

12/17



PHARMA NEWS

Le journal de l'équipe officinale

N° 150

SOMMAIRE

Éditorial 1

Nouveautés

TRIMBOW° 2

Une trithérapie pas comme les autres

QTERN° 5

Cher mais bien

HIBISSAP° et MIKELIBA° 7

Antihypertenseurs naturels

Pour en savoir plus

L'hypotension orthostatique 10

Un article renversant...

Les sels de bains 13

Bain, c'est pas si simple

En bref 15

Lauréates et test de lecture 17

Editorial

Petit cadeau

Pour Noël, nous sommes fiers de vous faire un cadeau : il n'y a que cinq articles à lire ! Mais attention, c'est du concentré ! Comme on sait que les équipes de pharmacie ont peu de temps à cette période de l'année, on a décidé de vous aider un peu...

Bonne lecture et bonnes Fêtes de fin d'année !

Jérôme Berger

Pierre Bossert

Marie-Thérèse Guanter

Germanier

Anne-Laure Guntern

Séverine Huguenin

Elodie Resenterra

Martine Ruggli

TRIMBOW° (béclométasone, formotérol et glycopyrronium)

L'EMA (agence du médicament européenne) vient de donner son autorisation de mise sur le marché pour TRIMBOW°, la première trithérapie destinée à soulager les symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). TRIMBOW° est actuellement commercialisé en Allemagne et bientôt en Suisse. C'est donc pour nous l'occasion de faire le point sur l'utilisation des corticoïdes inhalés (CSI) dans le traitement de la BPCO.



La trithérapie TRIMBOW° comporte trois molécules de trois classes différentes :

La BPCO :

Cette maladie est caractérisée par des symptômes respiratoires persistants (dyspnée, toux, expectorations), par une obstruction non réversible au niveau des voies aériennes et par une perte d'élasticité, voire de destruction plus au moins étendue de la paroi des alvéoles pulmonaires (emphysème). Son principal facteur de risque est le tabagisme, mais des études montrent que des personnes qui n'ont jamais fumé peuvent également en être atteintes, ceci probablement en lien avec une exposition à des particules nocives au niveau professionnel ou environnemental ¹.

- La **béclométasone** est un CSI. Comme tous les corticoïdes, son activité est anti-inflammatoire.
- Le **formotérol** (OXIS°, FORADIL°, en association dans FLUTIFORM° et SYMBICORT°) est un LABA (β -2 agoniste de longue durée d'action), comme l'olodatérol (STRIVERDI°, en association dans SPIOLTO°), le salmétérol (SEREVENT°, en association dans SERETIDE°), l'indacatérol (ONBREZ°, en association dans ULTIBRO°) et le vilantérol (en association dans RELVAR° et ANORO°). Grâce à la stimulation des récepteurs β -2 de la musculature bronchique, il permet son relâchement et la dilatation des bronches.
- Le **bromure de glycopyrronium** (SEEBRI°, en association dans ULTIBRO°) est un LAMA (anticholinergique de longue durée d'action), comme le tiotropium (SPIRIVA°, en association dans SPIOLTO°), l'aclidinium (EKLIRA°) et l'uméclidinium (INCRUSE°, en association dans ANORO°). Comme tous les anticholinergiques à inhaler, il inhibe l'effet de l'acétylcholine au niveau de la musculature bronchique, entraînant une bronchodilatation et une diminution de la production de mucus pouvant les encombrer.

TRIMBOW° est indiqué pour le traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI et d'un LABA ². Il se présente sous forme d'un aérosol-doseur, la dose recommandée est de deux inhalations deux fois par jour. Les effets indésirables qui ont été rapportés le plus souvent sont la candidose buccale, les crampes

¹ la gazette médicale _ info@gériatrie_04_2017

² <http://www.ema.europa.eu>

musculaires et la sécheresse buccale. Il s'agit d'effets indésirables connus pour ces différentes classes.

Plusieurs traitements associant un bêta-2-agoniste et un anticholinergique sont déjà autorisés en Suisse pour le traitement de la BPCO (ANORO°, SPIOLTO°, ULTIBRO°, BERODUAL°). Dans TRIMBOW°, un corticoïde a été ajouté. Ce type de trithérapie est recommandé uniquement chez les patients les plus sévèrement atteints (classe D), lorsqu'une bithérapie LABA+LAMA s'avère insuffisante. Si cette trithérapie ne permet pas de baisser la fréquence des exacerbations, il est alors conseillé de retirer le corticoïde, cette molécule augmentant le risque de pneumonie¹. On retourne alors à une bithérapie avec des médicaments comme ANORO°, SPIOLTO°, ULTIBRO° ou BERODUAL°. Si malgré un traitement inhalé maximal, les patients présentent toujours des exacerbations, d'autres molécules peuvent être considérées comme roflumilast (DAXAS°) ou azithromycine (ZITHROMAX° et génériques).

Ainsi, la place d'une thérapie comme TRIMBOW° dans le traitement de la BPCO nous semble assez restreinte : seuls les patients les plus sévèrement atteints et répondant de façon satisfaisante à ce traitement vont être traités à long terme avec ce médicament. A voir donc, si d'autres associations de ce type suivront.

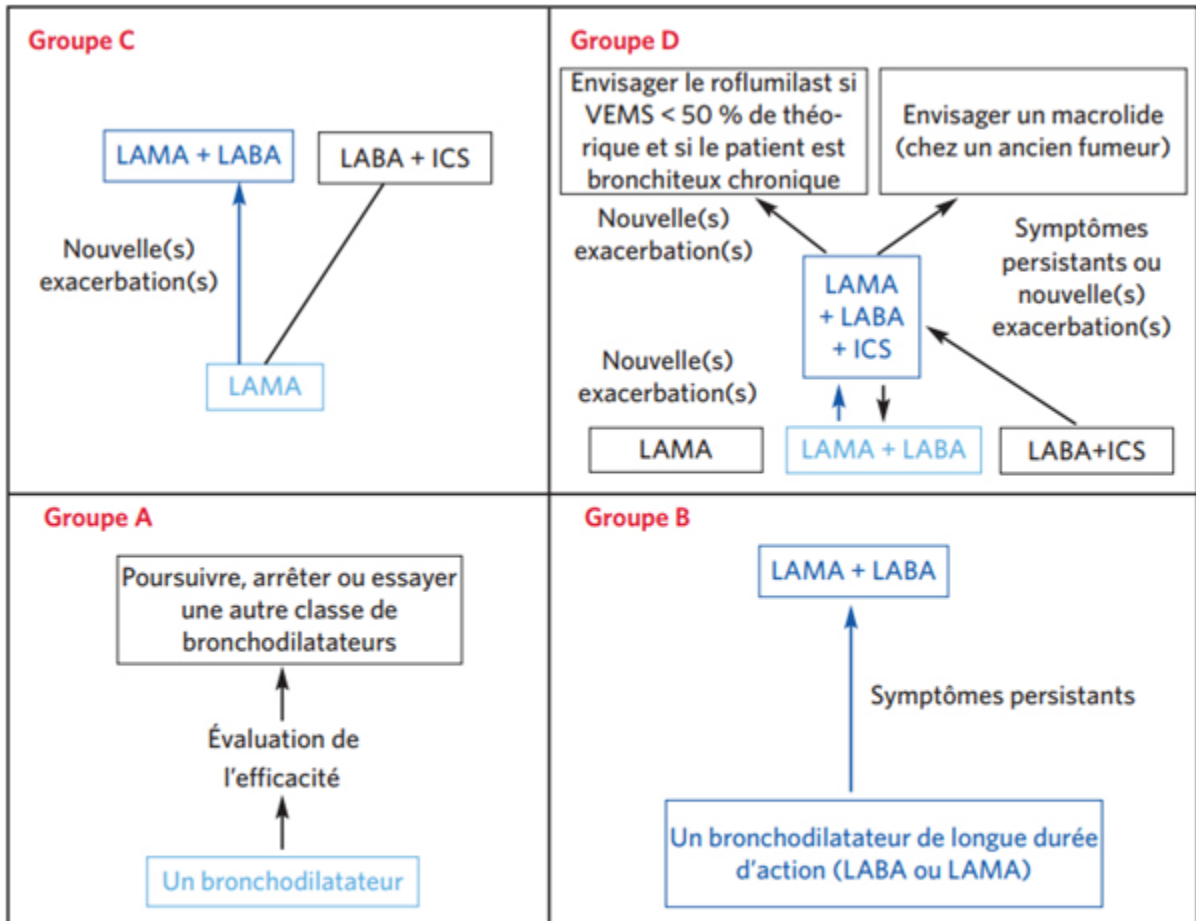
POUR ALLER PLUS LOIN...

Pour caractériser une BPCO, évaluer son degré de gravité et définir son traitement, on se base sur la dernière classification GOLD 2017 (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), qui tient compte de la spirométrie, de l'historique clinique (nombre d'exacerbations par année) et des symptômes du patient :

- *La spirométrie, avec mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS = volume de gaz expiré pendant une seconde d'une expiration forcée maximale réalisée après une inspiration forcée) et de la capacité vitale forcée (CVF = volume maximal d'air mobilisable lors d'une expiration forcée réalisée à la suite d'une inspiration forcée) permet de classer les patients selon quatre stades GOLD. Ceux-ci sont utilisés pour déterminer les différents degrés de sévérité de la maladie, pour évaluer le pronostic et pour déterminer les mesures thérapeutiques non pharmacologiques à entreprendre (sevrage tabagique, physiothérapie, oxygénothérapie, etc.).*
- *L'historique clinique (nombre d'exacerbations par année) et les symptômes (degré d'essoufflement en fonction de l'activité) permettent une classification appelée ABCD (D étant le stade le plus grave) qui va influencer essentiellement le choix des traitements pharmacologiques. Il est important de savoir que l'appartenance à un groupe n'est pas stable dans le temps et que le traitement des patients doit toujours être adapté (à la « hausse » ou à la « baisse ») en conséquence.*

Algorithme du traitement médicamenteux de la BPCO³

³ www.jim.fr



Algorithmes de choix pharmacologiques pour GOLD 2017 selon les grades A, B, C et D. Les encadrés et les flèches en bleu indiquent les choix préférentiels. Chez les patients présentant un déséquilibre entre l'intensité de perception des symptômes et la sévérité du trouble ventilatoire obstructif une réévaluation est justifiée.
 LABA : β 2-agoniste de longue durée d'action ; LAMA : anticholinergique de longue durée d'action ; ICS : cortico-stéroïde inhalé.

TRIMBOW° (béclométasone, formotérol et glycopyrronium) – A retenir pour le conseil :

- ✓ trithérapie (CSI, LABA et LAMA) pour le traitement de la BPCO
- ✓ un CSI augmentant le risque de pneumonie, l'efficacité du traitement est à confirmer pour poursuivre le traitement
- ✓ place restreinte dans le traitement de la BPCO

QTERN° (saxagliptine et dapagliflozine) ^{4,5}

QTERN° est une nouvelle spécialité associant à doses fixes saxagliptine (ONGLYZA°) et dapagliflozine (FORXIGA°). Elle est indiquée chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 en association avec la metformine lorsque l'association avec la dapagliflozine seule ne suffit pas ou lorsque les patients sont déjà traités par une association libre de dapagliflozine et de saxagliptine. Il va sans dire que ces traitements doivent toujours être associés à des mesures hygiéno-diététiques telles que manger moins, plus sainement et bouger plus.



La dapagliflozine (FORXIGA°) fait partie de la classe des « gliflozines », des inhibiteurs de la SGLT2 (co-transporteur de sodium-glucose de type 2), comme canagliflozine (INVOKANA°) et empagliflozine (JARDIANCE°). Le mécanisme d'action des « gliflozines » consiste à bloquer la SGLT2, une enzyme présente dans les reins qui empêche le glucose d'être éliminé dans l'urine lors de la filtration du sang. En bloquant son action, les « gliflozines » augmentent la quantité de glucose éliminé et réduisent ainsi la glycémie sans entraîner d'hypoglycémie.

Rappel :

Le diabète de type 2 est une maladie complexe où les mesures hygiéno-diététiques combinées à la metformine (première option pharmacologique) s'avèrent souvent rapidement insuffisantes pour atteindre et maintenir la glycémie souhaitée. La palette des médicaments à disposition pour le traitement du diabète de type 2 est large et ceux-ci peuvent être regroupés par classes pharmacologiques (biguanides, sulfonylurées, glitazones, etc.) comportant chacune un ou plusieurs représentants. La plupart des médicaments peuvent se combiner entre eux ou avec l'insuline, parfois en un seul comprimé ou une seule injection (voir PN n° 135, de juin 2016).

La saxagliptine (ONGLYZA°) fait partie de la classe des « gliptines », des inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), comme sitagliptine (JANUVIA°, XELEVIA°), vildagliptine (GALVUS°), linagliptine (TRAJENTA°) et alogliptine (VIPIDIA°). Le mécanisme d'action des « gliptines » consiste à bloquer la dégradation des hormones « incrétines » libérées par les intestins

lors de l'ingestion de glucides. Ces hormones stimulent, entre autres, la production d'insuline par le pancréas lorsque les taux de glucose sont élevés dans le sang. Elles diminuent également la sécrétion de glucagon, ce qui diminue la quantité de glucose libérée par le foie. Retenons encore que les gliptines, de par leur action sur les incrétines, n'agissent pas lorsque la glycémie est basse et ne provoquent donc pas d'hypoglycémie.

Les deux classes pharmacologiques présentées dans cet article permettent de diminuer le taux de glucose dans le sang via des mécanismes différents et complémentaires. Ce qui fait que, de plus en plus, la tendance est de les associer en cas d'échec de l'utilisation de l'une ou l'autre ou même de les associer d'emblée en cas d'hyperglycémie importante.

⁴ www.revmed.ch, 24 août 2016, Combinaison gliptines-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2

⁵ www.revmed.ch, 23 août 2017, Inhibiteurs de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformine seule dans le diabète de type 2

Comparaison des actions des gliptines et des gliflozines

	Gliptines	Gliflozines
Organe cible	Intestin	Reins
Mode d'action	Inhibition de la dégradation des incrétines	Inhibition de la réabsorption du glucose
Sécrétion d'insuline*	Augmentée (effet des incrétines post-prandiales)	Diminuée (effet d'épargne)
Production hépatique de glucose*	Diminuée	Augmentée
Poids corporel	Inchangé	Diminué
Risque d'hypoglycémie	Non	Non
Effets indésirables	Quasi nuls, risque de pancréatite controversé	Infections mycosiques génitales, infections urinaires (rare)

* Nous n'avons pas trouvé de données concernant l'effet cumulé des deux classes sur ces paramètres

Gliptines et gliflozines ne présentent pas de risque d'hypoglycémie. Les deux classes sont de plus en plus utilisées comme alternative aux sulfonurées (glibenclamide (DAONIL° et génériques), gliclazide (DIAMICRON° et génériques), glimépiride (AMARYL° et génériques), glibornuride (GLUTRIL°)). Les sulfonurées ont un coût de traitement inférieur aux gliptines et gliflozines, mais présentent un risque élevé d'hypoglycémie.

Rappel :

L'hypoglycémie correspond à un abaissement de la concentration de glucose dans le sang en dessous de 4.0 mmol/l. Elle se manifeste par des tremblements, des sueurs, des étourdissements, des palpitations, une fatigue, des bâillements et une pâleur. Non traitée, l'hypoglycémie peut provoquer une perte de conscience, des convulsions, voire un coma.

La première association fixe d'une gliptine et d'une gliflozine à paraître sur le marché suisse est le QTERN°, qui se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg de saxagliptine et 10 mg de dapagliflozine (d'autres dosages sont disponibles pour les spécialités prises séparément). La posologie recommandée est de un comprimé une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas. Les comprimés sont mentionnés comme non sécables dans l'information professionnelle.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous QTERN° (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont les infections des voies respiratoires supérieures (telles que les infections du nez et de la gorge), fréquentes avec la saxagliptine⁶.

Il convient encore de signaler que l'association aboutit à un produit coûteux (Fr. 3.50/comprimé) en comparaison à des traitements avec des molécules telles que metformine et sulfonurées (ex. GLUCOVANCE° (metformine+glibenclamide) : Fr. 0.30/comprimé).

⁶ Compendium suisse du médicament, 2017

QTERN° (saxagliptine et dapagliflozine) – A retenir pour le conseil :

- ✓ association à dose fixe d'ONGLYZA° et FORXIGA°
- ✓ à utiliser en association à la metformine si celle-ci est insuffisante et qu'une sulfonylurée est non indiquée
- ✓ mécanismes d'action différents et complémentaires
- ✓ peu d'effets indésirables
- ✓ traitement coûteux par rapport à metformine et sulfonylurée

HIBISSAP° et MIKELIBA°

Pour continuer notre série sur les plantes, nous vous proposons le portrait de deux d'entre elles, originaires d'Afrique de l'Ouest, fréquemment consommées sous forme de boisson et utilisées en médecine traditionnelle. *Combretum micranthum* et *Hibiscus sabdariffa*, présentes dans la Pharmacopée française, sont disponibles depuis peu dans nos officines comme compléments alimentaires sous les noms de MIKELIBA° (*Combretum*) et d'HIBISSAP° (*Hibiscus*) pour le traitement de l'hypertension légère à modérée sans complication.

Description

Combretum micranthum (nom populaire kinkeliba) est un arbuste de deux à six mètres de haut poussant dans la savane de l'Afrique de l'Ouest. Il est surtout présent au Mali, au Sénégal et au Burkina Faso. Le thé préparé avec les feuilles séchées est consommé pour sa saveur agréable, mais aussi en médecine traditionnelle pour traiter un grand nombre de maux, allant de l'hypertension à la malaria et aux troubles hépatiques. Une illustration de sa popularité comme plante médicinale : dans certaines langues africaines, le terme kinkeliba est synonyme de médicament⁷!



Son effet dans le traitement des troubles digestifs est reconnu : la spécialité BILIFUGE° en contient. Son utilisation comme antihypertenseur en médecine traditionnelle a motivé une étude clinique qui semble valider cet effet.

Hibiscus sabdariffa (nom populaire bissap) est une plante herbacée à fleurs rouges poussant en zone tropicale. L'infusion des fleurs est très appréciée notamment en Egypte où elle porte le nom de karkadé. Sa couleur rouge est due à la présence d'anthocyanosides.

Différentes parties de la plante sont utilisées pour faire des confitures, des



⁷ Journal of Human Hypertension (2017): www.nature.com/articles/s41371-017-0001-6

condiments, des soupes et des sauces ⁸. La fleur d'hibiscus est utilisée en médecine traditionnelle entre autres comme diurétique, contre les troubles digestifs, le manque d'appétit et les refroidissements. Différentes études semblent montrer un effet antihypertenseur de la plante ⁸.

Place dans le conseil officinal

L'hypertension est à prendre au sérieux. Le risque cardiovasculaire qui y est lié augmente en effet de manière continue avec la pression artérielle. La phytothérapie par MIKELIBA° ou HIBISSAP° ne devrait pas remplacer un traitement antihypertenseur initié par un médecin. De même, lorsque des contrôles répétés de la pression sanguine indiquent des valeurs trop élevées, il est indispensable d'envoyer le patient pour un contrôle chez le médecin.

Chez un patient en bonne santé qui se présente en officine avec des premiers signes d'hypertension légère à modérée (p.ex. diagnostiqué par son médecin, mais sans prescription d'un traitement antihypertenseur), la recommandation des mesures hygiéno-diététiques est indispensable (limitation de la consommation de sel et d'alcool, arrêt du tabagisme, exercice physique régulier, perte de poids). La prise de MIKELIBA° ou HIBISSAP° pourrait s'avérer utile pour accompagner ces mesures, stabiliser la pression et repousser la prise d'un antihypertenseur de synthèse. On pourrait également les conseiller pour abaisser ponctuellement la tension p. ex. lors d'une période de stress.

Utilisation

L'utilisation simultanée des deux plantes n'étant pas encore validée par une étude clinique (mais en cours de validation), il est pour l'heure conseillé de prendre l'une des deux. Le choix de l'une ou l'autre préparation dépend de la pression mesurée chez le patient. MIKELIBA° semble un peu plus efficace pour abaisser la pression systolique (valeur la plus haute) tandis que HIBISSAP° réduit la pression diastolique (valeur la plus basse) de manière légèrement plus marquée. Globalement, l'effet de MIKELIBA° est un peu plus puissant.

Le mode d'emploi est identique pour les deux préparations. Il est conseillé de commencer avec 2 comprimés par jour avant un repas pendant deux semaines, à prendre soit en une fois le matin, soit en deux doses (matin et soir). En l'absence d'une diminution suffisante de la pression, augmenter la dose à 3 comprimés par jour. Si un arrêt est souhaité, il est conseillé de baisser progressivement la prise de comprimés.

Un comprimé de MIKELIBA° contient 200 mg de poudre de feuilles séchées de *C. micranthum*, et un comprimé d'HIBISSAP° contient 375 mg de poudre de calices séchés de fleurs d'*H. sabdariffa*. Cela correspond à environ 10g de feuilles/fleurs séchées en infusion dans un demi-litre d'eau.

La fondation Antenna :

HIBISSAP° et MIKELIBA° sont diffusés par la fondation ANTENNA°, regroupant chercheurs et professionnels de la santé pour coopérer avec les populations les plus démunies afin de trouver des solutions durables aux besoins essentiels. Son but est la recherche et le développement de traitements issus des médecines traditionnelles pour les rendre accessibles à tous. Le bénéfice de la vente de ces produits est dédié aux projets de recherche et de développement ¹¹.

Précautions

L'utilisation alimentaire de kinkeliba et bissap à large échelle montre une bonne tolérance à long terme. Il n'y a pas de contre-indication, mais en l'absence d'études, l'usage est déconseillé chez la femme enceinte et allaitant.

Effets indésirables

MIKELIBA° provoque rarement des douleurs abdominales. HIBISSAP° peut être laxatif.

Interactions

Comme les deux plantes semblent avoir un léger effet sur la glycémie, la prudence est de rigueur lors d'un traitement simultané avec des antidiabétiques.

⁸ <https://medlineplus.gov/hibiscus> (consulté le 10.10.2017)

En règle générale, vu le peu de recul, attention en cas d'association avec d'autres médicaments, surtout à faible marge thérapeutique ou en cas de polymédication.

POUR ALLER PLUS LOIN ...

Etude clinique

Une récente étude clinique sur 125 patients atteints d'hypertension non compliquée a étudié l'efficacité de ces deux plantes. Les patients sélectionnés avaient une tension supérieure à 140/90 mm Hg et inférieure à 175/110 mm Hg et n'avaient pas encore reçu de traitement antihypertenseur. Le premier groupe a reçu du kinkeliba (capsules à base de feuilles séchées), le deuxième groupe du bissap (capsules à base de fleurs séchées) et le troisième groupe des capsules de l'IECA ramipril (TRIA TEC° et génériques) utilisé comme référence. Elle a montré dans les deux cas un abaissement de la pression sanguine après un traitement de quatre semaines. Cet effet est inférieur au traitement par le ramipril, mais cependant significatif, avec une baisse de l'ordre de 11-12 mm de Hg pour la pression systolique et de 5-6 mm de Hg pour la pression diastolique contre une baisse de presque 17 et 7 mm de Hg pour le ramipril⁷. Il s'agit d'une petite étude, mais celles-ci sont suffisamment rares en phytothérapie pour souligner son existence ! Ces premiers résultats sont encourageants, et une nouvelle étude est en cours pour déterminer l'effet d'un traitement simultané par les deux plantes, association courante en médecine traditionnelle, et sur une plus longue durée (6 mois). Il serait aussi intéressant de connaître l'effet au long terme de ces traitements sur l'incidence des complications cardiovasculaires.

Valeurs cibles dans le traitement de l'hypertension

On parle généralement d'hypertension lorsque les valeurs mesurées dépassent 140/90 mm Hg. La cible usuellement recommandée en cas de traitement est donc de diminuer la pression systolique en dessous de 140. La balance bénéfices risques devrait être bien pesée et la valeur cible à atteindre devrait être adaptée au patient, à son âge, à ses facteurs de risque et ses co-médications. Une étude (SPRINT) montrerait qu'une cible inférieure à 120 mm Hg pourrait être bénéfique chez certains patients⁹. Les valeurs pour la personne âgée de plus de 60 ans sont plus élevées : une nouvelle guideline américaine émet différentes recommandations avec des cibles entre 140 et 150 mm Hg pour la pression systolique¹⁰.

Composition et mode d'action

MIKELIBA° (Combretum micranthum)

Les extraits de feuilles de kinkeliba contiennent des flavonoïdes (p.ex. vitexine, orientine), des composés phénoliques (p.ex. catéchine), et des alcaloïdes (kinkeloïde). L'effet antihypertenseur semble être dû à l'action diurétique de certains flavonoïdes et catéchines. Les composés phénoliques pourraient de plus avoir une influence sur l'endothélium vasculaire via un effet anti-inflammatoire⁷.

HIBISSAP° (Hibiscus sabdariffa)

Un grand nombre de substances chimiques ont pu être isolées du bissap. Les anthocyanines seraient responsables de l'effet antihypertenseur par une action à la fois diurétique (de type anti aldostérone) et vasodilatatrice (par une inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ECA). S'y ajoutent des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires de la plante⁷.

⁹ La Revue Prescrire 2016 ; 36 (395), p. 686-687

¹⁰ Ann Fam Med 2017; 15; p. 185-186

¹¹ www.antenna.ch

HIBISSAP° et MIKELIBA° - A retenir pour le conseil :

- ✓ préparations à bases de plantes originaires d'Afrique de l'Ouest utilisées en boisson et en médecine traditionnelle
- ✓ effet anti-hypertenseur validé par une étude clinique
- ✓ choix entre MIKELIBA°, un peu plus puissant et abaissant surtout la pression systolique et HIBISSAP° abaissant surtout la pression diastolique
- ✓ bonne tolérance
- ✓ à déconseiller chez les femmes enceintes et allaitant et chez les patients polymédiqués
- ✓ pourrait être conseillé chez des patients avec une hypertension légère ne nécessitant pas de traitement par antihypertenseur, en accompagnement des mesures hygiéno-diététiques

Pour en savoir plus

L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE

Le réveil sonne ou quelqu'un frappe à la porte, vous vous levez. D'un coup surviennent alors une sensation de vertige, un étourdissement, un voile devant les yeux, un sentiment de faiblesse, de douleur dans la nuque et parfois même vous vous évanouissez... Peut-être avez-vous déjà fait une fois l'expérience de ces symptômes qui sont caractéristiques de l'hypotension orthostatique. Ils disparaissent le plus



souvent en quelques secondes, parfois en se rasant ou en s'allongeant et il est alors possible de reprendre le cours de sa journée. Toutefois, l'ampleur des malaises et leur fréquence peuvent devenir handicapantes, voire entraîner des chutes, nécessitant une consultation médicale.¹² Il faut donc être très attentif à ce type de plainte surtout chez la personne âgée, car les conséquences de chutes peuvent même être lourdes, voire fatales.

Pourquoi souffre-t-on d'hypotension orthostatique? Le fait de passer de la position couchée à la position debout entraîne une séquestration d'environ 700 ml de sang dans les veines des membres inférieurs et dans le système digestif, ainsi qu'une diminution du retour veineux naturel vers le haut du corps, en particulier vers le cœur, ce qui provoque une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle. Normalement, les mécanismes compensatoires que sont l'activation du système sympathique et la diminution du système parasympathique sont automatiquement activés, ce qui fait que nous ne remarquons rien. Si la réponse d'un des maillons de cette chaîne est inadéquate de façon répétée, on considère que la personne souffre d'hypotension orthostatique¹².

¹² Planetesanté 2013 ; Quand se lever fait vaciller: les bons réflexes à adopter



Les causes de la défaillance des mécanismes de compensation sont multiples et pas toujours connues. Les médicaments sont le plus souvent incriminés ^{14, 13} : principalement les antihypertenseurs (anticalciques, IECAs, sartans, bêta-bloquants) mais surtout , les diurétiques (p.ex. TOREM[°], LASIX[°], FLUDEX[°] et génériques), les α -bloquants (tels PHYSIOTENS[°], CATAPRESSAN[°], sans oublier ceux pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate comme PRADIF[°] T et génériques), les agonistes de la

dopamine (tels SIFROL[°], ADARTREL[°] ou CABASER[°]), les dérivés nitrés (NITRODERM[°], etc.) ou les antidépresseurs tricycliques (ANAFRANIL[°], TOFRANIL[°] etc).

D'autres causes sont également possibles, comme par exemple l'hypovolémie (baisse importante de volume sanguin causée par exemple par une déshydratation, des vomissements, des diarrhées, ou par une hémorragie), un alitement prolongé ou une pathologie neurologique telle que la neuropathie diabétique ou la maladie de Parkinson ^{12,14}.

L'hypotension orthostatique peut être exacerbée (surtout chez la personne âgée) par les repas (car le sang est redirigé vers la circulation du système digestif) et par l'alcool (provoquant une vasodilatation) ¹⁴.

Que faire ? Aucune mesure seule ne suffit en général, mais il y a une chance qu'en les combinant les symptômes soient moins handicapants. Le but est surtout de prévenir le risque de chutes et d'éviter les syncopes.

D'abord, il vaut la peine d'essayer d'enrayer la cause de l'hypotension si cela est possible (p.ex. revoir le traitement médicamenteux avec son médecin ¹⁴; on pourrait par exemple envisager de remplacer le tamsulosine par du finastéride) et de combiner les mesures non-médicamenteuses ^{12,14,16} :

- augmenter l'apport de sel et de liquide (en passant de 6 à 10 g de sel par jour et de 1,5 à 2 l de liquide par jour) (attention : cela peut aussi provoquer un risque supplémentaire chez une personne âgée qui doit se lever la nuit pour aller aux toilettes)
- éviter les douches et bains chauds
- favoriser le retour du sang vers le cœur (ne pas se lever brusquement, ne pas rester debout sans bouger, croiser les jambes en position debout, contracter la musculature des jambes) : p.ex. pour sortir du lit, passer d'abord de couché à assis, puis en l'absence de symptômes, se lever progressivement
- augmenter le tonus vasculaire (réaliser des manœuvres de contractions des membres supérieurs et/ou inférieurs durant deux minutes avant le lever)
- diminuer le volume sanguin restant dans le système digestif et le système veineux des extrémités inférieures en portant une gaine abdominale et/ou des bas de contention
- faire régulièrement de l'exercice physique (idéalement, nage, rame, pédalage en position couchée).

Si ces mesures ne suffisent pas et que le patient a des symptômes persistants handicapants, il faut l'envoyer chez le médecin afin d'associer un traitement médical.

Les deux médicaments les plus utilisés sont la midodrine (GUTRON[°]) et, en dernier recours, la fludrocortisone (FLORINEF[°])¹⁴. Des essais sont aussi tentés avec l'étiléfrine (EFFORTIL[°])¹³.

¹³ La Revue Prescrire 2013; 33 (361): 826

A noter que le traitement de l'hypotension orthostatique chez les personnes hypertendues est particulièrement difficile, en raison des antihypertenseurs dont ils ont besoin, mais qui peuvent être à l'origine de chutes de tension et des traitements employés en prévention de l'hypotension orthostatique qui font tous augmenter la tension... d'où l'importance des conseils complémentaires visant notamment la diminution des risques de chutes.

POUR ALLER PLUS LOIN...

Le diagnostic de l'hypotension orthostatique est normalement relativement simple : il suffit de procéder à une mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, d'abord quand le patient est assis ou allongé, puis après qu'il est resté debout trois minutes. En cas d'hypotension orthostatique, le tensiomètre montre une réduction de la pression systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la pression diastolique d'au moins 10 mmHg après trois minutes en position debout.^{12,14,15} La prévalence varie selon l'âge et les comorbidités : elle est plus élevée chez la personne âgée, atteignant plus de 15% des patients après 65 ans¹⁴ et peut être fréquemment une cause d'hospitalisation chez les personnes très âgées fragiles¹⁶. Chez la personne âgée qui souffre d'hypotension orthostatique, on sait que le risque de chute et même de mortalité est augmenté même chez les patients sans autre facteur de risque^{14,16}. Elle est aussi associée à un risque accru d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque¹⁶.

Seul le GUTRON° a une efficacité démontrée chez certains patients aux symptômes sévères. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 2,5 mg, à augmenter à 10 mg si nécessaire, jusqu'à trois fois par jour. Le mieux est d'administrer ce médicament en fonction des besoins, par exemple 30 à 45 minutes avant que le malade ait prévu une activité en position debout ; l'effet bénéfique attendu sur la pression artérielle va persister durant deux à trois heures. La midodrine n'accélère pas la fréquence cardiaque¹⁴. Cependant elle a des effets indésirables non-négligeables : risque d'hypertension artérielle, AVC, infarctus du myocarde sont décrits principalement chez les personnes de plus de 65 ans avec un antécédent cardiovasculaire¹³.

L'étiléfrine (EFFORTIL°) a un effet vasoconstricteur, mais aussi un effet inotrope (augmente la contraction du myocarde) et chronotrope (augmente la fréquence cardiaque) : attention en cas de tachycardie ou d'arythmie. Les doses recommandées vont de 10 à 20 gouttes (5 à 10 mg) jusqu'à trois fois par jour¹⁴.

Une autre option est d'augmenter de façon transitoire le volume intravasculaire en induisant une rétention de sodium au niveau rénal. C'est ce que l'on recherche avec la fludrocortisone (FLORINEF°), un minéralocorticoïde. L'augmentation de la pression artérielle est due à une augmentation de l'effet vasoconstricteur de la noradrénaline et de l'angiotensine II en relation avec l'accumulation de sodium dans la musculature lisse des vaisseaux sanguins. Ce médicament peut être administré à des doses de 0,1 à 0,3 mg/jour (1 comprimé contient 0,1 mg) en prenant garde à ne pas induire une hypertension artérielle en position assise ou couchée. Il y a un risque d'hypokaliémie car il agit sur le récepteur de l'aldostérone. Son emploi chez le malade avec une hypertension artérielle non contrôlée ou une insuffisance cardiaque doit être évité¹⁴.

¹⁴ Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1618-21

¹⁵ American Society of Hypertension : ASH Position Paper: Evaluation and Treatment of Orthostatic Hypotension; 2013

¹⁶ BMJ best practice 2017 ; orthostatic hypotension

L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE - A retenir pour le conseil :

- ✓ réduction de la pression systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la pression diastolique d'au moins 10 mmHg après trois minutes en position debout par rapport aux valeurs en position assise
- ✓ principale complication redoutée : risque de chute (puis fracture, etc.) chez la personne âgée
- ✓ les médicaments en sont souvent la cause
- ✓ essayer les mesures non-médicamenteuses : augmenter l'apport de sel et de liquide, éviter douches et bains chauds, ne pas se lever brusquement, ne pas rester debout sans bouger, croiser les jambes en position debout, contracter la musculature des jambes, faire régulièrement de l'exercice physique
- ✓ en cas d'échec de ces mesures, on peut y associer un médicament : GUTRON°, EFFORTIL° et FLORINEF° sont les trois options à choix

LES SELS DE BAIN

Vous travaillez peut-être dans une officine où la patientèle demande des sels pour le bain ? Qu'en est-il de l'usage externe du sel marin ? Présente-t-il des avantages ? Des risques pour certains patients ?

Sel marin et hydrothérapie

L'usage de sels pour le bain est indissociable du principe de l'hydrothérapie, soit l'utilisation externe de l'eau à des fins thérapeutiques. La température de l'eau peut varier, de même que sa source (eau de mer ou source minérale ou thermale) ainsi que son état

physique (liquide ou gaz sous forme de vapeur d'eau). Derrière ce terme générique, plusieurs utilisations sont possibles : bains, douches, jets ou compresses. L'hydrothérapie est utilisée de longue date et dans plusieurs cultures (empire romain, civilisations japonaise et amérindienne ou encore pays nordiques). Les traitements d'hydrothérapie ont souvent lieu sous forme de cure avec un soin particulier apporté au régime alimentaire. Dès lors, leurs vertus thérapeutiques pourraient également être dues au fait que le patient est détendu et souvent éloigné de son cadre de vie stressant. De nombreuses localités sont réputées pour ce type de cures, comme Loèche-les-Bains ou Lavey p.ex. en Suisse.

Lorsque le corps est immergé dans l'eau, il bénéficie de sa relative apesanteur et les mouvements sont ainsi facilités. Certaines thérapies de rééducation proposent par conséquent des séances en piscine. Le recours à l'eau froide (mais généralement sans sels marins), sous forme de compresses principalement, permet de contracter les vaisseaux sanguins et réduit les douleurs de type inflammation aiguë telles que des contusions.

Les bains d'eau chaude ou de vapeur augmentent la température du corps, dilatent les vaisseaux sanguins et favorisent les échanges entre l'air et la peau via la dilatation des pores. C'est sur ces



principes que se fonde l'hydrothérapie dans les indications suivantes : douleurs chroniques de type musculaire, articulaire ou lombaire et problèmes cutanés tels que le psoriasis.

Ajout de sel marin à de l'eau chaude sous forme de bains

Les bains d'eau chaude sont parfois complétés par l'ajout de sel marin afin de renforcer les effets de détente qu'ils procurent. Les sels de bains peuvent également être bénéfiques pour soulager les patients atteints de rhumatismes ou de certaines maladies de la peau comme le psoriasis. Ils peuvent aussi être combinés avec d'autres stratégies thérapeutiques, telles que l'aromathérapie ou la phytothérapie, par l'ajout d'huiles essentielles ou d'extraits de plantes dans l'eau de traitement. Les indications sont également variées (p.ex. troubles musculaires, articulaires ou des voies respiratoires). On recourt également à l'usage des minéraux (par exemple KCl) par l'adjonction de sels marins ou organiques à l'eau du bain ou grâce à d'autres véhicules comme la boue ou certaines terres (par exemple volcaniques). Ceci permet l'apport d'éléments comme le calcium, le potassium, le magnésium ou encore le soufre. Ce dernier est p.ex. employé dans les problèmes dermatologiques.

Tous ces usages thérapeutiques de l'eau et des sels de mer se basent principalement sur des connaissances empiriques. Aucun effet thérapeutique n'a été démontré par des preuves scientifiques. Certaines études ont été menées, mais elles n'incluaient qu'un nombre limité de patients et leurs résultats n'ont pas permis de démontrer une efficacité établie. L'usage de sels dans l'eau du bain n'a donc pas d'efficacité prouvée, notamment par rapport au recours à l'eau chaude seule. Nous n'avons également pas trouvé d'études démontrant la supériorité de sels marins sur ceux d'origine minérale¹⁷.

Malgré son aspect relativement inoffensif, l'usage de l'hydrothérapie sous forme de bains chauds, additionnés ou non de sels de bain peut être contre-indiqué chez les patients présentant des troubles veineux, certaines maladies de la peau provoquées ou aggravées par la vasodilatation (par exemple couperose ou rosacée), de l'hypertension ou des maladies cardiovasculaires du fait de ses propriétés vasodilatatrices¹⁷. L'usage de sel marin s'accompagnant généralement de recours à des bains chauds, il est conseillé de garder en tête ces éléments lors de demande de sel de mer à l'officine.



Choix d'un sel marin

Les sels sont extraits de la mer généralement par un système de pompage. Ils subissent par ce processus une élimination des résidus de terre ou de sable. Les extraits de cristaux obtenus sont ensuite chauffés pour éliminer l'eau par évaporation et n'obtiennent au final que le sel. Parfois, l'eau de mer est contenue dans de grands bassins à ciel ouvert puis le sel est récolté lorsque le processus d'évaporation naturelle est terminé¹⁸. Par ce procédé, il est possible que le sel contienne d'autres substances. Pour choisir un sel, il est recommandé de connaître la teneur de

tels résidus afin de pouvoir estimer la pureté du produit.

Il existe une multitude de produits sur le marché (p.ex. gammes KNEIPP®, FARFALLA® ou DERMASEL®). Il est important de souligner que ces derniers ne sont pas enregistrés comme médicaments ou comme dispositifs médicaux. La pureté et l'origine de ces produits ne sont pas

¹⁷ www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=hydrotherapie_th

¹⁸ www.kneipp.com/ch_fr/entreprise/notre-travail/qualite/saline-luisenhall/

toujours connues. De plus, ils sont souvent associés à des essences parfumées ou des additifs chimiques tels que des agents moussants rendant ainsi le bain plus agréable. Ces substances peuvent provoquer des irritations ou entraîner un risque allergique chez les sujets sensibles. Le recours à un sel marin sans additif et dont la pureté a été vérifiée est donc préférable¹⁹.

LES SELS DE BAIN - A retenir pour le conseil :

- ✓ l'usage des sels des bain repose sur les principes de l'hydrothérapie
- ✓ leur efficacité n'est pas prouvée scientifiquement et repose essentiellement sur des connaissances empiriques
- ✓ aucune étude ne démontre la supériorité de sels marins sur ceux d'origine minérale ou sur le recours à l'eau chaude seule
- ✓ le recours à des produits dont la pureté a été vérifiée est recommandé afin de limiter le risque de réactions cutanées notamment
- ✓ peuvent être contre-indiqués chez les patients souffrant de troubles veineux et de problèmes cardio-vasculaires

En bref

Les DIU diminueraient le risque de cancer du col de l'utérus

Dans le PN n°149, un article présentait KYLEENA°, un nouveau « stérilet » ou dispositif intra-utérin (DIU). Cet article a été l'occasion de faire un bref rappel sur les différents dispositifs sur le marché. Les données d'une étude récente permettent de compléter ce sujet. En effet, les femmes utilisant un DIU ont un risque diminué d'un tiers de développer un cancer du col de l'utérus. Cette conclusion repose sur le traitement des données de 16 études, regroupant au total plus de 12'000 femmes. Le mécanisme de cet effet protecteur n'est pas connu. Il pourrait passer par une stimulation du système immunitaire. Quoiqu'il en soit, c'est probablement un élément de plus qui pourrait faire choisir ce mode de contraception par certaines femmes.

LAXIPEG° : maintenant aussi sans arôme

LAXIPEG° est un laxatif osmotique de type macrogol exempt d'électrolytes. On trouve dans cette classe des produits comme MOLAXOLE°, MOVICOL° ou TRANSIPEG°. L'intérêt de ces laxatifs est qu'ils sont généralement bien tolérés et peuvent être employés à long terme. Toutefois, leurs arômes ne sont pas toujours au goût de tout le monde ! MOVICOL° propose déjà un produit sans arôme. On peut alors le diluer dans du jus de fruits ou une autre boisson appréciée. C'est un avantage indéniable en pédiatrie par exemple.

LAXIPEG° était disponible jusqu'à présent uniquement avec un arôme de banane. Depuis peu, une présentation sans arôme est également disponible. L'absence d'électrolytes favorise également un goût neutre. LAXIPEG° sans arôme existe sous forme de sachet ou de flacon (poudre à prélever avec une mesurette). Il est sans ordonnance et pris en charge par l'assurance de base. Il est moins cher que la variante avec arôme.

VIREAD (ténofovir) : arrivée de génériques

VIREAD° est indiqué dans le traitement des infections par le HIV et par le virus de l'hépatite B. Ce médicament est commercialisé par Gilead qui propose également diverses spécialités combinant

¹⁹ www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20101912/201705010000/817.0.pdf

plusieurs anti-infectieux avec le ténofovir. Deux sels différents sont commercialisés : ténofovir disoproxil et ténofovir alafénamide. Le second semble induire moins d'effets indésirables osseux et rénaux. Il remplace ainsi progressivement le premier dans les spécialités les plus récentes. On trouve p.ex. du ténofovir dans ATRIPLA° (disoproxil / PN n°78, d'octobre 2010), DESCOVY° (alafénamide / PN n°148 d'octobre 2017) ou GENVOYA° (alafénamide / PN n°142 de mars 2017). Ces génériques de VIREAD° sont donc composés de ténéfovir disoproxil (commercialisés pour le moment par Mepha et Sandoz).

Note de l'éditeur

Les avis exprimés dans le Pharma-News reflètent l'opinion de leurs auteurs en fonction des données disponibles au moment de la rédaction et n'engagent en aucune manière le CAP.

Résultats du test de lecture du PN 146 – Lauréates :

Sans faute !

Bartolomucci Nicole	pharmacieplus du rhône et du midi	Aigle
Schmid Jaël	pharmacieplus du val-de-travers	Couvvet
Stauffer Marie-Claude	pharmacieplus du val-de-travers	Couvvet
Fournier Nathalie	Pharmacie de Nandaz	Haute-Nandaz
Georgy Coralie	pharmacieplus franchises-montagnes	Saignelégier
Fatio Marie-Jeanne	Pharmacie de St-Légier	St-Légier
Werner Marie-Thérèse	Pharmacie Populaire Tranchées	Genève
Zenoni Corinne	Pharmacie Dr C.Repond	Bulle
Sacco Bruno Maria-Angela	Pharmacie de Malagnou	Genève
Fonseca Solange	Pharmacie de Malagnou	Genève
Boson Malika	pharmacieplus du léman	Martigny

Une faute pardonnée

Beuret Aurélie	pharmacieplus franchises-montagnes	Saignelégier
Lima Afonso Rafaela	Pharmacie de Charnot	Fully
Droghi Cinzia	Pharmacie de Charnot	Fully
Murgo Cindy	pharmacieplus du vallon	Saint-Imier
Peguiron Nicole	Pharmacie de la Vallombreuse	Prilly
Fabrizio Daniela	Pharmacie Puplinge	Puplinge
Gianini Stéphanie	pharmacieplus du rhône et du midi	Aigle
Canapa Sophie	pharmacieplus du rhône et du midi	Aigle
Pauchard Dufresne Marie-D.	Pharmacie Amavita Domdidier	Domdidier
Zamofing Elodie	Pharmacie Amavita Domdidier	Domdidier
Strazzeri Florence	pharmacieplus de saule	Bernex



L'heureuse lauréate est Cindy Murgo!
Elle gagnera un bon de Frs 100.- de son choix (ou de 120.- au CAP)

Cochez la ou les réponses correctes, entourez VRAI ou FAUX, respectivement répondez à la question. Le test de lecture ne porte pas sur les encadrés verts « Pour aller plus loin... ».

- 1) DUOKOPT° c'est (plusieurs réponses possibles) :
- a) un collyre avec un nouveau dispositif d'administration
 - b) un générique du TRUSOPT°
 - c) un antiglaucomateux
 - d) une association de deux principes actifs
 - e) une spécialité ophtalmique ne contenant pas de conservateurs et qui se garde 1 mois après ouverture
- 2) VRAI ou FAUX sur les analogues du GLP-1 ?
- a) Ils sont utilisés chez les diabétiques de type 1 et 2 VRAI/FAUX
 - b) Leur utilisation peut conduire à une perte de poids VRAI/FAUX
 - c) L'injection de tous les analogues du GLP-1 se fait quotidiennement VRAI/FAUX
 - d) Le principal effet secondaire de cette classe de médicaments est le déclenchement de nausées VRAI/FAUX
 - e) Les analogues du GLP-1 sont à l'origine de nombreuses hypoglycémies VRAI/FAUX
- 3) A vous de choisir !
- a) EXFORGE HCT° contient deux principes actifs trois principes actifs
 - b) EXFORGE HCT° contient un diurétique un hypolipémiant
 - c) EXFORGE HCT° est indiqué dans l'insuffisance cardiaque l'hypertension
 - d) Dans le traitement de l'hypertension durant la grossesse, EXFORGE HCT° est indiqué contre-indiqué
 - e) Le valsartan contenu dans EXFORGE HCT° est dosé à 160 mg 80 mg
- 4) Cochez les propositions exactes concernant les Fleurs de Bach :
- a) Le principe des Fleurs de Bach est inspiré de celui de l'homéopathie
 - b) Les élixirs du Dr Bach sont exclusivement obtenus à partir de fleurs
 - c) Il existe deux modes de fabrication des essences-mères de base
 - d) Les Fleurs de Bach peuvent s'utiliser par voie interne et externe
 - e) Il ne faut pas administrer les gouttes plus de quatre fois par jour
- 5) Complétez la phrase suivante avec une des propositions ci-dessous : « Le GLP-1 est une hormone participant au métabolisme gastro-intestinal et qui ralentit la vidange gastrique. De ce fait... »
- a) l'injection des analogues du GLP-1 doit se faire loin des repas
 - b) les analogues du GLP-1 sont contre-indiqués en cas de mauvaise digestion
 - c) il y a un risque d'augmentation de la biodisponibilité de certains médicaments
 - d) il faut prendre les médicaments par voie orale à distance de l'injection des analogues du GLP-1
 - e) il faut associer la prise d'analogues du GLP-1 avec du MOTILIUM°

- 6) OUI ou NON ?
- | | |
|---|---------|
| a) ZIVEREL° est-il destiné au soulagement des symptômes de l'ulcère gastrique ? | OUI/NON |
| b) ZIVEREL° a-t-il une composition similaire à celle de RENNIE° ? | OUI/NON |
| c) ZIVEREL° contient-il un principe actif que l'on trouve aussi dans le CONDROSULF° ? | OUI/NON |
| d) Existe-t-il plusieurs formes d'administration du ZIVEREL° ? | OUI/NON |
| e) Peut-on combiner le ZIVEREL° avec de l'oméprazole ? | OUI/NON |

- 7) Concerne KYLEENA° et/ou MIRENA° ?
- | | |
|---|------------------|
| a) Indiqué uniquement pour la contraception | KYLEENA°/MIRENA° |
| b) Imprégné de lévonorgestrel | KYLEENA°/MIRENA° |
| c) Durée maximale d'action de cinq ans | KYLEENA°/MIRENA° |
| d) Libère plus d'hormone par 24 heures | KYLEENA°/MIRENA° |
| e) DIU de plus petite taille | KYLEENA°/MIRENA° |

- 8) Cochez ce qui différencie les sachets de MOVICOL° prêts à l'emploi de ceux de MOVICOL° poudre (plusieurs réponses possibles) :

- | | |
|---|--------------------------|
| a) le dosage | <input type="checkbox"/> |
| b) le remboursement par l'assurance maladie | <input type="checkbox"/> |
| c) la catégorie de remise des médicaments | <input type="checkbox"/> |
| d) la forme galénique | <input type="checkbox"/> |
| e) les tailles d'emballages disponibles | <input type="checkbox"/> |

- 9) Retrouvez pour chaque définition le remède du Dr Bach correspondant :

- | |
|---|
| a) fleur des états de choc qu'on retrouve dans le mélange RESCUE° |
| b) fleur qui n'en est pas une et dont le bienfait attendu est une certaine indulgence vis-à-vis de soi-même |
| c) fleur du courage aussi appelée muscade |
| d) remède n°39 |
| e) remède originaire de Suisse |

- 10) Un bon usage des collyres implique (plusieurs réponses possibles) :

- | | |
|--|--------------------------|
| a) de n'instiller qu'une seule goutte à la fois | <input type="checkbox"/> |
| b) de fermer la paupière après instillation des gouttes pour éviter un effet systémique | <input type="checkbox"/> |
| c) de ménager un intervalle de cinq à dix minutes entre l'administration de deux collyres différents | <input type="checkbox"/> |
| d) d'éviter tout contact entre l'embout du flacon et les doigts ou les yeux | <input type="checkbox"/> |
| e) d'instiller systématiquement deux gouttes à la fois pour être sûr qu'il y en ait au moins une dans l'oeil | <input type="checkbox"/> |

Test à renvoyer une fois par assistant(e) en pharmacie par fax au N° 022/363.00.85 avant le 25 janvier 2017

<u>Nom</u>	<u>Prénom</u>
<u>Signature</u>	<u>Timbre de la pharmacie</u>