



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 Dr Giorgio Terazzi
Mme Carole Bornand Dr Emilio Valvini
Dr Hervé Duplain Dr Gérard Vielle
Dr Grégoire Gremaud Dr Joël Wermeille
Dr Laslo Pataki

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
 - L-bupivacaïne (Chirocaïne)
 - Fondaparinux (Arixtra)
 - Prasugrel (Efient)
 - Triptan oral
 - Hydrochlorothiazide (Esidrex)
 - Ceftazidime (Fortam)
 - Imipenem/cilastatine (Tienam) et Meropenem
 - Moxifloxacin (Avalox)

INFORMATIONS CLINIQUES

- Le point sur : l'utilisation de la vitamine D en gériatrie
- Equivalence entre le fondaparinux (Arixtra) et les HBPM

INFORMATIONS PRATIQUES

- Suivi thérapeutique des médicaments (ou TDM)

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 : juillet 2010 - janvier 2011

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Antabus cpr 400 mg	-	Médicament très peu utilisé et effets indésirables parfois très graves (hépatites aiguës).
Dormicum amp 15 mg/3 ml	-	Médicament très peu utilisé. Reste dans la liste : Dormicum amp 5 mg/1 ml et 50 mg/10 ml.
Ethanol 96% amp. 50 ml	Ethanol 94% amp 100 ml	En rupture de stock pour une durée indéfinie chez le fabricant. Attention : changement de volume, donc changement du nombre d'ampoule à stocker dans les antidotes).
Fortam amp. 1 et 2 g	-	Voir commentaire p.7. Alternatives disponibles dans la liste : Cefuroxime ou Rocephine.
Haldol gouttes 2 mg/ml 100 ml	-	Médicament très peu utilisé. Reste dans la liste : Haldol gouttes 2 mg/ml 15 ml.
Isoptin amp 5 mg/2 ml	Isoptin amp 5 mg/2 ml	Retiré du marché par le fabricant. Importation de l'équivalent allemand (ordonnance interne nominale nécessaire, possible à postériori).
Nozinan 4% gttes 125 ml	-	Médicament très peu utilisé. Reste dans la liste : Nozinan 4% gttes 30 ml.
Ondansetron amp 8 mg/4 ml	-	Médicament très peu utilisé (oncologie). Reste dans la liste : Ondasetron amp 4 mg/2 ml.
Ortho-Gynest crème vaginale 80 g	Oestro-Gynaedron crème vaginale 50 g	Retiré du marché par le fabricant. Autre alternative disponible dans la liste : Ortho-Gynest ovule 0.5 mg
Parexat cpr 20 mg	Paroxetine cpr 20 mg	Changement de nom par le fabricant.
Phényléphrine gttes opht. 5% 10 ml	Néosynéphrine gttes opht. 5% 10 ml	Retiré du marché par le fabricant.
Tienam amp. 500 mg	Meropenem amp. 500 mg et 1 g	Voir commentaire p.8. Equivalence de dose : Tienam 500 mg 4x/j = Meropenem 1 g 3x/j. Ampoules 500 mg pour les patients avec une insuffisance rénale.

CB

Liste des médicaments

Médicaments introduits

- **Chlorhexidine teinture 0.5% colorante rouge 100 ml**
Teinture colorante rouge, introduite en complément de gamme à la teinture incolore 500 ml.
- **Ivracaïn 0.5% amp 20 ml (chloroprocaïne)**
Anesthésique local de type ester, destiné à l'anesthésie endoveineuse régionale lors d'interventions chirurgicales de moins de 45 minutes sur les membres supérieurs et inférieurs, en raison d'une rapidité à l'induction et d'une vitesse de dégradation supérieures à celles de la lidocaïne.
- **Mépivacaïne 1.5% amp 20 ml (mépivacaïne)**
Anesthésique local équivalent à la lidocaïne, introduit en complément de gamme en raison d'une potentielle toxicité moindre sur les nerfs.
- **Multihance seringue prête 15 ml (acide gadobénique)**
Produit de contraste introduit sous une nouvelle forme pour faciliter l'administration.
- **Perfalgan amp 500 mg/50 ml (paracétamol)**
Antalgique post-opératoire destiné à la pédiatrie, présentant une meilleure absorption et un délai d'action plus rapide que les suppositoires de Dafalgan utilisés actuellement. Pourrait également convenir aux adultes ayant besoin d'une dose plus faible de paracétamol.
- **Tramadol cpr retard 50 mg (tramadol)**
Nouvelle forme galénique retard, introduite en complément de gamme.

CB

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : janvier - juillet 2010

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
A ugmentin amp 1.2 et 2.2 g	Co-Amoxicilline amp 1.2 et 2.2 g	
A ugmentin amp 550 mg et 1.1 g	Co-Amoxi amp 550 mg et 1.1 g	
B leu de Méthylène 1% amp 10 mg/1 ml	Methylenblau 1% amp 50 mg/5 ml	Antidote.
	B ridion amp 200 et 500 mg	Médicament d'urgence disponible pour l'Anesthésie
C alcium gluconate gel 2.5% 100 g	HF Antidote gel 2.5% 25 g	Antidote.
C alcium-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 efurim cpr 250 et 500 mg	Cefuroxime cpr 250 et 500 mg	
C hloraldurat caps 250 et 500 mg	-	Alternative disponible dans la liste : Nervifène sirop ou autre somnifère.
D iamicon cpr 80 mg	Gliclazide cpr retard 30 mg	1 cpr de Diamicon 80 mg 2x/j (1-0-1) = 2 cpr de Gliclazide retard 30 mg 1x/j (2-0-0)
	D ipeptiven 20% amp 100 ml	Disponible sans ordonnance interne pour le service des Soins Intensifs.
D isoprivan PFS 2% 50 ml	-	
	D istraneurin mixture sol 50 mg/ml, 300 ml	
E fexor cpr 37.5 mg, ER caps 75 et 150 mg	Venlafaxine cpr 37.5 mg, ER caps 75 et 150 mg	
	E fient cpr 5 et 10 mg	Disponible sans ordonnance interne pour les services de Sauvetage et des Soins Intensifs.
	G aramycine amp 80 mg/2 ml	Médicament d'urgence stocké à la pharmacie pour le traitement des endocardites.
G aramycine 0.1% onguent	Garamycine 0.1% crème	
G limepiride cpr 1 mg	-	Ordonnance interne si besoin.
	G lucose sachets 16 g (4 cpr à 4 g)	
H ydromorphone amp 4 mg/1 ml	Palladon amp 2 mg/1 ml	
I nsuline Novorapid fio 100 UI/ml, 10 ml	-	Les stylos jetables de Novorapid (Flexpen) sont disponibles dans la liste.
L ipovenoes 20% 250 ml	Lipofundin 20% 250 ml	
M eningitec fio 0.5 ml	NeisVac-C amp ser 0.5 ml	
M orphine amp 3 mg/10 ml	-	Alternative disponible dans la liste : Morphine amp 2 mg/2 ml.

Liste des médicaments

Récapitulatif des modifications de la liste : janvier - juillet 2010

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
M orphine HCl perf 100 mg/100 ml	Morphine Sulfate perf 100 mg/100 ml	
M ydriaticum 0.5% gttes opht 10 ml	Tropicamide 0.5% monodoses gttes opht	Monodoses.
	N aropine 0.2% amp 10 ml et polybag 200 ml, 0.5% amp 10 ml, 0.75% amp 10 ml et 20 ml, 1% amp 20 ml	
N atrium citrate 3.8% amp 2 ml	Citrate de sodium 47% amp 10 ml	Changement des recommandations concernant le citrate de sodium.
	N eulasta amp ser 6 mg/0.6 ml	Disponible sans ordonnance interne pour le service d'Oncologie.
	P abal amp 0.1 mg/1 ml	
	P lavix cpr 300 mg	Disponible sans ordonnance interne pour les services de Sauvetage et des Soins Intensifs.
	R amipril HCT 2.5/12.5 mg et 5/25 mg	
O tosporin gttes otol	Panotile gttes otol.	
P asta boli pâte 400 g	Argile verte pâte 100 g	Disponible sans ordonnance interne pour le service de Gynécologique (mastites).
	S eroquel XR cpr 300 mg	
	T emesta amp 4 mg/1 ml	
	T etracaïne SDU 1% gttes opht	
T issucol Duo amp ser 1 et 2 ml	Tisseel amp ser 2 et 4 ml	
T opaceta gel 50 g	Euceta camomille et arnica gel 50 g	
	T racrium amp 50 mg/5 ml	
T riatec cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	Ramipril cpr 1.25, 2.5 et 5 mg	
	U ltiva amp 1 mg	
V itafissan N crème 50 g	Pommade protectrice à l'huile de calendula 200 ml	Alternative économique et appréciée pour les effleurements.
V itamine B6 amp 100 mg		Alternative disponible : Becilan amp 250 mg/5 ml (ordonnance interne nécessaire).
Z antic cpr eff 150 mg	-	Alternatives disponibles dans la liste : Zantic cpr 150 et 300 mg.
Z inacef amp 750 mg et 1.5 g	Cefuroxime amp 750 mg et 1.5 g	

CB

Informations de la Commission des médicaments

L-bupivacaïne (Chirocaïne)

Demande d'introduction dans la liste, en alternative à la ropivacaïne (Naropine) et à la bupivacaïne, pour les anesthésies péridurales et les blocs périphériques.

En considérant les données actuelles à disposition, la L-bupivacaïne présente un profil efficacité/risque comparable à celui de la Naropine (ropivacaïne). Les deux molécules ont l'avantage d'être moins cardiotoxiques que la bupivacaïne en cas de surdosage accidentel.

Cependant, la ropivacaïne est actuellement nettement moins chère que la L-bupivacaïne : environ CHF 6000.-/an de différence. Cette différence de coût va de plus s'accroître avec la sortie des génériques de la ropivacaïne.

La Commission des médicaments ne voit donc pas d'avantage à introduire la Chirocaïne en liste au côté de la Naropine. A noter que les autres hôpitaux publics de Suisse romande n'ont en principe référencé qu'une seule des deux molécules, le plus souvent la ropivacaïne.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de ne pas introduire la Chirocaïne en liste au côté de la Naropine et de la bupivacaïne, afin de ne pas faire augmenter sans valeur ajoutée les coûts de cette classe thérapeutique.

Fondaparinux (Arixtra)

Demande d'introduction dans la liste à la place ou en complément à l'énoxaparine, pour la prophylaxie et le traitement des maladies thrombo-emboliques veineuses (TVP, EP) et pour le traitement du syndrome coronarien aigu (STEMI, AI/NSTEMI), en raison d'une posologie plus simple (1x/j au lieu de 2x/j) dans certaines indications, du moindre risque d'effets secondaires de type « HIT » et d'un emploi de plus en plus fréquent dans certains centres universitaires.

Le dossier du fondaparinux a déjà été évalué il y a quelques mois (séance de la Commission des médicaments du 15 septembre 2009, PIJ-medic.info n°23) et accepté uniquement dans le cadre spécifique de la Cardiologie (AI/NSTEMI avec stratégie conservative).

En effet, la Commission des médicaments n'avait pas souhaité introduire le fondaparinux pour les autres indications, en considérant le plus grand recul dont nous disposons avec l'énoxaparine, les aspects de sécurité d'emploi (utilisation péri-opératoire délicate, posologie pour des patients dont la fonction rénale est diminuée à < 50 ml/min peu convaincante, risque de thrombose en cas de PCI) et des aspects pratiques liés à l'utilisation des HBPM (nombreux guidelines en place avec l'énoxaparine).

Les avantages et inconvénients du fondaparinux versus énoxaparine n'ont pas changé depuis la dernière évaluation et le fait d'avoir mis les deux molécules en concurrence a permis de réaliser une économie d'environ CHF 40'000.-/an. Cette situation favorable serait caduque si nous avions deux HBPM (ou analogues) différentes référencées dans la liste des médicaments.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de ne pas revenir sur sa position de septembre 2009 et de ne pas introduire l'Arixtra dans la liste des médicaments pour d'autres indications que l'AI/NSTEMI.

Un tableau d'équivalence entre le fondaparinux et les autres HBPM est proposé dans ce bulletin d'information (p. 12), afin de faciliter le switch fondaparinux-énoxaparine dans les indications thrombo-emboliques veineuses.

Politique du médicament

Prasugrel (Efient)

Demande d'introduction dans la liste pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu traités par une PCI, en raison d'un emploi de plus en plus fréquent dans certains centres universitaires.

Le dossier du prasugrel a déjà été évalué il y a quelques mois (séance du 19 janvier 2010, PIJ-medic.info n°24) et accepté uniquement dans le cadre spécifique des services hébergeant des patients avant un transfert pour angioplastie vers un centre qui utilise préférentiellement le prasugrel (Urgences, Ambulances, Soins Intensifs).

Cependant, la Commission des médicaments a estimé qu'il était prématuré de préférer le prasugrel au clopidogrel pour l'ensemble de l'hôpital, étant donné les risques liés à son utilisation (risques hémorragiques plus élevés, posologie pratiquement pas évaluée pour les patients de plus de 75 ans et de < 60 kg, contre-indication en cas d'antécédent d'AIT ou d'AVC) et la différence de prix entre les deux molécules (surcoût d'environ CHF 40'000.-/an avec le prasugrel).

Depuis la sortie de l'Efient sur le marché, la pharmacie reçoit en moyenne deux ordonnances internes par mois pour ce médicament. Il ne répond donc actuellement pas aux critères d'introduction en liste et son utilisation dans nos institutions reste limitée.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de ne pas revenir sur sa position de janvier 2010 et de ne pas introduire l'Efient dans la liste des médicaments.

Triptan oral

Demande d'introduction dans la liste pour le traitement des crises migraineuses, suite à des plaintes du personnel soignant des Urgences quant à des ruptures d'approvisionnement de la forme injectable (oubli de commande des unités de soins) et des difficultés rencontrées lors de l'administration de l'Imigran en stylo injectable.

Une évaluation des triptans avait été effectuée en 2006 par la Commission des médicaments et cette dernière n'avait retenu que la forme injectable pour les raisons suivantes :

- Le sumatriptan injectable représente le triptan le plus efficace, dont le délai d'action est le plus court (env. 10 minutes versus 30 minutes pour les formes per os).
- Les patients qui se rendent aux Urgences pour des migraines ont des risques plus importants de présenter une crise déjà avancée. L'utilisation du triptan le plus rapide et le plus efficace se justifie (à plus forte raison si le patient présente également des nausées).
- Les triptans d'administration nasale présentent une absorption avant tout gastro-intestinale. Leur délai d'action s'approche par conséquent davantage de celui des formes per os que de celui des formes injectables.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de maintenir sa position de 2006, qui semble cohérente avec une utilisation hospitalière de ces molécules, et de ne pas introduire de triptan per os dans la liste des médicaments.

D'autre part, elle demande aux pharmaciens de s'assurer d'un stock adéquat des cartouches et des stylos d'Imigran sur les différents sites (services des Urgences somatiques et pharmacies).

Politique du médicament

Hydrochlorothiazide (Esidrex)

Demande d'introduction dans la liste à la place de la chlortalidone comme diurétique thiazidique de référence, étant donné que l'hydrochlorothiazide se trouve dans la plupart des associations à doses fixes d'antihypertenseurs.

Si l'on résume les avantages de ces deux diurétiques thiazidiques, il ressort les éléments suivants :

- Chlortalidone (Hygroton) : Diurétique thiazidique le mieux évalué sur des critères de morbi-mortalité (étude ALLHAT, etc.). D'autre part, un tableau d'équivalence entre les diurétiques thiazidiques figure dans la liste des médicaments, rendant le switch hydrochlorothiazide-chlortalidone (ou vice-versa) relativement aisé.
- Hydrochlorothiazide (HCT) (Esidrex) : Diurétique thiazidique se trouvant dans la très grande majorité des associations d'antihypertenseurs à doses fixes (en particulier les associations IEC/diurétique et sartan/diurétique). Son introduction en liste faciliterait la prescription des associations d'antihypertenseurs au sein des institutions (ajustement de la dose de diurétique ou suite de traitement d'une association IEC/sartan + HTC initiée en ambulatoire).

En considérant les éléments ci-dessus et le profil efficacité/risque comparable de ces deux molécules, la Commission des médicaments prend la décision de mettre au premier plan les avantages pratiques de l'HCT et de remplacer dans la liste des médicaments l'Hygroton par l'Esidrex.

Ceftazidime (Fortam)

Demande de suppression de la liste en raison d'une consommation peu importante et d'un double emploi par rapport à la Cefepime.

La Ceftazidime est une céphalosporine de 3^{ème} génération qui, contrairement à la ceftriaxone (Rocephine), couvre le *Pseudomonas aeruginosa*. Par contre, cette molécule ne présente pas d'avantage au niveau de son spectre par rapport à la Cefepime (anciennement Maxipime). Elle est peu utilisée (env. 250 amp./an versus 800 amp./an pour la Cefepime), présente l'inconvénient de s'administrer 3x/j (versus 2x/j pour la Cefepime) et d'être un peu plus chère (35.-/j versus 28.-/j pour la Cefepime).

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de supprimer le Fortam de la liste des médicaments, puisqu'il peut en principe être remplacé aisément par la ceftriaxone (Rocephine) ou la Cefepime.

Pour les quelques indications spécifiques et rares de cette molécule (en particulier en cas de surinfection pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose), le Fortam pourra être obtenu au moyen d'une ordonnance interne nominale.

Politique du médicament

Imipenem/cilastatine (Tienam) et Meropenem

Demande de remplacement de la carbapénème actuellement référencée dans la liste (imipenem/cilastatine : Tienam) par le meropenem, en raison d'une chute de prix très importante de ce dernier suite à l'arrivée sur le marché de génériques des deux molécules.

Actuellement, le meropenem et l'imipenem/cilastatine sont disponibles au même prix, ce qui n'était pas le cas ces dernières années. Ils ont un spectre d'activité antibactérienne superposable.

Le meropenem présente l'avantage de s'administrer 3x/j (versus 4x/j pour l'Imipenem/cilastatine) et d'être recommandé pour traiter les infections du SNC (contrairement à l'Imipenem/cilastatine).

Le seul avantage de l'imipenem/cilastatine est d'être déjà bien connu des utilisateurs.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de remplacer dans la liste des médicaments le Tienam par le Meropenem.

A titre indicatif, la posologie de Tienam 500 mg/6h équivaut à du Meropenem 1g/8h.

Des ampoules de Meropenem à 500 mg seront disponibles pour l'adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Moxifloxacine (Avalox)

Demande de remplacement de la fluoroquinolone « respiratoire » actuellement référencée en liste (levofloxacine : Tavanic) par la moxifloxacine (Avalox), en raison de l'arrivée sur le marché de la forme injectable de cette dernière.

Les avantages de la moxifloxacine sont sa posologie claire (400 mg 1x/j versus 500 mg 1-2x/j pour la levofloxacine) et le fait qu'elle n'ait pas besoin d'être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

Par contre, il semble que ses effets indésirables soient un peu plus importants (en particulier en ce qui concerne l'allongement du QT), sont coût plus élevé (+ 2500.-/an par rapport à la levofloxacine) et sa présentation moins pratique (ampoules de 250 ml versus 100 ml pour la levofloxacine).

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments prend la décision de maintenir le Tavanic dans la liste des médicaments et de ne pas le remplacer par l'Avalox.

CB et JW

Le point sur : l'utilisation de la vitamine D en gériatrie

Introduction :

La vitamine D connaît actuellement un regain d'intérêt dans le milieu scientifique.

Il semble en effet qu'un taux sérique de vitamine D insuffisant soit un paramètre étiologique important dans la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques métaboliques (diabète), cardiovasculaires, néoplasiques ou auto-immunes (sclérose en plaques).

Dans le domaine de la gériatrie, des taux bas de vitamine D sont surtout associés à de l'ostéoporose, une faiblesse musculaire, un risque accru de chutes et de fractures.

En effet, selon plusieurs études portant sur des patients âgés, la vitamine D aurait non seulement un effet direct sur les os, mais également sur les cellules musculaires. Elle améliorerait de façon dose-dépendante la force, la coordination et l'équilibre, réduisant ainsi le risque de chute.

Une carence en vitamine D sous sa forme classique se caractérise par un rachitisme ou une ostéomalacie. Elle est, de nos jours, rarement observée dans les pays développés ^[1,2,3,4].

Le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (ou 25(OH)D) est le meilleur indicateur pour mesurer le statut en vitamine D. Actuellement, le taux de 25(OH)D est considéré comme « normal » lorsqu'il se situe entre 30-60 ng/ml (= 30-60 mcg/l ou 75-150 nmol/l). La définition de cette norme, ainsi que celle d'une insuffisance ou d'une déficience en vitamine D, est cependant floue et sujette à caution.

D'une part, les taux de 25(OH)D peuvent sensiblement varier selon la saison, l'exposition au soleil, l'âge et la race (les patients noirs, plus pigmentés, ont par exemple des taux systématiquement inférieurs).

D'autre part, la base scientifique sur laquelle ces limites sont fixées est peu claire. Les valeurs de référence utilisées auparavant provenaient de la WHO (World Health Organization) et considéraient des taux < 20 ng/ml (50 nmol/l) comme insuffisants et < 10 ng/ml (25 nmol/l) comme déficients. Cependant, depuis quelques années, la plupart des laboratoires de référence ont augmenté la limite inférieure pour juger d'une insuffisance et l'ont fixée à 30 ng/ml (75 nmol/l), sans que nous n'ayons trouvé de travaux solides qui justifient ce changement. De ce fait, la prévalence des patients ayant un taux insuffisant de 25(OH)D a très nettement augmenté, pour se situer entre 50-80% dans la population générale et vers 70% chez les patients âgés vivant dans les établissements de soins.

Selon la NHANES (National Health and Nutrition Evaluation Survey), en 2005 et 2006, les taux moyens de 25(OH)D dans les différents groupes d'âge aux Etats-Unis étaient de 24 ng/ml (60 nmol/l), un niveau considéré comme insuffisant selon les nouvelles valeurs de référence des laboratoires ^[1,2,5].

Les principaux facteurs de risque de carence sont les suivants :

- Age avancé
- Patients grabataires ou institutionnalisés
- Ostéoporose
- Malabsorption suspectée ou avérée (p.ex. mucoviscidose, insuffisance pancréatique, maladie inflammatoire du colon, maladie biliaire, chirurgie gastrique lourde) ^[1,3,5].

Pour faire le point sur l'utilisation de la vitamine D en gériatrie, nous nous proposons donc de répondre aux questions suivantes :

1. Les suppléments en vitamine D ont-ils démontré leur efficacité dans la prévention des chutes ?
2. A partir de quel taux de 25(OH)D faut-il supplémenter ?
3. Quel principe actif et forme galénique faut-il utiliser ?
4. Quelle posologie faut-il prescrire ?

1. Les suppléments en vitamine D ont-ils démontré leur efficacité dans la prévention des chutes ? ^[2,4,5,6,7,8]

De nombreuses études ont examiné l'efficacité des suppléments en vitamine D pour réduire le risque de chutes chez les patients âgés. Dans ces études, l'efficacité de la vitamine D semble dépendante de la dose administrée et varie selon le taux sérique de base de 25(OH)D.

Informations cliniques

Trois méta-analyses récentes les ont reprises et arrivent aux conclusions suivantes :

- La méta-analyse de la *revue Cochrane*, datant de 2009 et incluant 20 études randomisées menées en milieu communautaire, n'a pas trouvé de différence cliniquement significative chez les patients supplémentés en vitamine D en ce qui concerne le risque de chutes, leur nombre ou le risque de fractures. Seules deux études ont considéré le taux sérique basal de 25(OH)D : le nombre de chutes était alors diminué chez les patients dont le taux de 25(OH)D était abaissé à l'inclusion dans l'étude ^[7].
- Une autre méta-analyse, publiée en 2009 dans le *BMJ* et incluant 8 études randomisées et 2426 patients, montrait après quelques mois une réduction du risque de chute de 19% dans les études où les patients recevaient un supplément de vitamine D de 700-1000 UI/jour (mais pas pour les doses journalières inférieures). Le risque de chute était diminué de 23% dans les études dans lesquelles un taux sérique de 25(OH)D > 24 ng/ml était atteint ^[4].
- La dernière méta-analyse à ce sujet, datant de 2010 et incluant 10 études menées en milieu communautaire et institutionnel, a montré un risque relatif de chutes de 0.86 chez les patients supplémentés en vitamine D (200-1000 UI) comparé à ceux sous placebo. Le taux sérique basal de 25(OH)D mesuré était ≤ 30 ng/ml. La réduction du risque était supérieure dans le groupe de patients prenant au moins 800 UI/jour de vitamine D, ceux non institutionnalisés, ceux prenant également un supplément de calcium et ceux sans histoire de chutes préalable ^[8].

En résumé, selon ces trois méta-analyse, il semble que l'administration de supplément de vitamine D soit utile pour réduire le risque de chutes, mais surtout dans certains groupes de patients (en particulier ceux avec un taux sérique basal de 25(OH)D abaissé) et à une posologie journalière d'au moins 800 UI.

2. A partir de quel taux de 25(OH)D faut-il supplémenter ? ^[5,9]

Plusieurs larges études observationnelles se sont penchées sur cette question, pour savoir s'il y a un taux minimum de 25(OH)D au-dessous duquel des effets défavorables sur la sphère musculo-squelettique sont plus susceptibles d'apparaître.

Dans une étude récente portant sur 1194 hommes âgés (en moyenne 71 ans) suivis pendant 11 ans en milieu communautaire, le risque de fracture est augmenté uniquement lorsque le taux de 25(OH)D est < 16 ng/ml (40 mmol/l). A noter que seuls 5% des patients entraient dans cette catégorie et seulement 3% de toutes les fractures observées étaient potentiellement attribuables au taux de 25(OH)D < 16 ng/ml ^[9]. D'autres études récentes arrivent aux conclusions contradictoires suivantes ^[5] :

- Les hommes âgés avec un taux de 25(OH)D < 20 ng/ml ont plus de risques de fracture de la hanche que ceux avec un taux supérieur.
- Chez les femmes âgées, le risque de fracture de la hanche est diminué lorsque le taux de 25(OH)D se situe entre 24-26 ng/ml (60-65 mmol/l).
- Chez les femmes âgées suivies pendant 5 ans, des taux de 25(OH)D < 20 ng/ml ne sont pas associés à un risque augmenté de fractures.

La réponse à cette question reste donc floue, mais on peut retenir en considérant les données actuelles qu'un taux de 25(OH)D > 24 ng/ml (60 mmol/l) semble diminuer le risque de fractures et de chutes ^[4,5,9].

A noter que le pic d'absorption du calcium se produit lorsque le taux de 25(OH)D se situe entre 20 et 30 ng/ml (50-75 nmol/l) ^[5].

3. Quel principe actif et forme galénique faut-il utiliser ? ^[1,2,4,5,6,10,11]

De nombreux suppléments ont montré leur efficacité à traiter le déficit en vitamine D.

En Suisse, les principes actifs à disposition sont le cholécalférol (vitamine D3) et le calcitriol (vitamine D3 activée). La méta-analyse publiée en 2009 dans le *BMJ* ^[4] montre qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'efficacité entre les deux molécules chez les patients âgés non sélectionnés.

Informations cliniques

Par contre, le calcitriol (Rocaltrol) est plus coûteux et provoque plus d'effets secondaires, en particulier d'hypercalcémies. Il devrait donc être réservé uniquement aux patients dont la fonction rénale est sévèrement atteinte et qui ne sont plus aptes à activer la vitamine D3 standard (cholécalférol).

La vitamine D3 (cholécalférol) est disponible sur la marché suisse sous forme de gouttes (Vi-Dé 3 contenant 4500 UI/ml) ou de solution injectable par voie i.m. (Vitamine D3 Streuli contenant 300'000 UI/1 ml). Elle existe également en association avec du calcium dans de nombreuses préparations (p.ex. Calcimagon D3 Forte contenant 800 UI/cpr).

Au niveau de la voie d'administration, la voie orale doit être préférée, chaque fois qu'elle est possible. D'une part la biodisponibilité du cholécalférol est proche de 80% et d'autre part l'injection i.m. est douloureuse. Cette dernière doit donc en principe être réservée aux cas de malabsorption^[9].

4. Quelle posologie faut-il prescrire ?

Si l'on considère uniquement l'effet sur les taux sériques de 25(OH)D, il semble que le nombre de prises soit moins important que la dose cumulée.

En effet, dans une étude de deux mois portant sur l'augmentation des taux sériques de 25(OH)D chez des femmes âgées avec fracture de la hanche, la même dose cumulative orale donnée chaque jour (1500 UI), chaque semaine (10'500 UI) ou chaque mois (45'000 UI) montre une efficacité identique^[1].

Afin d'améliorer la compliance, il serait donc tentant de remplacer l'administration de doses quotidiennes de vitamine D3 par une administration annuelle. Cependant, même si ce mode d'administration permet une augmentation des taux de 25(OH)D aux valeurs désirées, elle n'est pas corrélée avec une diminution des chutes et des fractures^[1].

En effet, deux études récentes, l'une publiée dans le *Rheumatology* en 2007 et l'autre dans le *JAMA* en 2010, montrent un manque d'effet, voire une augmentation du risque de chutes et de fractures en cas d'administration de hautes doses annuelles de vitamine D3 :

- Dans l'étude publiée dans *Rheumatology*, 9440 hommes et femmes de plus de 75 ans ont reçu pendant 3 ans soit une injection annuelle de 300'000 UI de vitamine D soit un placebo en prophylaxie des fractures non vertébrales. Au cours du suivi, 585 participants ont eu une fracture non vertébrale, dont 110 fractures de hanche, 16 fractures du poignet et 37 fractures de cheville, sans différence significative entre les groupes vitamine D et placebo. L'incidence des chutes a été similaire dans les deux groupes^[11].
- Dans l'étude publiée dans le *JAMA*, 2317 femmes vivant en milieu ambulatoire âgées en moyenne de 76 ans à haut risque de fracture ont reçu pendant 3-5 ans soit une dose annuelle orale de 500'000 UI de vitamine D, soit un placebo en prophylaxie des chutes et des fractures. Les femmes incluses avaient un taux de base 25(OH)D comparable à celui observé dans les cohortes européennes ou d'Amérique du Nord (20 ng/ml). A 1 mois, 3 mois et 1 an après l'administration de vitamine D, les taux étaient respectivement de 2.4x, 1.8x et 2x supérieurs dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo. Après une observation de près de 7000 personnes/années, les chutes (évaluées par questionnaire standardisé) et les fractures (confirmées radiologiquement) étaient augmentées dans le groupe traité par vitamine D (15% et 26% respectivement)^[12].

Dans l'étude du *JAMA*^[12], le risque de fractures semble particulièrement augmenté dans les trois mois suivant le traitement. Plusieurs hypothèses sont discutées par les auteurs pour expliquer ces résultats, notamment un effet toxique de la haute dose de vitamine D administrée et le caractère annuel de l'administration. Selon plusieurs commentaires publiés au sujet de cette étude, il semble donc qu'il vaut mieux administrer des doses basses et plus fréquentes de vitamine D^[11,13].

Actuellement, nous ne disposons que d'une seule étude montrant une efficacité préventive de la vitamine D3 à une posologie autre que celle recommandée en prise quotidienne. Il s'agit d'une étude publiée dans le *BMJ* en 2003, ayant testé un dosage de 100'000 UI tous les 4 mois.

En résumé, les seules données solides dont nous disposons concernant l'administration quotidienne d'au moins 800 UI de vitamine D3. De nouvelles études, permettant de concilier une meilleure adhérence et une toxicité limitée, seraient nécessaires avant de pouvoir proposer en routine un autre schéma posologique.

Informations cliniques

Discussion :

L'administration de vitamine D buvable concentrée est largement répandue dans nos institutions. Pendant longtemps, ce sont les ampoules injectables à 300'000 UI qui ont été administrées par voie orale. Cependant, l'administration de cette forme galénique destinée à l'injection i.m. n'est pas autorisée par Swissmedic et n'a jamais été évaluée par le fabricant.

Depuis quelques temps, la pharmacie a mis à disposition des utilisateurs des ampoules françaises destinées à la voie orale, afin de garantir une bonne absorption du principe actif (Zymad ampoules buvables 200'000 UI/2 ml, disponible sur ordonnance interne nominale).

La posologie recommandée pour ce produit par le fabricant est de 200'000 UI 2-3x/an.

Ce mode d'administration est pratique, mais rien n'indique qu'il soit efficace et non nocif.

Il est certes peu coûteux (env. 4.- CHF l'ampoule), mais présente l'inconvénient de ne pas être pris en charge par les caisses-maladies.

Selon les données actuelles, la supplémentation en calcium + vitamine D semble plus indiquée, d'une part parce qu'elle est sûre, efficace, remboursée et peu coûteuse (environ 0.60 CHF/jour pour le Calcimagon D3 Forte) et d'autre part parce qu'elle fournit en plus les besoins journaliers en calcium, utiles pour la plupart des patients concernés.

Conclusion :

Il semble utile de doser la vitamine D sérique chez certains patients à risque :

- Age > 70 ans
- Patient grabataire ou institutionnalisé
- Présence d'une ostéoporose
- Malabsorption suspectée ou avérée.

En gériatrie, une supplémentation en vitamine D est recommandée chez les patients suivants :

- Taux sérique de vitamine D abaissé (≤ 24 ng/ml ou 60 mmol/l)
- Présence d'ostéoporose.

L'administration de vitamine D doit se faire préférentiellement sous forme de supplément oral journalier de calcium et de vitamine D (p.ex. Calcimagon D3 Forte : 1000 mg de calcium et 800 UI de cholécalficérol/cpr).

L'administration d'un supplément de vitamine D sous forme orale en dose unique annuelle (p.ex. 200'000 UI) n'est pas recommandée. Elle augmente les taux sériques de vitamine D, mais rien n'indique qu'elle prévient le risque de chutes et de fractures.

Références :

- [1] Base de données UpToDate. Treatment of vitamin D deficient states. www.uptodate.com, consultée le 23 décembre 2010.
- [2] Hasler A, Vitamine D3. PharmaJournal 2010 : 10 : 9-11.
- [3] Base de données PharmaDigest. Vitamine D : dosage. www.evidis.ch, consultée le 12 novembre 2010.
- [4] Bischoff-Ferrari HA et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009 : 339 : b3692.
- [5] Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. N Engl Med 2011 : 364 : 248-54.
- [6] Base de données UpToDate. Prevention of falls and complications of falls in older persons. www.uptodate.com, consultée le 23 décembre 2010.
- [7] Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.
- [8] Kalyani RR et al. Vitamin D treatment for prevention of falls in older adults : systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010 : 58 : 1299.
- [9] Melhus H et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. J Clin Endocrinol Metab 2010 : 95 : 2637.
- [10] Berger J et al. Quelles options pour faciliter l'administration orale ? Pharmajournal 2010 : 18 : 13.
- [11] Prescrire Rédaction. Vitamine D annuelle : pas d'effet sur les fractures. Rev Prescrire 2009 : 29 (304) : 130-1.
- [12] Sanders KM et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women - a randomized controlled trial. JAMA 2010 : 303 : 1815-22.
- [13] Fumeaux T. L'étude Vital D : meilleure adhérence ou... le mieux ennemi du bien ? Rev Med Suisse 2010 : 251 : 1162.

CB

Informations cliniques

Equivalence entre le fondaparinux (Arixtra) et les HBPM :

Le fondaparinux (Arixtra) 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 maladies thromboemboliques veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ainsi que pour le traitement du syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus avec ou sans élévation du segment ST).

La Commission des médicaments a décidé référencer le fondaparinux dans la liste des médicaments uniquement dans le cadre spécifique de la Cardiologie (AI/NSTEMI avec stratégie conservatoire) (c.f. information dans ce bulletin p. 5 et dans le PIJ-medic.info n°23).

Cependant, il est parfois utilisé dans d'autres hôpitaux pour les autres indications citées (prophylaxie et traitement des maladies thromboemboliques veineuses, STEMI). Pour ces indications, il peut être remplacé par l'énoxaparine (Clexane).

Afin de faciliter ce changement, nous vous proposons ci-dessous un tableau d'équivalence entre les HBPM (héparines de bas poids moléculaire) et le fondaparinux.

	dalteparine	énoxaparine	fondaparinux	nadroparine
Prophylaxie	Fragmin 1x/j	Clexane 1x/j	Arixtra 1x/j	Fraxiparine 1x/j
Risque modéré	2500 UI	20 mg	2.5 mg	0,3 ml
Risque élevé	5000 UI	40 mg	2.5 mg	0,4-0,6 ml
Traitement	Fragmin 1x/j	Clexane 2x/j	Arixtra 1x/j	Fraxiforte 1x/j
Poids < 45 kg	200 UI/kg	1 mg/kg	5 mg	0,4 ml
45-49 kg	10'000 UI	1 mg/kg	5 mg	0,4 ml
50-54 kg	10'000 UI	1 mg/kg	7.5 mg	0,5 ml
55-59 kg	12'500 UI	60 mg	7.5 mg	0,5 ml
60-64 kg	12'500 UI	60 mg	7.5 mg	0,6 ml
65-69 kg	15'000 UI	70 mg	7.5 mg	0,6 ml
70-74 kg	15'000 UI	70 mg	7.5 mg	0,7 ml
75-79 kg	15'000 UI	80 mg	7.5 mg	0,7 ml
80-84 kg	18'000 UI	80 mg	7.5 mg	0,8 ml
85-89 kg	18'000 UI	90 mg	7.5 mg	0,8 ml
90-94 kg	18'000 UI	90 mg	7.5 mg	0,9 ml
95-99 kg	18'000 UI	100 mg	7.5 mg	0,9 ml
100-104 kg	18'000 UI	100 mg	10 mg	1 ml
> 105 kg	18'000 UI	1 mg/kg	10 mg	1 ml

CB

Suivi thérapeutique des médicaments (ou TDM)

Diverses situations motivent le dosage sanguin d'un médicament ou *Therapeutic drug monitoring* (TDM). On peut citer :

- une réponse insuffisante au traitement,
- une suspicion de toxicité,
- une vérification de l'adéquation d'une posologie (par exemple en cas d'interaction médicamenteuse),
- une dysfonction d'organe.

Cette approche ne remplace pas la surveillance clinique, mais peut la compléter par des données objectives. Ces examens sont chers et leur interprétation peut s'avérer complexe. Leur emploi se limite donc aux situations où leur utilité clinique est reconnue.

Le TDM s'applique en général à des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et/ou qui subissent une forte variabilité interindividuelle. Il est particulièrement utile lorsque de bons marqueurs cliniques font défaut pour le suivi (comme par exemple l'INR pour l'anticoagulation orale).

Les principaux médicaments pour lesquels on effectue un TDM sont les suivants :

- Digoxine
- Antibiotiques : amikacine, gentamycine, vancomycine
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, mycophénolate
- Antiépileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate
- Antirétroviraux
- Lithium
- Théophylline.

Des recommandations concernant le dosage de ces médicaments sont proposées sur les deux pages suivantes.

Nous avons choisi de ne pas indiquer l'intervalle thérapeutique recommandé, puisqu'il peut varier en fonction de la technique de dosage utilisée et les unités de référence choisies par le laboratoire. Pour évaluer l'adéquation du traitement, mieux vaut donc se rapporter à l'intervalle proposé par ce dernier.

Le délai d'obtention des résultats est le plus souvent de 24-36h ouvrables, sauf pour les antirétroviraux et certains immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, évérolimus) pour lesquels il est souvent plus long. Dans les cas d'intoxications (paracétamol, salicylate, digoxine), le dosage peut être demandé en urgence et est en principe disponible en quelques heures.

A noter qu'il est également possible, dans certaines situations particulières, de faire un TDM avec toute une série d'autres médicaments, comme par exemple certains antidépresseurs ou antifongiques à large spectre.

La décision de doser un médicament implique diverses **contraintes relatives au prélèvement sanguin** :

1. Il faut tout d'abord effectuer le dosage à l'équilibre de l'accumulation pharmacocinétique, c'est-à-dire 3-5x le temps de demi-vie après l'introduction ou le dernier changement posologique.
2. En général, on détermine le « taux résiduel » et le prélèvement se fait avant la prochaine dose. La « concentration au pic » est parfois proposée, par exemple pour les antibiotiques injectables, afin de vérifier leur efficacité.
3. Lors de prélèvement sur une voie existante, il faut prélever dans le bras opposé à celui de l'administration (jamais à travers la voie ayant servi à l'injection du médicament) et éliminer un volume de sang au moins égal à celui du cathéter, afin de prévenir la dilution.
4. Les prélèvements sur voie centrale sont déconseillés.

Informations pratiques

Recommandations concernant les principaux médicaments pour lesquels un TDM peut être souhaitable :

Médicament	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Matériel d'analyse
Aminoglycosides : Amikacine Gentamycine	Recommandé en routine, sauf si administration journalière unique avec fonction rénale normale. <u>Dosage</u> : 1-2x/semaine	24h ou dès la 3 ^{ème} dose	Taux résiduel : avant la dose suivante + Taux au pic : 1h après le début de la perfusion	Tube sérum
Antiépileptiques autres que la phénytoïne : Carbamazépine , Phénobarbital et Valproate	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale ou hépatique, - grossesse, - toxicité, - échec thérapeutique	Carbamazépine : 7-12 jours Phénobarbital : 15-25 jours Valproate : 2-3 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Antirétroviraux	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale ou hépatique, - grossesse, - toxicité, - échec thérapeutique	1-4 semaines selon la molécule	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 4-5h après la dernière prise	Tube sérum
Ciclosporine	Recommandé en routine. <u>Dosage</u> : Post-transplantation immédiate : tous les 2-3 jours Premiers mois : 1-2x/semaine Ensuite : tous les 2-3 mois	2-3 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube EDTA
Digoxine	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale, - soins intensifs	5-7 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube sérum

Informations pratiques

Médicament	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Matériel d'analyse
Immuno-suppresseurs autres que la ciclosporine : Tacrolimus, Sirolimus et Evérolimus	Recommandé en routine. <u>Dosage</u> : Post-transplantation immédiate : tous les 2-3 jours Premiers mois : 1-2x/semaine Ensuite : au besoin	Tacrolimus : 2-3 jours Sirolimus : 5-7 jours Evérolimus : 4-5 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube EDTA
Mycophénolate	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - risque élevé de rejet - interactions médicamenteuses	4-5 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante	Tube plasma hépariné
Lithium	Recommandé en routine. <u>Dosage</u> : Contrôles hebdomadaires, puis trimestriels	5-7 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Phénytoïne	Recommandé en routine.	8-15 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Théophylline	Recommandé en routine.	1-2 jours	Taux résiduel : avant la dose suivante	Tube sérum
Vancomycine	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - dysfonction rénale, - neutropénie prolongée, - soins intensifs, - sepsis sévère, - infections multi-résistantes (MRSA)	24h ou dès la 3 ^{ème} dose	Taux résiduel : avant la dose suivante + Taux au pic : 4h après le début de la perfusion	Tube sérum

Références :

- [1] Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) : Les principes. Rev Med Suisse 2008 : 4 : 1644-8.
[2] Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) : La pratique clinique. Rev Med Suisse 2008 : 4 : 1649-60.

CB

Rédaction et mise en page : Carole Bornand (CB), Mélanie Brulhart (MB) et Joël Wermeille (JW)