



n° 59

Journal de la Pharmacie
des Hôpitaux de l'Est lémanique
Décembre 2014

PHEL infos

Quoi de neuf sur la liste des médicaments ?

Le 12 novembre dernier, la Commission des médicaments des Hôpitaux de l'Est Lémanique a décidé d'apporter les changements suivants à la Liste des médicaments :

Ajouts

⊙ Jelonet® 5 x 5 cm

Ces compresses de gaze enduites de corps gras figurent déjà dans notre assortiment au format 10x10 cm. La mise à disposition de gazes plus petites (5x5 cm) - fréquemment demandées en « hors-liste » - évitera désormais aux soignants le geste de découper les gazes de grande taille.

Ajout : Jelonet® compresses paraffinées 5x5 cm.

⊙ Levetiracetam injectable

La forme injectable de l'antiépileptique Kepra® étant de plus en plus souvent prescrite en « hors-liste », son ajout à notre liste permettra d'unifier toutes les présentations de lévétiracétam sous une même appellation DCI. L'usage d'un générique permettra également de réaliser des économies.

Ajout : Levetiracetam Sandoz® (générique de Kepra®), concentré pour perfusion, 500 mg/5 ml.

⊙ Noradrénaline fioles prêtes à l'emploi

La noradrénaline est un vasopresseur utilisé dans le traitement des hypotensions sévères et des états de

choc. La firme Sintetica propose des fioles de noradrénaline prêtes à l'emploi, dont la concentration correspond à celle qui est utilisée en routine dans les pousse-seringues des services de soins intensifs. Il suffit dès lors de transférer le contenu de la fiole dans une seringue de 50 ml. Cette nouvelle présentation évitera des dilutions à partir de solutions plus concentrées (une opération qui nécessitait jusqu'ici de casser et de diluer 6 ampoules de noradrénaline à 1 mg). Ce changement représente un gain important en termes de sécurité comme en charge de travail pour les équipes infirmières. Le comité Sipharom, qui travaille à l'échelon romand à un choix consensuel de médicaments pour les soins intensifs, a validé l'utilisation des fioles de noradrénaline à 6 mg/50 ml. Cette concentration permettra de régler le débit des pousse-seringues avec une précision allant jusqu'à 0,06 mg (= 0,5 ml) de no-



PHEL infos

est un organe d'information destiné au corps médical, aux infirmières et aux assistantes en pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique.

Rédaction du n° 59 : François Rouiller, pharmacien chef-adjoint

Adresse :

Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL),
Bd Paderewski 3
1800 VEVEY

Tél.: 021 923 42 20

Fax : 021 923 42 31

E-Mail :

nicolas.widmer@phel.ch
francois.rouiller@phel.ch

Site : www.phel.ch

Sommaire :

- p.1 AJOUTS
Jelonet® 5x5, Lévétiracetam amp., Noradrénaline prête à l'emploi ;
- p.2 RADIATIONS
Berirab®, Rifadine® susp, Torecan® ;
- p.3 Phénobarbital suppos, Réstyl® gtttes, AT 10®, Norcuron®, Enalapril HCT®, Co-lisinopril,
- p.4 Captopril, Aggrastat®, Fortam® ;
REPLACEMENTS
Nitroglycérine Bioren® / Perlinganit® ;
- p.5 Spasmex® / Ditropan®, Phentolamine Bichsel® / Regitin® ;
- p.6 GENERIQUES
Bisoprolol/Concor®, Rifampicine ;
REFUS: Targin® ;
- p.7 DIVERS
Motilium® ; amoxicilline/acide clavulanique: pénurie d'approvisionnement

● Quoi de neuf sur la liste des médicaments ? (suite)

radrénaline par heure. A noter que l'Hôpital du Chablais a adopté cette dilution. A la demande des médecins anesthésistes, la Commission a également introduit dans notre assortiment des fioles à 3 mg/50 ml.

Ajout : Noradrénaline Sintetica® fioles prêtes à l'emploi 6 mg/50ml (= 0,12 mg/ml) et 3 mg/50 ml (= 0,06 mg/ml).

Radiations

⊙ Berirab®

En cas de morsures ou griffures d'animaux suspects de rage, l'OFSP recommande pour « les personnes non ou partiellement vaccinées » « une immunisation passive par Immunoglobuline (Ig) antirabique sans délai ». Chez les sujets immunocompétents n'ayant pas reçu de vaccination préexpositionnelle, une immunisation active (4 injections de vaccin aux jours 0, 3, 7 et 14) est également instaurée dès le début de la prophylaxie passive. La dose recommandée pour l'Ig humaine est de 20 UI/kg PC, à injecter en une seule fois autour de la plaie et dans les tissus sous-jacents si l'anatomie le permet. Quand la dose ne peut pas (ou pas complètement) être administrée au voisinage de la lésion, le volume restant le sera par voie i.m. dans le deltoïde controlatéral ou dans la cuisse. L'immunisation passive d'un adulte requiert donc une moyenne de 1400 UI d'Ig antirabique. Jusqu'ici, la PHEL tenait en stock la quantité d'ampoules nécessaire, mais Berirab® n'a plus été utilisé depuis octobre 2011 (date d'un cas de morsure de chauve-souris). Depuis, le produit est arrivé à échéance avant d'être utilisé. D'entente avec l'infectiologue de l'HRC Berirab® sera retiré de l'assortiment et commandé ponctuellement, au cas par cas (livraison en quelques heures). Le vaccin rabique Mérieux® (seringue de 2,5 UI/1ml), demandé quelques fois par an, restera sur la liste.

Retrait : Berirab® [Immunoglobuline humaine contre la rage] seringues 300 UI/2 ml et 750 UI/5 ml.

⊙ Rifadine® suspension

La suspension de rifampicine pédiatrique Rifadine® (antituberculeux), qui n'a plus été demandée depuis février 2013, n'est de surcroît plus commercialisée en

Suisse. Les capsules (150 & 300 mg) et les ampoules injectables (300 mg) restent sur le marché et dans le stock de la PHEL, principalement pour les traitements antituberculeux chez l'adulte. Si une forme pédiatrique est toutefois requise, une suspension orale (produit importé) peut être obtenue en quelques heures.

Chez l'enfant et la femme enceinte, la rifampicine s'utilise aussi dans la prophylaxie de la méningococcémie. Les dernières recommandations pédiatriques préfèrent toutefois la ciprofloxacine, un antibiotique quinolone qui peut être administré chez l'enfant « après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque » (précaution due à ses effets indésirables potentiels sur « les articulations et/ou le tissu avoisinant »). La suspension orale de ciprofloxacine (Ciproxine®) sera introduite en « hors-liste » dans notre assortiment en cas de prescription pédiatrique.

Retrait : Rifadine® suspension orale 2%, 120 ml.

⊙ Torecan®

L'antiémétique Torecan® disparaît du marché sous toutes ses formes. Son principe actif, la thiéthylpérazine, qui l'apparente aux phénothiazines antihistaminiques, possède une action antiémétique supérieure à celle des autres molécules de la même famille, due à une inhibition combinée des chimiorécepteurs de la trigger zone et du centre du vomissement via le nerf vague. Le médicament est en revanche inefficace contre les vertiges et les maux de voyage. Sa parenté chimique avec les phénothiazines neuroleptiques explique que la prise de Torecan® s'accompagne parfois de troubles extrapyramidaux. Un risque d'hypotension aiguë a également conduit le fabricant à proscrire l'administration de Torecan® en iv.

L'assortiment de la PHEL comprend plusieurs autres antiémétiques, dont le mode d'action et la classe chimique diffèrent de Torecan® à des degrés divers. Sans parler des molécules utilisées en oncologie, on trouve sur la liste le métoclopramide (Primperan®), le dompéridone (Motilium®, voir p.8), l'ondansétron, le dropéridol (DHBP), l'halopéridol (Haldol®) et la méclozine (Itinerol®). La méclozine semble l'antiémétique le plus proche de la thiéthylpérazine quant à ses propriétés antihistaminiques. Son action est cependant moins puissante mais ses effets indésirables, moindres. Elle s'utilise chez l'adulte comme en pé-

diatrie contre les nausées et les vomissements « de toute étiologie », y compris les maux de voyage.

Retrait : **Torecan**[®] (*thiéthylpérazine*) ampoules 6,5 mg, dragées 6,5 mg.

⊙ Phénobarbital suppositoires

En février 2008, la Commission avait remplacé sur la liste les suppositoires antiépileptiques Aphenylbarbit[®] (retirés du marché) par une préparation magistrale effectuée par la PHEL (phénobarbital suppositoires 100 mg). Or, depuis octobre 2009, les seuls mouvements recensés par le programme de gestion des commandes de la PHEL concernent le remplacement de suppositoires périmés. Le médicament n'est de toute évidence plus prescrit.

Retrait : **Phenobarbital** suppositoires 100 mg.

⊙ Résyl[®] gouttes

Resyl[®] est retiré du commerce. Cet expectorant (sans codéine - à la différence de Résyl Plus[®], toujours sur le marché et dans notre assortiment) contient un principe actif aux vertus mal étayées, la guiafénésine. Il s'utilisait traditionnellement pour fluidifier les mucosités et soulager les encombrements bronchiques lorsqu'ils ne s'accompagnent pas de quintes ou que l'administration d'un antitussif n'est pas souhaitable.

Sur notre liste, figurent déjà deux autres mucolytiques qui peuvent remplacer la guiafénésine : Flui-mucil[®] (*acétylcystéine* : comprimés effervescents, ampoules et sachets) et Mucosolvon[®] (ambroxol : sirop pédiatrique).

Retrait : Résyl[®] (guiafénésine) gouttes 100mg/1ml.

⊙ AT 10[®]

Les gouttes AT 10[®] (*dihydrostachystérol*) ne sont plus demandées. Ce dérivé de la vitamine D est indiqué, comme le *calcitriol* (Calcitriol Salmon Pharma[®], également sur notre liste), dans le traitement de l'hypoparathyroïdie aiguë ou chronique. Cette affection se traduit par une carence en parathormone (PTH), un agent physiologique indispensable à la transformation de la vitamine D en son métabolite actif. Grâce à sa configuration sté-

réochimique, le dihydrostachystérol agit directement, sans nécessiter une activation intrarénale en présence de parathormone.

C'est aussi le cas du calcitriol, forme directement active de la vitamine qui est, en plus du traitement de l'hypoparathyroïdie, officiellement indiqué dans l'ostéodystrophie d'origine rénale chez les patients atteints d'IR chronique, en particulier chez les hémodialysés, ainsi que dans le rachitisme résistant à la vitamine D avec hypophosphatémie. La demi-vie biologique du dihydrostachystérol est nettement plus longue que celle du calcitriol et son effet après arrêt du traitement peut se poursuivre pendant plus d'un mois (*versus* quelques jours pour le calcitriol). En cas de surdosage, une hypercalcémie prolongée difficilement contrôlable peut apparaître. Pour cette raison, la préférence des prescripteurs va au calcitriol.

Retrait : **AT 10[®]** (*dihydrostachystérol*) gouttes 1 mg/1 ml.

⊙ Norcuron[®]

Le *vécuronium*, de moins en moins utilisé dans nos hôpitaux, est retiré du marché. Un autre curarisant non dépolarisant de durée d'action moyenne, le *rocuronium* (Esmeron[®], également sur notre liste sous forme générique), est beaucoup plus largement utilisé en anesthésie. Par rapport à Norcuron[®], il offre l'avantage d'un délai d'action plus court et d'une bonne stabilité en solution aqueuse. En revanche, il doit se conserver au frigo.

En 2005, la Commission avait choisi de maintenir les deux curares dans l'assortiment de la PHEL. L'argument du coût, qui avait influencé cette décision, ne tient plus aujourd'hui, le rocuronium ayant considérablement baissé de prix.

Retrait: Norcuron[®] (*vécuronium*) fiole 10 mg/1ml.

⊙ Enalapril HCT[®] et Co-lisinopril[®]

La combinaison énalapril + hydrochlorothiazide commercialisée sous l'appellation Co-Enatec[®], a été rebaptisée Enalapril-HCT[®]. Ce changement de dénomination a offert à la Commission l'occasion de s'interroger sur l'utilité d'associations de médicaments à dosages fixes. Ces formules composées peuvent certai-

nement contribuer à améliorer la compliance des patients à domicile ou faciliter le travail des soignants préparant des semainiers en EMS. Mais, à l'hôpital, elles imposent au médecin des combinaisons prédéterminées qui limitent les adaptations de dosage. La Commission a donc décidé un retrait pur et simple du produit, la PHEL ne tenant pas en stock d'énalapril « simple ».

Quant à la combinaison Co-lisinopril® (lisinopril resp. 10 et 20 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg), elle sera aussi retirée de la liste. Ses composants, déjà en liste, peuvent s'administrer sous forme de monosubstances. Les formules composées mentionnées ci-dessus resteront cependant en stock « hors-liste » pour répondre aux besoins de nos EMS partenaires.

Retraits : Enalapril HCT® (énalapril + hydrochlorothiazide, anciennement Co-Enatec®) comprimés 20 mg + 12,5 mg ;

Co-Lisinopril® (lisinopril + hydrochlorothiazide) comprimés resp. 10 mg + 12,5 mg et 10 mg + 12,5 mg .

◎ Captopril

Suite à la discussion sur les IECA (voir ci-dessus), la Commission s'est interrogée sur la nécessité de garder en liste le *captopril*, un antihypertenseur de très courte demi-vie d'élimination à prendre 3 fois par jour. Les IECA de génération plus récente (comme le lisinopril) ainsi que les sartans n'ont pas cet inconvénient, puisqu'ils s'administrent en une seule prise quotidienne. La molécule a gardé quelque temps un intérêt diagnostique dans l'exploration de l'hypertension artérielle rénovasculaire, mais on lui préfère aujourd'hui des IECA dont la durée d'action est plus longue. Le captopril était aussi prescrit en début de traitement antihypertenseur, par crainte d'hypotensions durables avec des molécules plus lentement éliminées. Mais cette pratique a été abandonnée elle aussi. Introduits avec prudence, les IECA plus récents sont en général bien tolérés et présentent un profil d'action moins variable que le captopril.

Retrait : Captopril (générique) cpr 12,5 mg et 25 mg.

◎ Aggrastat®

Le *tirofiban* (Aggrastat®) est un antiagrégant plaquettaire de la famille des antagonistes de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa. Il bloque la voie finale commune de la

cascade biochimique aboutissant à l'agrégation plaquettaire. Le médicament est indiqué « en association avec l'héparine et l'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant d'un angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q ». Or, les actuelles *Recommandations pour la prise en charge du Syndrome Coronarien Aigu* du CHUV, auxquelles se conforment nos hôpitaux, ne préconisent pas le médicament, lui préférant le ticagrelor (Brilique® comprimés, sur notre liste), qui s'administre en association avec l'aspirine et l'héparine (filière STEMI) ou le fondaparinux (filière NSTEMI/angor instable). Les nouvelles consignes en vigueur expliquent l'abandon de Aggrastat® dans nos établissements et motivent son retrait.

Retrait : Aggrastat® (*tirofiban*) 12.5 mg/250 ml solution pour perfusion (0.05 mg/ml).

◎ Fortam®

L'antibiotique injectable *ceftazidime* (Fortam®) est une céphalosporine de 3ème génération ayant un effet contre *Pseudomonas*. Son fabricant a choisi de le retirer du marché. Le produit original ainsi que ses génériques ne sont plus disponibles. Compte tenu de son spectre d'activité anti-microbienne, le médicament peut être remplacé par une céphalosporine de 4e génération (comme la *cefépime*, sur notre liste). Des anti-infectieux d'autres familles actifs contre *Pseudomonas* peuvent également remplacer la ceftazidime, comme le *méropénème* (antibiotique carbapénème qui figure aussi dans notre assortiment) ou la combinaison *piperacilline/tazobactam*.

Retrait : Fortam® (*ceftazidime*) amp. 500 mg et 2 g.

Remplacements

◎ Nitroglycérine Bioren® remplace Perlinganit®

La PHEL tenait dans son assortiment les ampoules Perlinganit® 10 mg/10 ml (*nitroglycérine*, 1 mg/ml = 0,1%) pour perfusion en cas d'« angine de poitrine grave, d'angor de Prinzmetal, d'insuffisance cardiaque gauche aiguë, d'oedème pulmonaire ou de crise hypertensive ». Les services d'anesthésie devaient diluer ces ampoules pour obtenir la concentration usuelle

de 0,1 mg/ml. Leur remplacement par une solution prête à l'emploi (0,1 mg/ml = 0,01%) soulagera désormais les soignants d'une opération de dilution et du risque d'erreur qui lui est associé.

Dès lors, **Perlinganit**[®] ne garde plus d'utilité particulière dans nos hôpitaux. En revanche, la solution concentrée Nitroglycérine Bioren[®] 50 mg/50 ml (= 0,1%) reste dans l'assortiment.

Retrait : **Perlinganit**[®] 10 mg/10 ml (nitroglycérine 1 mg/ml = 0,1%) ampoules pour perfusion.

Ajout : **Nitroglycérine Bioren**[®] 1 mg/10 ml (nitroglycérine 0,1 mg/ml = 0,01%) ampoules.

⊙ **Spasmex**[®] remplace **Ditropan**[®]

Spasmex[®] (anciennement Spasmo-Urgénine Néo[®]) contient le spasmolytique anticholinergique *tropium* indiqué dans le traitement des symptômes liés à la vessie hyperactive. Absent jusqu'ici de notre assortiment, ce principe actif constitue une alternative à **Ditropan**[®] (*oxybutinine*), **Detrusitol SR**[®] (*toltérodine*) ou **Urispas**[®] (*flavoxate*), trois spécialités inscrites sur notre liste des médicaments.

Par rapport aux autres anticholinergiques prescrits dans la même indication, le *tropium* présente un très faible potentiel d'interactions avec d'autres molécules, car il ne subit pas de métabolisation hépatique. En revanche, son élimination étant principalement rénale, il est recommandé d'en adapter la posologie selon la clairance à créatinine (notamment chez le patient âgé). Les symptômes d'intolérance que l'on craint particulièrement avec cette classe de médicaments sont les effets anticholinergiques centraux. Chez les patients traités par *tropium*, ces effets indésirables sont comparativement moins fréquents et moins sévères que chez ceux qui ont reçu de l'*oxybutinine*, pour une efficacité jugée équivalente avec les deux médicaments. La liste PRISCUS, un consensus international d'experts qui répertorie les médicaments inappropriés en gériatrie et propose des solutions mieux adaptées, écarte l'*oxybutinine* et la *toltérodine*, mais retient le *tropium*.

Une étude a cependant montré que le *tropium* expose les patients à un risque d'allongement de l'intervalle QT (effet secondaire objectivé chez 1,5% des patients). Pourtant, cet atropinique ne figure pas sur la liste « QT-drugs » du centre universitaire **CredibleMeds**[®] Worldwide, une référence internationale qui recense les médicaments suscep-

tibles d'allonger l'intervalle QT. Alors que, sur cette même liste, figurent la *toltérodine* et la *solifénacine* (**Vesicare**[®], hors-liste). Il n'est cependant pas exclu que cette absence de mention soit due à une utilisation de *tropium* moindre dans les pays où ont été récoltées les données. Malgré ces réserves, la Commission a décidé de remplacer l'*oxybutinine* par le *tropium* dans notre assortiment, en retenant surtout son meilleur profil bénéfice/risque chez la personne âgée.

Retrait : **Ditropan**[®] (*oxybutinine*) comprimés 5 mg.

Ajout : **Spasmex**[®] (*tropium*) comprimés 20 mg.

⊙ **Phentolamine Bichsel**[®] remplace **Regitin**[®]

La *phentolamine* est un alpha-bloquant inhibant les récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 . Elle exerce une action vasodilatatrice (artérielle et veineuse) et hypotensive, ainsi que, par réaction, une stimulation du système barorécepteur et du système nerveux autonome. Cette réaction peut conduire à une tachycardie réflexe. Anciennement commercialisé sous le nom de **Regitin**[®], le médicament était officiellement indiqué dans « les poussées hypertensives liées au phéochromocytome » ainsi que pour prévenir « la nécrose cutanée et l'escarrification en cas d'administration accidentelle intraveineuse ou d'extravasation de noradrénaline ». Le produit était aussi utilisé dans un but diagnostique en cas de suspicion de chromocytome et, comme antidote, pour antagoniser les effets adrénergiques des amphétamines ou de la cocaïne lors d'intoxication aiguë provoquée par ces substances. Le fabricant de **Regitin**[®] ayant cessé la production du médicament, ce dernier sera désormais remplacé par une préparation de la firme Bichsel, distribuée sous le nom générique de la molécule.

Retrait : **Regitin**[®] (*phentolamine*) amp. 10 mg/1 ml.

Ajout : **Phentolamine Bichsel**[®] ampoules 10 mg/1 ml.

⊙ **Métoclopramide** suppositoires

En cas de vomissements compromettant l'administration per os d'un antiémétique, une forme rectale est parfois souhaitable en alternative à une injection. Or les suppositoires de **Primperan**[®] (*métoclo-*

pramide) ont été retirés du marché. Pour pallier à cette disparition, la PHEL fait désormais préparer des suppositoires de métoclopramide 20 mg, fabriqués en petits lots selon les normes BPF.

Retrait : Primperan® (métoclopramide) suppositoires 20 mg .

Ajout : Métoclopramide suppositoires 20 mg.

Génériques

⊙ Bisoprolol générique remplace Concor®

Fidèle à sa politique favorisant les médicaments génériques et les appellations DCI, la Commission a décidé de remplacer le bêta-bloquant Concor® (bisoprolol) par une copie plus avantageuse.

Retrait : Concor® (bisoprolol) comprimés laqués (sécables) 2,5, 5 et 10 mg.

Ajout : Bisoprolol (générique) comprimés sécables 2,5, 5 et 10 mg.

⊙ Rifampicine ampoules générique

Cette substitution de la forme injectable de l'antituberculeux Rimactan® (rifampicine) fait suite au remplacement des capsules du même produit par leur équivalent générique en juin 2013. La gamme est donc unifiée sous une même appellation DCI.

Retrait : Rimactan® (rifampicine) ampoules (substance sèche) 300 mg.

Ajout : Rifampicine Labatec® ampoule (substance sèche) 300 mg & 600 mg.

Refusé

⊙ Targin®

Targin® est une formule antalgique combinant un opiacé fort (oxycodone) et un antagoniste des récepteurs aux opioïdes (naloxone). L'oxycodone, un dérivé semi-synthétique de la morphine, a une action agoniste des récepteurs μ -opioïdes. La naloxone se lie aux récepteurs μ -opioïdes intestinaux et empêche l'oxycodone

de se y fixer. Administrée par voie orale, la naloxone subit un effet de premier passage important, qui se traduit par une biodisponibilité inférieure à 3%. Sa prise concomitante avec un opiacé n'en altère pas l'action analgésique centrale, du moins aux doses recommandées (max. 2x/j 40mg d'oxycodone + 20mg de naloxone). Au-delà de ces doses, l'absorption de naloxone n'est plus considérée comme négligeable. Sa concentration atteint dès lors des taux plasmatiques suffisamment élevés pour antagoniser en partie l'effet antalgique de l'oxycodone. Commercialisée en Suisse « pour le traitement de la douleur prolongée d'intensité modérée à forte », l'association des deux principes actifs permettrait théoriquement de diminuer les constipations sous opioïdes.

L'efficacité antalgique de la formule oxycodone + naloxone n'est pas inférieure à celle de l'oxycodone seule [qui figure déjà dans notre assortiment sous l'appellation Oxynorm® (solution orale) et Oxycodone Sandoz® (comprimés retard), comme analgésique opiacé de 2e choix après la morphine]. Quant à l'effet de Targin® sur la constipation, il correspond selon certains essais à une amélioration subjective d'environ 15% vs oxycodone seule. Une diminution de l'utilisation des laxatifs de secours n'a pas pu être démontrée. D'autres études concluent que l'addition de naloxone n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la constipation. Actuellement, aucune comparaison n'est disponible entre oxycodone + laxatif à dose optimale versus oxycodone + naloxone. A noter également qu'aucune comparaison avec d'autres opioïdes, comme par exemple la morphine, n'est disponible.

La constipation est souvent multifactorielle. Chez les patients chirurgicaux, le cumul de l'ileus post-opératoire, du stress chirurgical et de l'analgésie à l'aide d'opiacés contribuent à retarder la reprise du transit intestinal. Chez les patients hospitalisés en soins palliatifs, l'alitement, la perte d'appétit et les médications concomitantes peuvent aussi aggraver les symptômes de constipation. Les études à disposition ne disent pas si les quelques bénéfices du médicament profitent aussi à cette catégorie de malades. Manque en particulier une comparaison entre sujets hospitalisés et patients ambulatoires, plus mobiles. Le fait est que, dans nos hôpitaux, on remarque souvent que des laxatifs continuent à être administrés chez les patients à qui Targin® a été prescrit en « hors-liste », preuve que le produit ne prévient pas – ou pas assez – la constipation. Targin® est commercialisé uniquement sous forme de comprimés retard, inadéquats lorsqu'on veut instaurer

un traitement chez un patient « naïf » aux opiacés. On préférera dans ce cas un antalgique à libération immédiate, comme la solution orale de morphine. Targin® ne figure pas dans les plans de soins et de médication des différentes chirurgies du programme "ERAS" en vigueur dans nos hôpitaux, où la morphine reste l'opiacé de 1er choix. Aux coûts publics et hospitaliers, Targin® est environ 3 fois plus cher que Oxycodone Retard.

Au vu des (très) modestes bénéfices attendus de Targin® chez les patients hospitalisés et de son coût, la Commission n'a pas jugé utile d'ajouter le médicament à notre liste des médicaments.

Divers

⊙ Motilium®

La dompéridone (Motilium®) est autorisée en Suisse depuis 1979 dans le traitement des nausées-vomissements banals. Son efficacité est considérée comme modeste à faible. Contrairement au métoclopramide (Primperan®), la dompéridone agit principalement au niveau périphérique. Mais si des effets indésirables centraux (comme des symptômes extrapyramidaux) sont rarement signalés avec cette molécule, d'autres phénomènes d'intolérance - cardiovasculaires ceux-là - ont récemment préoccupé les autorités sanitaires. Une augmentation de l'intervalle QT peut s'observer dès le 3ème jour de traitement et exposer à des troubles du rythme parfois sévères (jusqu'à des torsades de pointe potentiellement mortelles). Sur la base d'études cas/témoins néerlandaises et canadiennes, une estimation fondée sur les données de l'assurance maladie française impute à la dompéridone 25 à 120 morts subites par an. En 2014, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a pris en compte le profil de risque cardiaque de la molécule et conclu que les bénéfices du traitement restent supérieurs aux risques à condition que la dompéridone soit utilisée pour traiter les nausées ou les vomissements à faible dose et à court terme.

En pratique, pour les adultes et adolescents à partir de 35 kg, **il est recommandé de :**

- **ne pas dépasser la dose de 10 mg 3 fois par jour** pour une **durée maximale de 7 jours** ;
- **ne pas associer la dompéridone** avec des **autres médicaments allongeant l'intervalle QT** ou **diminuant le métabolisme de la dompéridone** (amiodarone, ciclosporine, clarithromycine, diltiazem, fluconazole, etc.) ;

- **éviter d'utiliser de la dompéridone en cas de troubles cardiaques et congénitaux prédisposants** (intervalle QT long, bradycardie, insuffisance cardiaque sévère, etc.) ;
- prêter attention aux **troubles électrolytiques** (hypokaliémie notamment) ;
- contre-indiqué en cas d'**insuffisance hépatique** ;

Des alternatives à Motilium® sont possibles. On lui préférera un inhibiteur de la pompe à proton lors de reflux œsophagien. Le métoclopramide (Primperan®) présente des effets procinétiques gastriques ou antiémétiques similaires. Cette dernière molécule est associée à un risque plus faible d'effets indésirables cardiaques, mais elle peut occasionner des effets indésirables graves neurologiques (syndrome extrapyramidaux, dyskinésie tardives). L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a recommandé en 2013 de ne pas utiliser le métoclopramide durant plus de 5 jours et a limité son emploi en pédiatrie.

⊙ Amoxicilline et acide clavulanique : pénurie d'approvisionnement

L'Office fédéral de l'approvisionnement économique du pays (OFAE) a récemment annoncé que toute l'Europe devrait faire face durant plusieurs mois à une pénurie des formes injectables d'Augmentin® et, potentiellement, de ses génériques. Cette rupture d'approvisionnement concerne les préparations parentérales « adulte » de la combinaison amoxicilline + acide clavulanique (dosages à 1.2 et 2.2 g). Elle ne touche pas les formes orales ainsi que les ampoules injectables à 550 mg (qui restent réservées à la pédiatrie).

Pour les produits menacés de pénurie, les livraisons aux pharmacies hospitalières suisses sont actuellement limitées aux besoins correspondant à 2 semaines de traitement seulement. En collaboration avec les infectiologues de l'ICHV et de l'HRC, ainsi qu'avec la Pharmacie de l'ICHV, des recommandations ont été élaborées afin de garantir l'accès à ces stocks restreints, et cela, lorsque les indications de l'association amoxicilline + acide clavulanique sont impératives. Pour les autres cas, des alternatives sont proposées aux médecins.

Les règles suivantes doivent être respectées :

1. **Traitement antibiotique empirique** : cf. tableau ci-dessous ↓
2. **Traitement antibiotique dirigé** : selon **antibiogramme**
3. **Passage au traitement oral** : la formulation orale d'amoxicilline et acide clavulanique reste disponible, et peut être utilisé pour les indications suivantes :
 - patient afébrile ≥ 24h, réponse clinique, possibilité d'ingérer des liquides ou des comprimés
 - ET
 - absence de neutropénie, absence d'hémopathies malignes, absence d'infections du système nerveux central, absence d'endocardite ou autre infection endovasculaire, absence de bactériémie à *Staphylo-*

coccus aureus, absence d'infection sévère des tissus mous, absence d'abcès, absence d'ostéomyélite, absence d'infection de corps étranger, absence d'arthrite septique.

4. **Amoxicilline/ acide clavulanique iv** peut être donné uniquement en cas de :

- Traitement empirique d'endocardite, valve native (amoxicilline/ac. clavulanique 2.2 g iv 4x/j ; alternative si pas d'ampoules de 2.2 g : amoxicilline/ acide clavulanique 1.2 g iv 4x/j PLUS amoxicilline 1 g iv 4x/j)
- Infections durant la grossesse (amoxicilline/ acide clavulanique 1.2 g iv 3x/j)

Pour les établissements desservis par la PHEL, l'obtention d'**amoxicilline/acide clavulanique iv** est soumise à **ordonnance hors liste** tant que la menace de pénurie n'est pas levée.

Indication	
Pneumonie acquise en communauté (non sévère)	Ceftriaxone 2 g iv 1x/j +/- clarithromycine 500 mg po/iv 2x/j ou Lévofloxacine 500 mg po 2x/j +/- clarithromycine po/iv 2x/j
Pneumonie acquise à l'hôpital Précoce (< 5 jours d'hospitalisation)	Ceftriaxone 2 g iv 1x/j +/- clarithromycine 500 mg po/iv 2x/j
Infections intra-abdominales - Cholécystite aiguë, cholangite - Appendicite perforée ou abcédée - Diverticulite/ colite segmentaire - Péritonites secondaires communautaire (perforation ou nécrose digestive)	Cefuroxime 1.5 g iv 3x/j PLUS metronidazole 500 mg po/iv 3x/j ou Ceftriaxone 2 g iv 1x/j PLUS metronidazole 500 mg po/iv 3x/j ou Levofloxacine 500-750 mg po ou iv 1x/j PLUS métronidazole 500 mg po ou iv 3x/j ou Ertapénème 1 g iv 1x/j
- Péritonites secondaires nosocomiale ou postopératoire (perforation ou nécrose digestive)	Piperacilline/tazobactam 4.5 g iv 3x/j ou meropenem 1 g iv 3x/j
Infections de la peau et des tissus mous - Erysipèle - Dermohypodermite, Cellulite	Cefazoline 2 g iv 3x/j ou Clindamycine 600-900 mg iv 3x/j
- Pied diabétique infecté (après prélèvement profond)	Cefuroxime 1.5 g 3x/j ou Ciprofloxacine 750 mg po ou 400 mg i.v iv 2x/j PLUS clindamycine 600-900 mg iv 2x/j ou si critères de gravité: Piperacilline/tazobactam 4.5 g iv 3x/j ou meropenem 1 g iv 3x/j
Infections ostéo-articulaires - Ostéomyélite aiguë (après prélèvement profond) - Infection de prothèse articulaire précoce < 3 mois (après prélèvement profond) - Arthrite septique (après prélèvement profond) - Spondylodiscite (après prélèvement profond)	Cefuroxime 1.5 g iv 3x/j ou Clindamycine 600-900 mg iv 3x/j PLUS ciprofloxacine 750 mg po (ou 400 mg iv) 2x/j ou Vancomycine 15mg/kg iv 2x/j PLUS ciprofloxacine 750 mg po 2x/j
Infections pelviennes (PID) - Acquisition sexuelle	Ceftriaxone 2g iv 1x/j PLUS metronidazole 500 mg po/iv 3x/j PLUS doxycycline 100 mg iv/po 2x/j
- Non d'acquisition sexuelle	Amoxicilline 2 g iv 4x/j PLUS metronidazole 500 mg po/iv 3x/j PLUS gentamicine 4 mg/kg iv 1x/j ou Levofloxacine 500 mg po ou iv 1x/j PLUS métronidazole 500 mg po/iv 3x/j
Prophylaxie OP (fracture ouverte 3°, ORL, chir plastique)	Cefuroxime 1.5 g iv PLUS metronidazole 500 mg iv

◀ **Traitement antibiotique empirique** alternatif à l'amoxicilline/ acide clavulanique iv (Références :
- Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte, CHUV, édition 2.3, version février 2014
- Guide pratique pour l'utilisation des antibiotiques chez l'adulte, ICHV, version 6, août 2013)