de l'OMS.
Hibitane teinture 0.5% 500 ml	Chlorhexidine teinture 0.5% 500 ml	Retiré du marché par le fabricant. La Chlorhexidine est colorée, mais non colorante.
Indocid caps 25 mg et supp 50mg	-	Retiré du marché par le fabricant. Pour les indications gynécologiques, les capsules peuvent être commandées à l'étranger via une ordonnance interne nominale.
Methergine gtttes 0.25 mg/ml 10 ml	-	Médicament très peu utilisé. Alternatives disponibles dans la liste : Methergine cpr 0.125 mg ou amp 0.2 mg/1 ml.
Pasta boli pâte 400 g	Argile verte pâte 100 g	Réservé à usage gynécologique (mastites). L'argile verte ne contient pas d'huiles essentielles, ce qui est un avantage scientifique (CI chez les enfants < 2 ans) et pratique (odeur).
Pavulon amp 4 mg/2 ml	-	Médicament très peu utilisé. Alternatives disponibles dans la liste : Norcuron (Ambulances), Lysthenon, Esmeron ou Nimbox.
Unathen ong nasal	Bepanthène ong nasal	Retiré du marché par le fabricant.
Vitafissan N crème 50 g	Pommade protectrice à l'huile de calendula 200 ml	Retiré du marché par le fabricant. La Pommade protectrice à l'huile de calendula est une alternative économique et appréciée pour les effleurements. Economie : env. 8000.- CHF/an.
Zinacef amp 750 mg et 1.5 g	Cefuroxime amp 750 mg et 1.5 g	Changement pour un générique. Economie : env. 15'000.- CHF/an

Liste des médicaments

Radio-opacifiants :

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Iopamiro 200 amp 10 ml	-	Médicament très peu utilisé.
Iopamiro 370 fiole 50 ml	-	Médicament très peu utilisé.
Isovist 240 amp 10 ml	-	Médicament très peu utilisé.
Isovist 300 amp 10 ml	-	Médicament très peu utilisé.
Omnipaque 350 fio 50 ml	-	Retiré du marché par le fabricant.
Polibar ACB pdr 940 mg/g	-	Médicament très peu utilisé.

Médicaments introduits

- **Adrénaline amp 0.1 mg/1 ml :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service de Sauvetage (Ambulances) : adrénaline faible dose destinée à certains cas, pour éviter les dilutions avec les ampoules d'Adrénaline à 1 mg/1 ml.
- **Aranesp amp ser. 10, 20, 40, 50 et 100 mcg (darbepoetine alfa) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Dialyse et d'Oncologie : érythropoïétine pour le traitement de l'anémie.
La révision de ce dossier et le choix des deux érythropoïétines de référence (Aranesp et Eprex) a permis une économie d'environ 100'000.- CHF/an.
- **Efient cpr 5 et 10 mg (prasugrel) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Sauvetage (Ambulances), des Urgences et des Soins Intensifs : antiagrégant plaquettaire utilisé avec l'aspirine en alternative au clopidogrel (Plavix) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu traité par une intervention coronarienne percutanée (c.f. information p.5-6).
- **Eprex Protecs amp ser. 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 10'000 et 30'000 UI (epoetine alfa) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Dialyse et d'Oncologie : érythropoïétine pour le traitement de l'anémie.
La révision de ce dossier et le choix des deux érythropoïétines de référence (Aranesp et Eprex) a permis une économie d'environ 100'000.- CHF/an.
- **Neulasta amp ser. 6 mg/0.6 ml (pegfilgrastime) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie : facteur de croissance hématopoïétique CSF semblable au filgrastime (Neupogen), mais permettant une fréquence d'administration réduite grâce à une durée d'action plus longue (appréciable en ambulatoire).
- **Pabal amp 0.1 mg/1 ml (carbetocine) :**
Dérivé de l'ocytocine utilisé pour la prophylaxie de l'atonie utérine après césarienne (cf. information p.7).
- **Penaten Soothing Naturals lotion 400 ml et Intensive crème 100 ml :**
Produits disponibles sans ordonnance interne pour les services de Pédiatrie et de Gynécologie-obstétrique : produits de soins de peau pour bébés (transfert de gamme du magasin à la pharmacie).
- **Plavix cpr 300 mg (clopidogrel) :**
Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Sauvetage (Ambulances), des Urgences et des Soins Intensifs : antiagrégant plaquettaire utilisé avec l'aspirine chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (dose de charge).

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : janvier-septembre 2009

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Amikin amp 100 mg/2 ml		Remplacer par Amikin amp 250 mg/2 ml et 500 mg/2 ml.
	Arixtra ser prête 2.5 mg	Disponible sans ordonnance interne pour les services de Médecine et des Soins Intensifs.
Axotide spray 125 mcg/dose	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Biatain pansement 10x10 cm	Askina Foam pansement 5x7 cm et 10x10 cm	
Clopixol Acutard amp 100 mg/2 ml	Clopixol Acutard amp 50 mg/1 ml	Attention : changement de dosage.
Co-Enatec cpr 20/12.5 mg	Ramipril HCT cpr 2.5/12.5 mg ou 5/25 mg	
Combacid N gel 500 ml	Alucol gel fruits 130 ml	
	Cymbalta cpr 30 et 60 mg	Disponible sans ordonnance interne pour la Psychiatrie.
Dicynone cpr 250 mg	Dicynone cpr 500 mg	
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	-	Equivalent disponible dans la liste : Ramipril. Enatec 10 mg/j ≈ Ramipril 2.5 mg/j.
Endosmed ser 20 ml	Endosgel ser 20 ml	Changement de nom, produit identique.
Euceta gel 100 g	Topaceta gel 50 g	Produit équivalent contenant en plus de la camomille et de l'arnica.
Formaline Tamponnée sol 4% 1000 ml		Non remplacé car produit non médicamenteux.
Fosamax cpr hebdomadaires 70 mg	Alendronate cpr hebdomadaires 70 mg	
Gyno-Canestène cpr vag 100 mg	Fungotox cpr vag 100 mg	
	Ilomedin amp 20 mcg	Médicament d'urgence. Ordonnance interne nécessaire (possible à posteriori).
Inderal amp 1 mg/1 ml		Disponible dans la liste : Beloc amp 5 mg/5 ml.
Loftyl cpr retard 600 mg		Non remplacé car profil d'efficacité/risque controversé et pas d'alternative directe.
Lopirin cpr 12.5 mg	Captopril cpr 12.5 mg	
Lopirin cpr 25 mg		Remplacer par Captopril cpr 12.5 mg ou éventuellement Ramipril cpr 1.25 mg.
	Mepilex Border pansement adhésif 7.5x7.5 cm, 10x10 cm et 15x20 cm	En complément de l'Askina Foam et du Suprasorb P, lorsque la peau périphérique est fragile et qu'un bandage n'est pas possible.

Liste des médicaments

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

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
P âte de zinc 25% 60 g		Remplacer par Oxyplastine pâte ou Pantothène crème selon l'indication.
	P urisole sol. 10 litres	
S elipran cpr 20 et 40 mg	Pravastatine cpr 20 et 40 mg	
S treptase amp 1.5 Mio UI		Ne fait plus partie des guidelines.
	S ubutex cpr 0.4, 2 et 8 mg	Disponible sans ordonnance interne pour la Psychiatrie.
T azobac amp 4.5 g	Piperazillin/Tazobactam amp 4 g/500 mg	
	T hiosulfate de sodium amp 25% 20 ml	Disponible sans ordonnance interne pour les Soins Intensifs.
T ielle pansement adhésif 7x9 cm, 11x11 cm et 15x20 cm	Suprasorb P pansement adhésif 7.5x7.5 cm, 10x10 cm et 15x20 cm	
T riatec cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	Ramipril cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	
V oltarène cpr 25, 50 (standard et rapide) et 100 mg (retard)	Diclofenac cpr 25, 50 et 100 mg (retard)	
V oltarène gouttes orales 15 mg/ml 20 ml	-	Disponible sur ordonnance interne si besoin.
Z estril cpr 5 et 20 mg	-	Equivalent disponible dans la liste : Ramipril. Zestril 10 mg ≈ Ramipril 2.5 mg.

CB

Informations de la Commission des médicaments

Efient (Prasugrel) :

Demande d'introduction dans la liste pour suivre les recommandations de l'hôpital universitaire de Bâle lors de la prise en charge des patients avec syndrome coronarien aigu (SCA) traités par intervention coronaire percutanée (PCI) primaire ou retardée.

Cette demande concerne dans un premier temps essentiellement les services de Sauvetage (Ambulances), des Urgences et des Soins Intensifs de l'H-JU, mais également à moyen terme tous les services des institutions partenaires de la Pharmacie interjurassienne.

Le prasugrel est un nouvel antiagrégant plaquettaire appartenant à la même famille thérapeutique que le clopidogrel (Plavix). Ses indications sont plus restrictives que celles du clopidogrel et ne concernent que les SCA traités par PCI.

D'un point de vue théorique, le prasugrel semble présenter quelques avantages sur le clopidogrel ^[1,2,3,4].

Comme pour le clopidogrel, il s'agit d'une pro-drogue qui doit être bioactivée par les cytochromes P450 hépatiques. Le clopidogrel est principalement métabolisé par le CYP2C19, qui a l'inconvénient de présenter un polymorphisme génétique pouvant réduire sa fonction et interférer ainsi avec la conversion du clopidogrel en sa forme active. Ce polymorphisme explique la variabilité individuelle de la réponse au clopidogrel, conduisant parfois à l'inefficacité thérapeutique. Le prasugrel est quant à lui principalement métabolisé par les CYP3A4 et 2B6, dont la fonction semble moins susceptible de varier d'un individu à l'autre. Selon l'étude de Jernberg publiée en 2006 ^[5], le pourcentage de non-répondeurs au clopidogrel est de l'ordre de 20-30% sur le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, alors que ce taux oscillerait entre 3 et 5% pour le prasugrel.

Autre avantage théorique du prasugrel : son mécanisme d'activation est plus rapide (T_{max} 30 minutes versus 1h pour le clopidogrel) et plus complet. Ainsi, selon la même étude, le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire obtenu après la dose de charge de 60 mg de prasugrel double par rapport à celui obtenu après 300 mg de clopidogrel (64% versus 30%).

Le clopidogrel et le prasugrel ont été comparés dans l'étude TRITON-TIMI 38 (financée par Lilly, fabricant du prasugrel), publiée dans le *New England Journal of Medicine* en novembre 2007 ^[6].

Dans cette étude, 13'608 patients avec un SCA traité par PCI ont été randomisés pour recevoir l'une ou l'autre molécule, en plus de l'aspirine, pendant une durée allant jusqu'à 15 mois. Il en ressort les éléments suivants :

- **Efficacité :**
Le critère de jugement primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardique ou accident vasculaire non fatals) a été observé chez 9.9% des patients ayant reçu le prasugrel versus 12.1% avec le clopidogrel. Cette différence est essentiellement due à une réduction des infarctus (7.4% versus 9.4%), sans avantage significatif pour les deux autres critères de jugement dont la mortalité. Une thrombose au niveau du stent s'est produite chez 1.1% des patients traités par prasugrel et 2.4% de ceux traités par clopidogrel.
- **Risque/tolérance :**
Le principal effet indésirable du prasugrel est l'hémorragie. Dans l'étude TRITON, un plus grand pourcentage de patients traités avec le prasugrel ont présenté un saignement majeur en comparaison de ceux ayant reçu le clopidogrel (2.4% versus 1.8%). Une augmentation significative des hémorragies menaçant le pronostic vital et une faible, mais significative, augmentation des hémorragies fatales ont aussi été observées avec le prasugrel (0.4% versus 0.1%).
Trois sous-groupes apparaissent être particulièrement à risque d'hémorragie sérieuse : les patients âgés de plus de 75 ans, dont le poids est inférieur à 60 kg ou qui ont des antécédents d'événement vasculaire cérébral (AVC ou AIT). D'autre part, parmi les 4% de patients présentant un STEMI ayant nécessité un pontage coronarien, des saignements majeurs se sont produits chez 18.8% des sujets traités avec le prasugrel, comparés à 2.7% de ceux qui avaient reçu le clopidogrel.
- **Patients âgés :**
Comme décrit ci-dessus, les patients âgés de plus de 75 ans font partie du groupe à risque d'hémorragie sérieuse. En Suisse, la dose recommandée pour les patients de 75 ans et plus et/ou de

Politique du médicament

moins de 60 kg est de 5 mg 1x/j. A noter qu'en France et aux Etats-Unis, ce dosage n'est pas enregistré et l'utilisation de l'Efient chez ces deux types de patient est contre-indiquée.

Aucun ajustement de la dose n'est préconisé en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

- **Interactions :**

Le fait que le prasugrel soit métabolisé par le CYP3A4 peut être considéré soit comme un avantage, soit comme un inconvénient.

Au niveau des interactions médicamenteuses, il y a en effet peu de chances que l'efficacité du prasugrel soit diminuée par les IPP, qui peuvent inhiber le CYP2C19 et ainsi prévenir la conversion du clopidogrel en sa forme active.

Par contre, un grand nombre de substances est métabolisé par le CYP3A4 et celles-ci pourraient, de ce fait, entrer en compétition, inhiber ou induire la bioactivation du prasugrel. Selon les informations du fabricant, aucune interaction cliniquement significative de ce type n'est connue à ce jour.

L'utilisation concomitante d'AINS, d'autres médicaments antiplaquetaires et d'anticoagulants augmentent le risque hémorragique avec le prasugrel.

- **Prix :**

L'Efient est 4.5 fois plus cher que le Plavix. Le remplacement du clopidogrel par le prasugrel comme antiagrégant plaquettaire de référence engendrerait un surcoût d'environ 60'000.- CHF/an pour l'ensemble des établissements partenaires de la Pharmacie interjurassienne.

En résumé, et conformément à l'avis des différentes sources citées ^[1,2,3,4], l'utilisation du prasugrel à la place du clopidogrel pourrait être bénéfique dans une population de patients bien spécifiques : patients avec STEMI nécessitant une angioplastie avec implantation d'un stent, à faible risque hémorragique et très haut risque de récurrence ou de thrombose du stent (p.ex. patients diabétiques et/ou ayant présenté des événements coronariens récurrents sous clopidogrel).

Il semble prématuré de recommander l'utilisation du prasugrel pour les autres catégories de patients qui n'en retirent que peu de bénéfices, voire ont des effets délétères (patients avec un âge supérieur à 75 ans, dont le poids est inférieur à 60 kg ou qui ont des antécédents d'événement vasculaire cérébral).

A noter que l'adaptation posologique recommandée en Suisse par le fabricant pour les patients de plus de 75 ans et/ou de moins de 60 kg se base sur des considérations théoriques et n'est pas reconnue en France et aux Etats-Unis. Il n'existe, à l'heure actuelle, pas d'étude prospective sur l'efficacité et la tolérance du prasugrel 5 mg.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision, pour des raisons pratiques (protocole de l'hôpital universitaire de Bâle), d'introduire l'Efient en liste, dans un encadré réservé aux services de Sauvetage (Ambulances), des Urgences et des Soins Intensifs (services dans lesquels les patients sont « chargés » avant transfert pour angioplastie).

Elle estime qu'il est prématuré d'introduire l'Efient en liste pour les autres services, étant donné les risques liés à l'utilisation du prasugrel et à la différence de prix entre le prasugrel et le clopidogrel.

L'évolution des demandes sera suivie et le point sera refait ultérieurement.

D'autre part, afin de faciliter l'administration de la dose de charge de clopidogrel (600 mg = 8 cpr à 75 mg, parfois difficiles à administrer), la Commission des médicaments prend la décision d'introduire le Plavix 300 mg en liste, dans un encadré réservé aux mêmes services.

Références : [1] Roguelov C et al. Nouveauté en médecine 2008 : Cardiologie. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 96. [2] Fontana P et al. Nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 306-7. [3] Bhatt DL et al. Prasugrel in clinical practice. N Engl J Med 2009 ; 361 : 940-5. [4] Anonyme. Prasugrel vs clopidogrel. Med Lett Drugs Ther 2009 ; 31 : 79-80. [5] Jernberg T et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 2006 ; 27 : 1886-8. [6] Wiviott SD et al ; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2001-15.

CB

Politique du médicament

Pabal (Carbetocine) :

Demande d'introduction dans la liste des médicaments pour la prophylaxie de l'atonie utérine après une césarienne; cette indication est la seule actuellement reconnue en Suisse pour ce médicament.

L'intérêt potentiel du Pabal est de permettre le maintien des contractions utérines et la prévention des saignements excessifs après une injection unique, alors que le traitement par l'ocytocine (Syntocinon) impose des injections répétées ou des perfusions de plusieurs heures (HAS, 2007).

Le profil efficacité/risque de la carbetocine semble équivalent à l'ocytocine selon deux études (Boucher 1998 et Dansereau 1999). Les effets indésirables des utérotoniques étant dose-dépendants et bien que la dose unique de Pabal administrée équivaut à 50 UI de Syntocinon (habituellement 20 à 25 UI de Syntocinon sont suffisantes dans cette indication), les centres de pharmacovigilance des pays dans lesquels le Pabal est enregistré ne font pas état de plus d'annonces d'effets indésirables lors d'utilisation du Pabal que lors de l'utilisation du Syntocinon. Ce médicament étant commercialisé depuis 1997 au Canada et depuis dans une vingtaine d'autre pays, il présente un recul clinique jugé suffisant par la ComMed

Celle-ci note cependant 2 éléments importants à considérer lors de l'utilisation du Pabal :

- L'effet utérotonique de la carbetocine persiste plusieurs heures après une injection unique en bolus. On note une grande différence à ce niveau avec l'ocytocine, dont l'effet utérotonique diminue rapidement après l'arrêt de la perfusion.
- La carbetocine est destinée à une administration unique. En cas de persistance d'une hypotonie ou d'une atonie utérine, il faut envisager l'instauration d'un traitement complémentaire par l'ocytocine et/ou l'ergotamine (Compendium Suisse des médicaments).

Le prix du Pabal est supérieur à celui du Syntocinon. L'augmentation des coûts est évaluée à 3000.- CHF/an, coût qui peut être mis en balance avec la simplification du travail l'infirmier (une injection unique versus une perfusion).

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments prend la décision d'introduire le Pabal dans la liste des médicaments.

MB

Nouveaux médicaments

Targin cpr (oxycodone/naloxone)

Le Targin contient un opiacé fort, l'oxycodone, associé à un antagoniste des récepteurs aux opiacés, la naloxone. Ce médicament est enregistré en Suisse pour le traitement des douleurs prolongées d'intensité moyenne à forte.

- **Mode d'action :**
La naloxone se lie aux récepteurs aux opioïdes dans l'intestin avec une affinité plus grande que l'oxycodone, ce qui est supposé limiter l'effet constipant de l'oxycodone. A la dose utilisée dans le Targin, la naloxone est ensuite métabolisée presque complètement dans le foie lors du premier passage hépatique, son effet systémique est alors considéré comme négligeable. L'oxycodone exerce son effet analgésique au niveau du SNC.
- **Efficacité et études cliniques :**
En considérant les 2 études randomisées et contrôlées fournies par le fabricant (Meissner 2009 et Simpson, 2008), il semble que l'efficacité de l'oxycodone soit maintenue lorsqu'elle est associée à la naloxone per os aux dosages pour lesquels le Targin est enregistré (10 à 20mg de naloxone par jour). En revanche, en ce qui concerne la diminution du risque de constipation, l'intérêt de l'association oxycodone/naloxone n'a été évalué qu'au travers d'un critère d'évaluation intermédiaire, l'échelle Bowel Function Index (BFI ; 0 - 100 points). La différence entre le groupe oxycodone/placebo et le groupe oxycodone/naloxone était peu importante : environ 15 points de différence sur l'échelle BFI (15%), évaluant le sentiment de constipation du patient. D'autre part, la consommation de laxatifs n'a pas été évaluée dans ces études, ce qui ne permet pas d'affirmer que l'adjonction de naloxone per os diminue le recours aux laxatifs ou aux lavements (qui représenterait un critère d'évaluation plus objectif). Il faut également noter que ces deux études étaient de courte durée (4 à 12 semaines) et étaient de tailles modérées (50 à 160 patients par bras).
- **Limitations d'utilisation du Targin :**
 - Manque de flexibilité lors de l'ajustement de la dose.
 - Il existe une dose maximale journalière : oxycodone 20mg / naloxone 10mg 2 fois par jour : à posologie plus élevée de naloxone, celle-ci peut arriver davantage dans la circulation générale, contrecarrant ainsi l'effet de l'opioïde au niveau du SNC. D'autre part, lorsque l'analgésie nécessite des doses plus élevée d'oxycodone, la constipation ne sera probablement plus suffisamment contrecarrée par la naloxone.
- **Risques/tolérance :**
En cas d'insuffisance hépatique ni l'oxycodone, ni la naloxone ne sont plus suffisamment métabolisées par le foie. De ce fait, ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, même modérée.
Selon le fabricant, une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont plus élevées chez les insuffisants rénaux.
- **Interactions :**
Il existe peu de données sur les interactions médicamenteuses avec l'association oxycodone / naloxone, mais les précautions de rigueur avec l'oxycodone seule s'applique également pour le Targin.
- **Patients âgés :**
Selon le fabricant, le Targin doit être administré avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée. A noter que les comprimés « retard » doivent être avalés entiers.
- **Prix :**
Le coût journalier de ce nouveau médicament est environ 20% à 100% plus élevé que celui de la morphine en comprimé retard et de l'Oxycontin à dose analgésique équivalente (prix public).

Le Targin présente des limitations d'utilisation notables (adaptation de la dose, dose maximale) et son effet positif sur la constipation n'est pas établi de manière solide. Il présente de ce fait un intérêt chez un nombre très limité de patient dont la dose analgésique efficace ne dépasse pas 40 mg d'oxycodone par jour et dont la constipation ne peut être contrôlée par l'administration de laxatifs.

MB

Informations cliniques

Pharmacovigilance

Fentanyl transdermique et surdosage

Le fentanyl transdermique est un système d'administration qui peut s'avérer pratique pour certains patients avec des douleurs chroniques stables, mais il présente aussi quelques inconvénients liés à sa forme galénique (en particulier des risques de surdosages). Récemment, différentes revues indépendantes rappelaient les principales conditions pouvant mener à un surdosage de fentanyl patches :

- Non retrait d'un dispositif usagé (après 72h, les quantités résiduelles présentent dans le patch sont encore importantes).
- Diffusion accrue de la substance par augmentation de la température corporelle (fièvre, exercice physique) ou de la température du patch (couvertures chauffantes, bouillottes, etc.).
- Banalisation de ce médicament au niveau du patient entraînant une mauvaise utilisation (application de plusieurs patches, modification de la posologie par le patient ou son entourage).
- Confusion entre dosages.

L'utilisation des patches d'opiacés nécessite certaines précautions. Ils peuvent conduire à des surdosages dans des situations particulières et devraient en principe être utilisés en deuxième intention lorsque les formes orales ne donnent pas satisfaction.

Références : La Revue Prescrire 2009 ; 312 :747-50 et The Medical Letter, 2009 ; 18 :71.

Allopurinol et syndrome d'hypersensibilité

L'allopurinol est le médicament de premier choix pour traiter les patients présentant une hyperuricémie chronique symptomatique. Son profil d'effet indésirable comporte cependant des effets indésirables cutanés parfois graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique. Le facteur de risque principal de développer un tel effet indésirable paraît être génétique.

Dans le cadre d'un article de pharmacovigilance récent, la Revue Prescrire indique en particulier que l'association allopurinol-amoxicilline (ou ampicilline) expose à une fréquence 2 à 3 fois plus élevée d'éruptions cutanées que l'amoxicilline seule ou l'allopurinol seul. Il peut par conséquent être préférable de choisir un autre anti-infectieux que l'amoxicilline chez les patients sous allopurinol ou de stopper l'antigoutteux le temps du traitement d'amoxicilline.

A noter encore que l'allopurinol et ses métabolites étant éliminés par voie rénale, la dose doit être adaptée chez les insuffisants rénaux.

L'association de l'allopurinol avec un autre médicament présentant un risque de toxicité cutanée, notamment l'amoxicilline, augmente le risque de syndrome de Stevens-Johnson ou autre nécrolyse épidermique toxique.

Références : La Revue Prescrire 2009 ; 313 :833, 2008 ; 302 :255 et 2008 ; 291 :76

Informations cliniques

Mucolytiques et effets indésirables graves

Les mucolytiques, tel l'acétylcystéine, sont très fréquemment utilisés lors de toux dites « grasses » ou « productives », sans efficacité clinique tangible démontrée (Cf. PIJ-medic.info n°21). En revanche, le risque d'effets indésirables associé à ces médicaments, même très faible, est bien réel, en particulier des réactions d'hypersensibilité (urticaires, érythèmes, angioedèmes).

Une enquête de pharmacovigilance française a récemment décrit 70 cas de complications respiratoires liées à l'aggravation de l'encombrement bronchique, dont plus de la moitié concernaient des nourrissons de moins d'un an. La majorité de ces cas était grave et a nécessité une hospitalisation.

En réponse à ce rapport, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a décidé de contre-indiquer l'utilisation des mucolytiques chez les enfants de moins de 2 ans.

En cas d'affection aiguë des voies respiratoires, une bonne hydratation, l'humidification de l'air ambiant, une bonne hygiène nasale et l'éviction de la fumée du tabac sont les premières mesures à prendre. Les mucolytiques devraient être évités chez les petits enfants et ne pas être utilisés systématiquement chez les adultes avec une toux « grasse ».

Références : La Revue Prescrire 2008 ; 302 :174 et 2009 ; 311 :666 ; VIDALnews n°371, 30 avril 2010 ; Base de données Pharmavista, 6 mai 2010 (www.pharmavista.ch).

Antagonistes des récepteurs α -1 adrénergiques et syndrome de l'iris flasque per-opératoire

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a mis en garde ces dernières années contre le syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP) lié à la prise de médicament contre l'hyperplasie bénigne de la prostate (α -1 bloquants). Ce syndrome a été observé au cours d'opération de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par α -1 bloquants (tamsulosine (Pradif et génériques), alfuzosine (Xatral Uno et génériques), etc.). Le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires durant l'opération de la cataracte.

Un traitement actuel ou antérieur de médicaments α -1 bloquant (Alfuzosine, Pradif, etc.) contre l'hyperplasie bénigne de la prostate doit être signalé au chirurgien ophtalmologue avant une intervention de la cataracte, de manière à ce qu'il puisse anticiper une complication éventuelle du geste chirurgical.

Références : Afssaps, Département de pharmacovigilances, Vigilances N 41, Juin 2008. p.3.

MB

Le point sur : l'utilisation de la vitamine K (Konaktion)

Introduction ^[1,2,3] :

La vitamine K (phytoménadione) est une vitamine liposoluble qui ne peut être synthétisée par l'être humain et doit être ingérée par la nourriture pour prévenir certains désordres métaboliques. Elle se trouve surtout dans les légumes à feuilles vertes (choux, épinards, asperges, laitue, etc.).

Le rôle principal de la vitamine K est d'agir en tant que cofacteur dans l'activation des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X). Cette activation a lieu dans le foie et dépend du stock disponible de vitamine K et de la capacité du foie à l'utiliser efficacement.

Un déficit en vitamine K chez l'adulte peut être lié à différentes causes :

- Régime alimentaire insuffisant (jeûne prolongé, anorexie, nutrition parentérale totale non supplémentée),
- Malabsorption (insuffisance pancréatique ou biliaire),
- Traitement avec un antibiotique à large spectre altérant la flore intestinale.

Ce déficit se manifeste par des troubles de la coagulation et de la formation osseuse.

Il peut être diagnostiqué par l'allongement du TP (temps de thromboplastine ou « Quick ») ou l'augmentation de l'INR (mode d'expression standardisé du TP), qui explorent la voie extrinsèque ainsi que la voie commune de la coagulation (facteurs I, II, V, VII et X).

A noter également que les nouveau-nés présentent communément un déficit en vitamine K (intestins stériles, fonction hépatique immature, transfert placentaire et contenu dans le lait maternel de la vitamine K faibles), raison pour laquelle ils sont en principe substitués à la naissance.

Les anticoagulants coumariniques, comme l'acénocoumarol (Sintrom) et la phenprocoumone (Marcoumar), ont une structure similaire à celle de la vitamine K. Leur activité repose sur l'inhibition d'une enzyme clé du cycle de la vitamine K, empêchant ainsi l'activation des facteurs vitamine K dépendants. L'administration de vitamine K est l'une des méthodes permettant de reverser l'effet des anticoagulants coumariniques, appelés aussi antivitamines K (AVK).

Dans ce document, nous allons aborder les aspects suivants :

1. Utilisation de la vitamine K pour reverser l'effet anticoagulant des AVK
2. Utilisation de la vitamine K chez les patients avec un TP allongé, en l'absence d'AVK

1. Utilisation de la vitamine K pour reverser l'effet anticoagulant des AVK ^[1,2,3,4] :

La vitamine K est l'antidote des anticoagulants coumariniques.

Elle peut être utilisée en cas de surdosage de ces dernières ou pour reverser rapidement leur effet, par exemple en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale non programmée. La posologie dépend de l'INR mesuré et des complications présentes ou possibles (présence ou risque de saignement).

Une étude menée en Grande-Bretagne analysant de façon prospective plus de 18'000 hospitalisations consécutives a placé les AVK au 3^{ème} rang des hospitalisations d'origine médicamenteuse, après les antiagrégants plaquettaires et les diurétiques (Pirmohamed, BMJ 2004).

Du fait d'un rapport dose-réponse variable, les surdosages en AVK sont relativement fréquents, même chez des patients stables depuis plusieurs mois. Leur marge thérapeutique relativement étroite entraîne un risque de saignement accru. Les facteurs de risques de surdosage les plus souvent cités sont ^[4] :

- L'âge > 65 ans,
- Le sexe féminin,
- Les antécédents de surdosage aux AVK,
- Les interactions médicamenteuses (p.ex. antibiotiques, amiodarone),
- Les apports en vitamine K (le manque ou les apports irréguliers),
- Certaines co-morbidités (insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, cancer),
- Certaines situations cliniques (fièvre, diarrhée).

Informations cliniques

Il existe plusieurs guidelines de prise en charge des surdosages en antivitamines K. Parmi celles-ci, deux ont été retenues et synthétisées : celles de UpToDate [5], et celles de la Haute autorité de santé française [6].

Voici en résumé les attitudes recommandées :

Situation clinique	Attitude
INR supratherapeutique mais < 5, absence de saignement	<ul style="list-style-type: none">➤ Sauter une prise d'AVK ou diminuer la dose.➤ Poursuivre l'AVK à doses réduites jusqu'à un INR thérapeutique (contrôler l'INR plus fréquemment).➤ Pas d'apport de vitamine K.
INR ≥ 5 mais < 9, absence de saignement	<ul style="list-style-type: none">➤ Arrêter l'AVK.➤ Reprendre quand l'INR est à nouveau thérapeutique.➤ Si le risque de saignement est élevé, administrer 1-2.5 mg de vitamine K per os.
INR ≥ 9, absence de saignement	<ul style="list-style-type: none">➤ Arrêter l'AVK.➤ Reprendre quand l'INR est à nouveau thérapeutique, à doses plus faibles.➤ Administrer 5-10 mg de vitamine K per os. Répéter l'administration si nécessaire.
INR supratherapeutique, saignement sévère ou menaçant la vie	<ul style="list-style-type: none">➤ Arrêter l'AVK.➤ Administrer 10 mg de vitamine K en i.v. lent. Répéter l'administration si nécessaire toutes les 12h.➤ Administrer du plasma frais congelé ou du Prothromplex, selon la situation.
Chirurgie et acte invasif urgent non programmé, avec risque de saignement	<ul style="list-style-type: none">➤ Arrêter l'AVK.➤ Administrer 5 mg de vitamine K per os.➤ Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (INR < 1.5 ou < 1.2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K, administrer du Prothromplex et contrôler l'INR avant l'intervention.

Attention : tenir compte de la demi-vie et du cycle entéro-hépatique de la phenprocoumone (Marcoumar) !

Administration de la vitamine K :

Une méta-analyse (Dezee, Arch Intern Med 2006) de 10 études randomisées et 11 études prospectives a été réalisée pour déterminer l'efficacité relative des différentes voies d'administration de la vitamine K en termes d'amélioration de l'INR chez des patients surdosés en AVK (INR entre 4 et 10, sans saignement).

Le pourcentage de patients avec un INR entre 1.8 et 4, 24h après l'arrêt de la warfarine et l'administration de vitamine K par différentes voies, était la suivante :

- Placebo : 20%
- Vitamine K sous-cutanée : 31%
- Vitamine K intraveineuse : 77%
- Vitamine K orale : 82%.

Les auteurs en concluent les éléments suivants : la voie sous-cutanée n'est pas meilleure que le placebo dans cette indication et ne devrait de ce fait pas être utilisée. Etant donné que la voie orale et la voie parentérale sont d'efficacité équivalente, la voie orale devrait être préférée chaque fois que possible en raison du risque de réaction anaphylactique avec la voie intraveineuse.

La dose efficace est difficile à déterminer. Il semble qu'elle se situe entre 1 et 2.5 mg et qu'une dose plus élevée (≥ 5 mg) rende le patient temporairement résistant (pendant quelques jours à quelques semaines) pour la suite de son traitement par AVK (anticoagulation efficace difficile à obtenir).

A noter que le délai de réponse à la vitamine K (réduction substantielle de l'INR) est en général de 24-48h.

Informations cliniques

Efficacité clinique réelle :

Lorsque l'INR se situe entre 5 et 9 et qu'il n'y a pas de saignement, le risque d'hémorragie sévère dans les 30 jours est estimé approximativement à 1% [1].

Ce risque diminue-t-il lorsque l'INR est rapidement corrigé par administration de vitamine K ?

C'est ce qu'a tenté d'évaluer une étude multicentrique randomisée et contrôlée contre placebo récente (Crowther, Ann Intern Med 2009), commentée dans la Revue Médicale Suisse [7].

Cette étude a suivi pendant trois mois 724 patients ayant présenté un INR entre 4 et 10 (sans saignement clinique) auxquels on a administré de vitamine K. Les résultats montraient que la vitamine K abaissait l'INR, mais sans pour autant réduire le risque de complications hémorragique par rapport au placebo (taux global d'hémorragies : 15%, incidents sévères : 2%). Ainsi, dans cette étude, l'amélioration d'un paramètre mesuré par le médecin n'avait pas de répercussion pour le patient.

Les auteurs du commentaire publié dans la Revue médicale suisse estiment cependant que ces résultats, sur la base d'une seule étude, ne devraient pas modifier les habitudes de prise en charge, dans la mesure où la vitamine K est un traitement simple et bon marché qui comporte peu de risques, si ce n'est de déstabiliser l'anticoagulation pendant quelques temps. Un effet, même marginal, justifierait son utilisation.

2. Utilisation de la vitamine K chez les patients avec un TP allongé, en l'absence d'AVK :

La supplémentation en vitamine K chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère n'est souvent pas efficace, sauf en cas de déficit alimentaire (p.ex. malnutrition, malabsorption).

Le foie est le site principal de synthèse des facteurs de la coagulation. En cas d'insuffisance hépatique, la synthèse de ces facteurs devient déficiente, ce qui conduit à des troubles de la coagulation et, par conséquent, un allongement du TP. Dans ce cadre, une supplémentation en vitamine K n'est souvent pas suffisante pour améliorer la coagulopathie, le foie n'étant plus capable de l'utiliser efficacement.

L'administration de vitamine K peut être tentée pour distinguer l'origine alimentaire ou organique d'un TP allongé : 10 mg i.v. au jour 1, puis nouveau dosage du TP au jour 2. Si le TP ne s'améliore pas, l'apport thérapeutique de vitamine K n'est pas utile (insuffisance hépatocellulaire). S'il se normalise, l'apport thérapeutique est utile et recommandé (carence alimentaire) : 10 mg 3x/semaine, si possible per os [8].

Conclusion :

L'utilisation de la vitamine K pour reverser l'effet anticoagulant des AVK est courante et suit des schémas d'administration précis. Elle corrige efficacement l'INR (en 24-48h), mais ne réduit pas forcément le risque hémorragique à moyen terme. Son principal inconvénient est de compliquer l'obtention d'une anticoagulation efficace après la reprise du traitement par AVK.

L'utilisation de la vitamine K chez les patients avec un TP allongé, mais non traités par AVK, n'est souvent pas efficace si le problème est lié à une insuffisance hépatocellulaire et non à une carence alimentaire en vitamine K.

Références :

- [1] Base de données UpToDate, Overview of vitamine K, www.utdol.com, consultée le 14.04.10.
- [2] Gschwind L., Etat des lieux et amélioration de la prescription de l'acénocoumarol, Diplôme de Master of Advanced Studies en pharmacie hospitalière, Genève, janvier 2009.
- [3] Base de donnée UpToDate, Tests of the liver's biosynthetic capacity, www.utdol.com, consultée le 14.04.10.
- [4] Cadiou G et al., Facteurs de risque de surdosage en antivitamines K : une étude de cas-témoins menée chez des patients non sélectionnés admis dans un service d'urgences, J Pharm Clin, vol. 28, n°2, avril-mai-juin 2009.
- [5] Base de donnée UpToDate, Correcting excess anticoagulation after warfarin, www.utdol.com, consultée le 14.04.10.
- [6] Recommandations pour la pratique clinique du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT), avec la participation de la Haute Autorité de santé (HAS), Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et à l'hôpital, avril 2008.
- [7] Maître S et Fumeaux T, INR trop élevé sous anticoagulation orale : la vitamine K est-elle vraiment utile ?, Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1582.
- [8] Furger P, SURF Guide médical thérapeutique, Médecine et Hygiène, 2001.

CB

Informations pratiques

Utilisation des suppléments oraux de calcium-vitamine D3

Jusqu'à présent, nous avons à disposition deux formes de suppléments oraux de calcium-vitamine D3 :

- le Calcium-Sandoz D3 f (cpr à croquer à l'abricot, contenant 500 mg de calcium et 400 UI de vit. D3)
- le Calcium-Sandoz D3 ff (sachets au citron, contenant 1000 mg de calcium et 800 UI de vit. D3).

En prévention de l'ostéoporose, les doses journalières recommandées dans la littérature pour les adultes sont d'environ 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D3, soit un sachet de Calcium-Sandoz D3 ff ou deux comprimés de Calcium-Sandoz D3 f.

Il arrive que le choix de la forme administrée soit laissé au personnel soignant, en fonction des goûts et possibilités du patient (capacité à croquer les comprimés, présence de salive ou non, facilité à la déglutition, etc.). Du fait de la présence de ces deux formes d'administration, des erreurs de dosage apparaissent parfois (p.ex. un seul comprimé à croquer au lieu de deux, le médecin prescrivant 1 cpr/jour sans savoir quelle forme va être donnée au patient).

Afin de faciliter la prise de ce médicament et éviter les erreurs de dosage, la Commission des médicaments a décidé de ne retenir qu'une seule forme de supplément de calcium-vitamine D3, qui réponde à toutes les exigences en termes de dose et de forme d'administration.

Elle a donc remplacé la gamme de Sandoz par le Calcimagon-D3 Forte : il s'agit d'un comprimé qui contient 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D3, avec arôme citron, qui peut être soit sucé ou mâché, soit dispersé dans un peu d'eau (attendre quelques minutes et bien remuer !).

En résumé :

Il n'existe dorénavant plus qu'une seule forme de supplément de calcium-vitamine D3 en liste : le Calcimagon-D3 Forte.

La posologie recommandée pour ce médicament est de **1 cpr/jour**.

Le comprimé peut être soit sucé ou mâché, soit dispersé dans un peu d'eau.

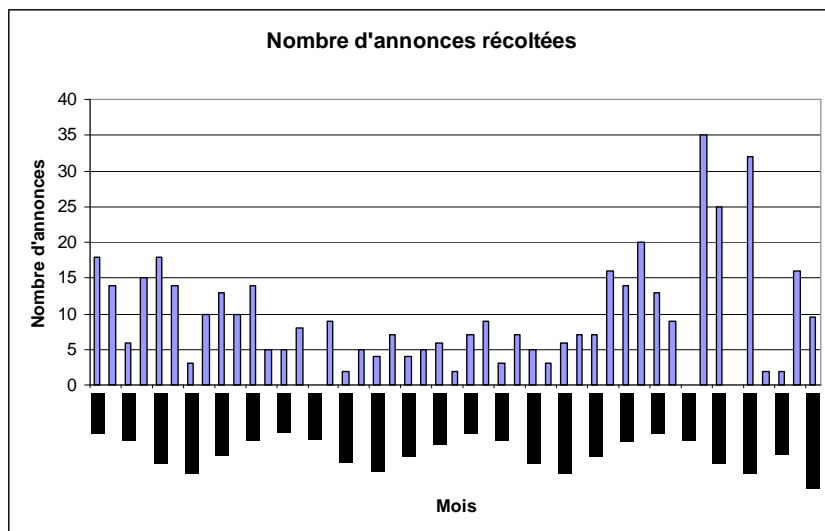
CB

Risque médicamenteux

Annonces d'incidents

Annonces d'incidents de mai 2006 à fin mars 2010

- Nombre total d'annonces d'incidents : **435**
- Evolution du nombre d'annonces :



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

Etapes	Pourcentage des annonces
Prescription	10%
Retranscription	11%
Livraison et préparation	40%
Administration	39%

- Types d'erreurs annoncées :

