

04/23



PHARMA NEWS

Le journal de l'équipe officinale

N° 203

SOMMAIRE

Éditorial	1
Nouveautés	
VOLTAREN DOLO PATCH°	2
C'est fin, c'est fin, ça se mange sans faim	
LYFNUA°	5
Toux toux toux toux	
Génériques de LIVAZO°	8
Une statine, quoi	
Génériques du BILAXTEN°	12
Antiallergique en B+ !	

Nouveautés (suite)	
ALLERGODIL SAISONAL FORTE°	14
Le monde à l'envers	
Pour en savoir plus	
La nitroglycérine	16
En bref	23
Lauréates et test de lecture	24

Éditorial

Pensez positif !

Eh oui, la pensée positive a eu ses heures de gloire, mais peut-on penser que positif ? Il n'existe pas sans le négatif ! Tout comme notre monde est binaire et nous l'acceptons dans sa totalité. Cette petite pensée de développement personnel pourrait bien vous faire travailler les méninges...

Du coup, pensez B+ et pensez B-. Ces médicaments méritent toute notre attention, car nous pouvons les conseiller et nos politiques nous observent : est-ce que finalement ça sert à quelque chose de donner la liste B+ aux pharmaciens s'ils ne l'utilisent pas ? Nous vous invitons vivement à le faire !

Bonne lecture !

Elodie Barbay

Solange Barbay

Sabrina Ben Amara

Jérôme Berger

Pierre Bossert

Séverine Huguenin

Elodie Resenterra

Nouveautés

VOLTAREN° DOLO PATCH (diclofenac sodique)

VOLTAREN° DOLO PATCH est un nouveau patch antalgique contenant du diclofénac, un AINS utilisé tant par voie orale que par voie cutanée et dont l'usage sous forme de patch est déjà largement répandu (FLECTOR EP TISSUGEL°, FLECTOPARIN° TISSUGEL, FLECTOR PLUS TISSUGEL° et OLFEN PATCH°). Il complète la gamme VOLTAREN° DOLO qui contient également du diclofénac sous forme d'émulgel (10 mg/g), d'émulgel forte (20 mg/g), de dragées (25 mg) et de capsules (25 mg), le tout étant commercialisé en liste D. Il existe déjà VOLTAREN° patch chauffant ne contenant pas de substance active et enregistré comme dispositif médical. Ces derniers patches contiennent de la poudre de fer et d'autres éléments qui, au contact de l'air lors de l'ouverture de l'emballage, s'oxydent et dégagent de la chaleur pendant plus de 8 heures.



La quantité de diclofénac sodique par patch de VOLTAREN° DOLO PATCH est de 140 mg ; c'est une teneur identique à celle des autres patches déjà cités qui sont tous de même taille (10x14 cm). VOLTAREN° DOLO PATCH est destiné à être utilisé dès 16 ans¹; cette indication est plus précise que pour les autres patches qui mentionnent ne pas avoir été étudiés chez les enfants, ni chez les adolescents.

Ce qui distingue VOLTAREN° DOLO PATCH des autres patches au diclofénac est sa texture qui lui donne un aspect « aussi fin qu'une feuille de papier » selon la firme. Le patch est composé d'un support en fibre polyester non tissé et d'une matrice acrylique adhésive contenant le diclofénac. Tous les autres patches, y compris OLFEN PATCH°, sont des TISSUGEL° qui comprennent une matrice gélatineuse de 14 g dans laquelle le diclofénac est dissous. Il en résulte les caractéristiques suivantes attribuables à VOLTAREN° DOLO PATCH :

- Une finesse qui permettrait de garantir une bonne adhérence pendant le mouvement. Il ne serait pas nécessaire de maintenir le patch sur les grosses articulations (coude et genou) au moyen d'un filet tubulaire élastique (fourni dans les emballages de TISSUGEL° et obtenables gratuitement auprès de la firme pour OLFEN PATCH°).
- Une utilisation possible de tous les patches jusqu'à la date d'expiration mentionnée sur l'emballage (les TISSUGEL° sont à conserver dans le sachet d'origine qui doit être fermé de manière hermétique pour éviter leur dessèchement et doivent être utilisés dans les 3 mois suivant l'ouverture).

¹ <https://compendium.ch/product/1510111-voltaren-dolo-patch-pfl-140-mg>

- L'emballage individuel des patches permettant de les glisser dans une poche.
- Une sensation de peau qui reste sèche à l'application du patch.
- L'absence d'odeur (les TISSUGEL° sont imprégnés de molécules aromatiques).

Toutes ces caractéristiques sont transformées en argument marketing par la firme, mais les avantages réels restent soumis à l'appréciation du patient en fonction de ses besoins et de ses préférences personnelles.



Les indications de VOLTAREN DOLO PATCH° sont les mêmes que celles des autres patches anti-inflammatoires, à savoir le traitement des douleurs et des inflammations des articulations, muscles, tendons et ligaments à la suite d'entorse, luxation, contusion ou claquage. L'autorisation de mise sur le marché a été octroyée sur la base d'une étude qui a évalué la réduction de l'intensité de la douleur lors du mouvements 48 heures après une contusion ou une entorse survenue lors de la pratique d'un sport et la mise en place d'un patch de VOLTAREN DOLO PATCH° matin et soir chez un petit collectif de patients². Comparé à l'application d'un patch placebo, la réduction de la douleur évaluée au moyen d'une échelle visuelle analogique a

été statistiquement significative¹. Comme pour tous les autres antalgiques locaux, ce type d'étude est suffisant pour permettre l'enregistrement du produit, mais le niveau de preuve d'efficacité reste faible.

VOLTAREN° DOLO PATCH doit être appliqué matin et soir et la durée du traitement ne devrait pas excéder 7 jours sans consultation¹, comme pour tous les traitements locaux par AINS. Il ne s'agit pas d'une limitation liée à l'usage du produit, mais au fait qu'une douleur musculosquelettique devrait disparaître ou s'améliorer en quelques jours et que si ce n'est pas le cas, une consultation est recommandée. Dans la mesure où les symptômes diminuent ou sont sous contrôle, il n'y a pas de limitation dans la durée d'application du patch. Les monographies d'OLFEN PATCH° et de FLECTOR EP TISSUGEL° indiquent une durée maximale d'utilisation de 14 jours^{3,4} et de FLECTOPARIN° TISSUGEL de 10 jours⁵, ces limites dépendant du temps d'application pendant les études mais n'ont pas de répercussion sur la pratique. Il est à relever que FLECTOPARIN° TISSUGEL et FLECTOR PLUS TISSUGEL°, qui contiennent de l'héparine en plus de l'anti-inflammatoire, ont fait l'objet d'études ayant montré une efficacité similaire avec l'usage d'un seul patch par 24 heures ; c'est pourquoi les recommandations d'application pour ces patches sont d'une application unique par jour.

Pour appliquer le patch de VOTAREN° DOLO PATCH, il s'agit de retirer le film de protection de la face adhésive, appliquer le patch sur l'endroit désiré, retirer le deuxième film de protection et exercer une légère pression jusqu'à ce que le patch adhère bien à la peau. Pour le retrait du patch, il est conseillé de l'humidifier avant de le décoller. Les éventuels résidus partent facilement avec de l'eau et sous l'action de mouvements circulaires avec les doigts¹.

² The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness 2016; 56 (1-2):92-9

³ <https://compendium.ch/fr/product/1082557-olfen-patch-empl>

⁴ <https://compendium.ch/fr/product/37041-flector-ep-tissugel-empl>

⁵ <https://compendium.ch/fr/product/1047557-flectoparin-tissugel-empl>

Il est à relever qu'un autre patch anti-inflammatoire avec une texture différente des autres produits, mais contenant de l'étofénamate, vient d'être commercialisé récemment. Il s'agit de LIXIM° PATCH (voir le [PN n°202 de mars 2023](#)) qui nécessite une application par 24 heures. Le support de ce patch est bi-élastique, ce qui lui assurerait un maintien optimal sur les articulations telles que les chevilles ; la couche adhésive en polymère hydrofuge permettrait le maintien du patch en cas de transpiration et sous la douche, tandis que l'humidité facilite le retrait de VOLTAREN° DOLO PATCH.

Selon les indications de leurs monographies, VOLTAREN° DOLO PATCH ainsi que la plupart des autres patches cités ne doivent pas être coupés, par manque de données. Dans la pratique, tous ces patches se laissent facilement découper avec des ciseaux et selon l'emplacement auquel ils sont destinés (doigts, poignets), il est envisageable de leur donner la forme appropriée. De plus, leur mode de fabrication permet cette manipulation sans perturber la libération de principe actif.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions allergiques au site d'application et des démangeaisons. Les effets indésirables classiques des AINS (trouble de la fonction rénale ou cardiaque, hémorragies gastriques) ne sont pas à craindre à la suite de l'usage des patches selon les recommandations.

Selon la monographie de VOLTAREN° DOLO PATCH, l'utilisation simultanée d'autres médicaments contenant du diclofénac ou d'autres AINS n'est pas recommandée alors qu'il est clairement mentionné dans les instructions des autres patches contenant du diclofénac que ceux-ci peuvent être utilisés en complément d'un traitement oral par un autre AINS. Ceci traduit soit une élévation des critères des autorités d'enregistrement qui exigeraient des études de sécurité pour valider les usages combinés ou soit un souhait de la firme de limiter ses risques du point de vue juridique. Toutefois, il paraît raisonnable de pouvoir recommander la prise orale d'AINS aux dosages disponibles en liste D avec l'application simultanée d'un patch de VOLTAREN° DOLO PATCH pour les patients qui ne présentent pas de contre-indications à la prise d'AINS (insuffisance cardiaque ou rénale, hypertension, ulcères gastriques, asthme, allergie, etc.), d'autant plus s'ils ne prennent pas un tel traitement à dose maximale durant une longue période.

VOLTAREN° DOLO PATCH, comme tous les AINS quelle que soit leur forme topique, est contre-indiqué pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse¹ même en administration unique⁶ car ils exposent le nouveau-né à des malformations ou lésions cardiaques et rénales et le risque d'accident augmente avec l'avancement du terme. Au cours des 2 premiers trimestres, VOLTAREN° DOLO PATCH ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue¹ et, comme pour tous les AINS, en évitant une prise chronique⁶.

VOLTAREN° DOLO PATCH° existe en emballage de 5 ou 10 pièces. Le coût du traitement (2 patches par jour) est très semblable au coût des autres patches du marché (environ CHF 5.- à 6.-/jour), hormis ceux contenant de l'héparine dont l'application unique quotidienne permet d'en diminuer le coût (environ CHF 3.- à 3.50.-/jour). VOLTAREN° DOLO PATCH figure parmi les



⁶ <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=diclofenac>

médicaments « hors liste » ; le seul patch contenant du diclofénac remboursé par l'assurance de base est FLECTOPARIN° TISSUGEL.

VOLTAREN° DOLO PATCH – à retenir pour le conseil :

- ✓ patch anti-inflammatoire contenant du diclofénac, même taille, même dosage que FLECTOR EP TISSUGEL° et OLFEN PATCH°
- ✓ indiqué dès 16 ans pour les douleurs et inflammations suite à des contusions, entorses, luxations ou claquages
- ✓ pas de preuve de meilleure efficacité que les autres AINS à application locale
- ✓ matrice plus mince que les autres TISSUGEL° qui ne devrait pas nécessiter de filet tubulaire élastique pour le maintien sur les articulations
- ✓ chaque patch est emballé de manière individuelle
- ✓ une application matin et soir, décoller le patch en l'humidifiant avec de l'eau

LYFNUA° (géfapixant)

LYFNUA° est un médicament sous forme de comprimé destiné à soulager la toux chronique réfractaire ou la toux chronique inexplicquée chez les adultes. Il contient 45 mg de géfapixant, un antitussif qui diminue le réflexe de la toux selon un mécanisme d'action qui diffère des antitussifs utilisés jusqu'à ce jour.

La toux chronique a un impact majeur sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. Elle peut entraîner une fatigue extrême, des troubles du sommeil, de la difficulté à parler. Si elle est accompagnée d'une incontinence urinaire, la gêne sociale est augmentée. Un risque de stigmatisation existe et l'entourage craint une maladie contagieuse. Dans ce contexte, l'intérêt pour un nouveau médicament est important.

La toux est une réponse physiologique à une atteinte des voies aériennes en vue de les protéger.

Actuellement, la Suisse est le deuxième pays après le Japon à avoir délivré une autorisation de mise sur le marché⁷ pour LYFNUA° ; celle-ci a été refusée par la FDA aux Etats-Unis en janvier 2023. Cette autorité d'enregistrement des médicaments a demandé des preuves d'efficacité supplémentaires. La date de la commercialisation en Suisse n'est pas encore connue à ce jour, mais il est possible de commander le produit au Japon.

Il peut s'agir d'un symptôme aigu (< 3 semaines), subaigu (entre 3 et 8 semaines) ou chronique (> 8 semaines). La toux chronique concerne environ 10% des adultes^{8,9} et sa prévalence augmente avec l'âge. Elle comprend les symptômes qui sont la toux elle-même, mais également des chatouillements ou des irritations permanents dans la poitrine et la gorge, une voix rauque ou le sentiment de gorge bouchée¹⁰. Les premières mesures consistent à



⁷ <https://www.merck.com/news/merck-provides-u-s-and-japan-regulatory-update-for-gefapixant/>

⁸ Rev Med Suisse 2014; 10 : 2196-2201

⁹ Rev Med Suisse 2020; 16 : 2204-10

¹⁰ <https://europeanlung.org/fr/information-hub/factsheets/la-toux-chronique/>

recommander l'arrêt du tabac chez le patient fumeur ; retirer les médicaments qui peuvent provoquer la toux tels que les IECA (la toux peut durer encore entre 1 et 3 mois après l'arrêt du traitement) et effectuer une radiographie du thorax.

En l'absence de ces facteurs déclenchants ou de pathologie visible à la radiographie, la toux chronique est due dans 90% des cas à de l'asthme, du reflux gastroœsophagien ou à un « syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures », abrégé STOVAS (voir encadré) qui comprend des rhinites chroniques de différentes origines. On recommande ainsi un traitement empirique par des IPP ou des procinétiques (PRIMPERAN°, MOTILIUM°) (pour soulager le reflux et améliorer la vidange gastrique), des corticoïdes inhalés (CSI - pour soulager l'asthme), sur une durée suffisante (2 à 3 mois) pour pouvoir juger de l'efficacité. En cas de suspicion de rhinosinusite chronique, un traitement par des corticoïdes sous forme de spray nasal ou des antihistaminiques par voie orale peuvent être instaurés et l'efficacité devrait être atteinte en 2 semaines¹¹. Il s'agit de commencer par le traitement de la pathologie responsable la plus probable chez le patient. En cas de réponse partielle, le traitement sera poursuivi tout en introduisant le suivant¹¹ car il est possible que ces pathologies surviennent conjointement, en particulier chez la personne âgée⁹.

Si la toux est insuffisamment soulagée par la cortisone ou les IPP, il s'agit **d'une toux chronique réfractaire**.

Si aucune maladie sous-jacente n'a pu être décelée malgré une investigation clinique approfondie, il s'agit d'une **toux chronique d'origine inexpliquée**.

Il est possible que des stimuli bénins tels que le froid, un parfum, le stress ou la parole déclenchent le réflexe de toux qui s'accompagne d'une sensation de picotement dans la gorge lors d'un syndrome d'hypersensibilité du réflexe de la toux. Cette hypersensibilité peut expliquer une toux chronique réfractaire au traitement de la pathologie qui la provoque. Ce diagnostic peut également être isolé mais ne peut être établi qu'après avoir écarté tous les autres. Il s'explique par une hypersensibilité des récepteurs périphériques diminuant le seuil de déclenchement de la toux, une amplification du stimulus au niveau du cerveau ou une capacité réduite du système nerveux d'inhiber le réflexe de la toux. Dans ce cas, il s'agit d'éviter autant que possible les substances irritantes ; la logopédie permet d'augmenter le contrôle volontaire de la toux et diminuer le nombre de quintes.

Si la toux n'est pas soulagée par des traitements de fond comme des corticoïdes inhalés ou des IPP (voir encadré), d'autres traitements médicamenteux sont envisagés comme des dépresseurs centraux tels que la morphine, la gabapentine ou la prégabaline utilisés à des doses assez élevées, qui ne sont pas toujours efficaces et qui comportent beaucoup d'effets indésirables⁹. La codéine et le dextrométhorphan sont très utilisés, mais très peu d'études ont montré une efficacité⁹.

STOVAS kesako ?

Un STOVAS ou syndrome de toux des voies respiratoires supérieures peut se manifester par une toux chronique non productive accompagnée ou non de symptômes non spécifiques tels que rhinorrhée, congestion nasale, sensation d'écoulement nasal postérieur, éternuement ou hémage (raclement de gorges répétés). Les causes de ce syndrome sont la rhinite allergique (saisonnière ou annuelle), la rhinite non allergique en réponse par exemple à un changement de température ou d'humidité, la rhinite post-infectieuse, la sinusite bactérienne ou la rhinite médicamenteuse en cas d'usage prolongé de vasoconstricteurs locaux.

L'efficacité de LYFNUA° a été testée lors de deux études incluant un total de plus de 2000 patients non-fumeurs souffrant de toux chronique réfractaire ou d'origine inexpliquée depuis au minimum 1 an et en moyenne depuis 11 ans. La majorité des patients manifestaient une fréquence de toux de plus de 20 expulsions bruyantes par heure au début de l'étude. Ils ont été répartis dans 3 groupes recevant 2 fois par jour soit LYFNUA° 45 mg, soit 25 mg, soit un placebo.

¹¹

https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_toux_chronique.pdf

Une réduction supplémentaire statistiquement significative de la fréquence de la toux a été obtenue à partir de la quatrième semaine de traitement sous LYFNUA° 45 mg et a été maintenue pendant la durée d'observation des études, soit 12 ou 24 semaines. En valeur absolue, cela représente une fréquence de toux moyenne de 7 par 24h sous traitement de LYFNUA° et de 9 par 24h sous placebo, soit une efficacité du placebo seul de plus de 50% et une amélioration moindre par le traitement. La durée totale de l'exposition à LYFNUA° a été de 52 semaines afin de monitorer les effets indésirables ; aucune donnée d'efficacité n'est cependant disponible au terme de cette durée de traitement.

Les effets indésirables de LYFNUA° les plus fréquents sont des troubles du goût. 41% des patients ont manifesté de la dysgueusie (perturbation du sens du goût qui peut se manifester par une sensation de goût amer ou métallique), 15% ont manifesté de l'agueusie (perte totale du sens du goût) et 11% de l'hypogueusie (diminution du sens du goût). Dans le groupe placebo de l'étude, la fréquence de ces effets indésirables étaient respectivement de 7%, 1,4% et 0.7%¹² qui sont donc clairement attribuables au traitement. Les autres effets indésirables fréquents rapportés étaient des infections des voies aériennes supérieures, une diminution de l'appétit, des douleurs oropharyngées, des nausées, des diarrhées, une bouche sèche ou de l'hypersalivation. Les perturbations du goût sont survenues dans les neuf jours après l'instauration du traitement et la plupart ont disparu pendant le traitement ou à l'arrêt de celui-ci. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Selon les données disponibles, LYFNUA° doit être pris matin et soir avec ou sans repas ; une efficacité est à attendre après le premier mois de traitement qui doit se poursuivre tant que la qualité de vie du patient semble en bénéficier. L'élimination étant principalement rénale, la posologie doit être réduite à un comprimé par jour chez les patients présentant une fonction rénale fortement diminuée. Une dose oubliée ne doit pas être rattrapée ; la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

LYFNUA° est une véritable nouveauté dont les preuves d'efficacité sont très faibles, mais qui semble dénué d'effets indésirables graves. Au vu de l'impact que peut avoir la toux chronique sur la qualité de vie, une perspective d'amélioration des symptômes, même faible, est attendue avec impatience probablement chez bon nombre de patients. Le prix n'est actuellement pas communiqué.

POUR ALLER PLUS LOIN...

Le géfapixant est un antagoniste des récepteurs P2X3. Ces récepteurs sont présents sur les fibres sensorielles des voies respiratoires. En inhibant ces récepteurs, le géfapixant permettrait de diminuer la réponse aux stimuli responsables des toux chroniques. Des sous-types P2X2/3 de ces récepteurs sont présents dans les fibres sensorielles transmettant le goût ; leur blocage entraîne une altération de ce sens. Le géfapixant n'étant pas hautement sélectif des récepteurs P2X3, il en résulte des effets indésirables sur le goût lors de son usage.

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03449147?term=gefapixant&draw=3&rank=19>

LYFNUA° – A retenir pour le conseil :

- ✓ comprimés contre la toux chronique de l'adulte réfractaire au traitement d'un reflux gastro-œsophagien, d'un asthme ou d'une rhinosinusite chronique
- ✓ alternative à la morphine, à la gabapentine ou à la prégabaline utilisées actuellement
- ✓ provoque une perturbation du goût chez près de la moitié des patients qui disparaît en cours ou à l'arrêt du traitement
- ✓ très faible preuve d'efficacité, mais mécanisme novateur dans une pathologie où peu d'options médicamenteuses existent
- ✓ profil d'effets indésirables plus favorable que ceux de la morphine ou de la prégabaline
- ✓ début d'efficacité attendue après un mois de traitement
- ✓ un comprimé matin et soir à poursuivre tant que le patient perçoit une amélioration de sa qualité de vie

Arrivée des génériques de LIVAZO° (pitavastatine)

LIVAZO° contenant de la pitavastatine est maintenant disponible sous forme de génériques (Mepha, Sandoz, Zentiva) aux dosages de 1mg, 2mg et 4mg. Cette statine est arrivée tardivement sur le marché en Suisse et n'a jamais été traitée dans le PN. Cet article est l'occasion de préciser sa place parmi les autres hypocholestérolémiants et de rappeler ses propriétés.



La pitavastatine est indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie au même titre que les autres statines sur le marché suisse comme atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine et fluvastatine. Toutes sont inhibitrices de la HMG-CoA réductase, l'enzyme qui synthétise le cholestérol endogène. Il s'agit donc d'une même classe thérapeutique utilisée en prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients ayant un taux de cholestérol élevé.

Comme le rappelle l'article du [PN n°198 d'octobre 2022](#), il existe un lien largement documenté entre le risque de maladie cardiovasculaire et le taux de « mauvais » cholestérol dans le sang (également appelé « cholestérol LDL » ou ici « LDL-C »). En excès, le LDL-C forme des plaques d'athérosclérose (dépôt graisseux) dans les vaisseaux qui favorisent la formation de caillots et donc d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Pour ces raisons, les sociétés de cardiologie recommandent de réduire autant que possible le taux de LDL-C dans le sang et elles ont fixé des cibles selon la catégorie de risque du patient.

Le risque est estimé individuellement pour chaque patient et est considéré comme « élevé » ou « très élevé » pour la plupart des patients diabétiques, hypertendus, tabagiques, obèses ou insuffisants rénaux ¹³.

¹³ AGLA, Prévention de l'athérosclérose, consulté le 27.07.2022 sur : [lien](#)

Catégorie de risque du patient	Valeurs cibles de LDL-C ¹⁴ selon la société européenne de cardiologie (ESC)
Très élevé	<1,4 mmol/l et diminution ≥50%*
Elevé	<1,8 mmol/l et diminution ≥50%*
Modéré	<2,6 mmol/l
Faible	<3,0 mmol/l

*par rapport à la valeur initiale avant traitement

Pour atteindre ces cibles de réduction de LDL-C, la prescription de médicaments hypolipémiants est le plus souvent nécessaire en plus d'un régime alimentaire approprié (un régime contenant peu de graisses saturées donc peu de viande rouge et charcuterie, beaucoup de fruits et légumes et une consommation régulière de poissons) et d'autres mesures préventives importantes, telles que l'arrêt du tabac et le contrôle de la tension artérielle. Entre chaque statine et en fonction de leur dosage, il existe des variations de puissance de réduction du LDL-C comme le montre le tableau ci-dessous ¹⁴ :

DCI	atorvastatine	rosuvastatine	simvastatine	pravastatine	fluvastatine	pitavastatine	
Nom commercial de l'original	SORTIS°	CRESTOR °	ZOCOR °	SELIPRAN°, MEVALOTIN°	LESCOL°	LIVAZO°	
Intensité thérapeutique	Haute Réduction du LDL de > 50%	40 à 80mg	20 à 40mg	(80mg*)	∅	∅	∅
	Moyenne Réduction du LDL entre 31% et 50%	10 à 20mg	5 à 10mg	20 à 40mg	40 à 80mg	80mg	1 à 4mg
	Faible Réduction du LDL de < 30%	∅	∅	10mg	10 à 20mg	20 à 40mg	∅

* La dose de 80mg de simvastatine n'est pas recommandée en raison des effets indésirables possibles, notamment au niveau musculaire et du risque d'interactions médicamenteuses. Si la réduction du taux de LDL-cholestérol n'est pas atteinte avec 40 mg, changer de statine au lieu d'augmenter la dose ¹⁵.

∅ : pas de dosage disponible

La pitavastatine se positionne comme une statine de moyenne intensité. Elle ne présente donc pas de réel avantage en termes d'efficacité par rapport aux autres statines déjà commercialisées. En début de traitement, elle est prescrite à raison de 1 mg par jour, puis cette dose est augmentée à intervalle de 4 semaines jusqu'à 2 mg, puis, si nécessaire, jusqu'à la dose maximale de 4 mg par jour. Elle peut se prendre le matin ou le soir et il n'y a donc pas d'importance du moment de prise, comme c'est le cas pour certaines statines avec une courte demi-vie d'élimination (par exemple : simvastatine et pravastatine).

¹⁴ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *European Heart Journal*, 2020 ;41(1) : 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

¹⁵ FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury, 2018, consulté en ligne le 15.02.2022 ([lien](#))

Comme avec les autres statines, les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculaires (entre 5% à 10%)¹⁶ et les perturbations des valeurs hépatiques. Au moment de la délivrance du produit, il est recommandé d'informer le patient de signaler les douleurs, crampes ou faiblesse musculaire au médecin. Concernant les effets indésirables sur le foie, une simple prise de sang de contrôle peut être réalisée chez le médecin pour surveiller les effets indésirables. Globalement, les statines ont montré une bonne sécurité d'emploi et la majorité des effets indésirables sont légers et se manifestent en début de traitement avant de s'estomper¹⁶.

Durant la grossesse, les statines sont contre-indiquées en raison d'un risque tératogène pour l'enfant à naître et la pitavastatine ne fait pas exception. Durant l'allaitement, cette statine est contre-indiquée par le fabricant, mais utilisée dans certains contextes sous avis médical.

POUR ALLER PLUS LOIN...

Lors de la présence de symptômes musculaires chez une personne sous statine, il n'est pas toujours évident de savoir comment orienter le patient.

Les recommandations suggèrent de stopper la statine si les douleurs sont trop intenses et de mesurer le taux de créatine kinase (CK), une enzyme corrélée à l'atteinte du muscle. Lorsque la valeur des CK dépasse cinq fois la norme recommandée, le traitement sera stoppé. Dans le cas où cette augmentation est inférieure, une réduction de dose peut être proposée¹⁷.

Les facteurs de risques liés, connus pour développer des myopathies, sont présentés dans le tableau suivant tiré de¹⁶:

<i>Facteurs liés au patient</i>	
<i>Démographiques</i>	<i>Âge (surtout si > 80ans), sexe féminin, faible indice de masse corporel</i>
<i>Maladies</i>	<i>Maladies multisystémiques atteignant le foie ou le rein, hypothyroïdie, antécédent de myopathie sous hypolipémiant, antécédents familiaux de myopathie, crampes inexplicables.</i>
<i>Habitudes de vie</i>	<i>Consommation excessive d'alcool, de jus de pamplemousse (> 250mL/jour), de canneberge. Activité physique intense ou chirurgie importante.</i>
<i>Liés au traitement</i>	
<i>Doses élevées de statines</i>	<i>Voir tableau précédent</i>
<i>Interactions</i>	<i>Surtout inhibiteurs ou substrats CYP 3A4 Autres hypolipémiants : fibrates, acide nicotinique Médicaments cardiaques : amiodarone, vérapamil, diltiazem Antifongiques Antibiotiques macrolides Inhibiteurs de la protéase Ciclosporine Warfarine</i>

¹⁶ Brosteaux, C., et al. Statines et effets indésirables musculaires, Rev Med Suisse, Vol. -4, no. 239, 2010, pp. 510–517.

¹⁷ Kosinski, C., et al. Symptômes musculaires associés aux statines : quelle prise en charge en 2018 ?, Rev Med Suisse, Vol. 4, no. 596, 2018, pp. 462–469.

Ce tableau mentionne quelques interactions significatives avec les statines en général. Bien entendu, l'administration d'autres substances qui provoquent des myalgies (GEVILON° (gemfibrozil) et autres fibrates) devrait être évitée.

Les statines se distinguent surtout par leur pharmacocinétique. En comparaison avec d'autres statines comme l'atorvastatine ou la simvastatine, la pitavastatine a un métabolisme qui implique peu les cytochromes et présente donc moins de risque d'interactions médicamenteuses^{18,19}. Cela peut être un avantage lorsqu'une statine doit être ajoutée chez une personne prenant de nombreux médicaments pouvant provoquer des interactions avec d'autres statines. En effet, la pitavastatine est principalement glucuroconjugée et ne fait intervenir le CYP2C9 que dans une moindre mesure pour son métabolisme. Ainsi, les interactions mentionnées avec les antifongiques, le vérapamil ou le diltiazem ne concernent pas la pitavastatine (ni la pravastatine d'ailleurs). Toutefois, la prudence est recommandée et un contrôle des interactions devrait être effectué au cas par cas.

Le fabricant mentionne une augmentation significative de l'exposition à la pitavastatine (donc une majoration des effets indésirables doses-dépendants) surtout en cas d'administration concomitante de ciclosporine (contre-indication). En cas de prescription d'antibiotiques macrolides (comme azithromycine, clarithromycine, érythromycine), il est recommandé de suspendre la statine pendant la durée du traitement antibiotique²⁰. Cette recommandation du fabricant est à évaluer au cas par cas, car elle dépend notamment de l'indication de la statine (prévention primaire ou secondaire) et de la durée du traitement antibiotique.

Actuellement, il n'existe pas d'études démontrant une réduction de la mortalité et des accidents cardiovasculaires lors de l'utilisation de la pitavastatine. Par contre, des statines ont démontré une réduction de la mortalité et des accidents cardiovasculaires comme la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine et la revue Prescrire propose de privilégier les deux premières²¹. Selon cette recommandation, ce serait donc une statine à utiliser en deuxième ligne.

De récentes données montrent que la pitavastatine augmente le « bon » cholestérol (également appelé « cholestérol HDL »). A l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir si cela permet d'apporter un avantage en termes de diminution de la mortalité cardiovasculaire par rapport aux autres statines.

Génériques de LIVAZO° - A retenir pour le conseil :

- ✓ Pitavastatine générique du LIVAZO° disponible à trois dosages : 1mg, 2mg, 4mg.
- ✓ Statine de moyenne intensité et pas d'effet clinique démontré sur la mortalité
- ✓ Moins de risques d'interactions médicamenteuses qu'avec simvastatine ou atorvastatine, seul véritable avantage par rapport à d'autres statines
- ✓ Mêmes effets indésirables que la majorité des statines : douleurs musculaires et perturbation de la fonction hépatique à contrôler au début du traitement
- ✓ Avertir le patient au début du traitement des possibles douleurs musculaires et de contacter rapidement son médecin si celles-ci surviennent

¹⁸ Masana L. Pitavastatin - from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl.* 2010 Dec;11(3):15-22.

¹⁹ ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

²⁰ Compendium suisse des médicaments, pitavastatine, consulté le 15 février 2022.

²¹ "Pitavastatine (Trolise°)" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (347) : 648-652.

GENERIQUES DU BILXATEN°

(bilastine)

Cette année, le retour des pollens est accompagné par l'arrivée des génériques du BILXATEN°. C'est l'occasion de faire le point sur la bilastine.

Rappels sur les indications et la catégorie de remise

La bilastine est indiquée pour le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et de

l'urticaire. C'est un anti-H₁ de 2^{ème} génération, tout comme la cétirizine (ZYRTEC° et génériques), la lévocétirizine (XYZAL° et génériques), la loratadine (CLARITINE° et génériques), la desloratadine (AERIUS° et génériques) et la fexofénadine (TELFASST° et génériques) ²².

A ce jour, toutes les spécialités de bilastine sont en catégorie de remise B⁺ chez l'adulte et l'enfant dès 6 ans pour une durée de traitement maximale d'un mois ²³.

Place parmi les autres anti-H₁

Les anti-H₁ de 2^{ème} génération constituent actuellement le traitement de choix des réactions allergiques (chez les adultes comme chez les enfants) en raison de leur bonne efficacité et des moindres effets indésirables occasionnés.

Leur efficacité semble comparable entre eux et supérieure aux anti-H₁ de 1^{ère} génération comme p.ex. le dimétindène (FENIALLERG°) ou l'hydroxyzine (ATARAX°). De plus, leur effet sédatif est moindre.

La bilastine est plus récente que la cétirizine ou la loratadine qui demeurent les molécules avec le plus grand recul d'expérience. Il n'a pas été démontré qu'elle soit plus efficace.

Prise en charge des allergies saisonnières à l'officine :

Le Pharma-News a consacré des articles de fond sur la prise en charge des allergies saisonnières à l'officine. Nous vous invitons à consulter (à noter que depuis la parution de ces articles, la liste B⁺ a subi des modifications et les catégories de remise mentionnées dans ces deux articles ne sont plus actuelles) :

- Rhinite allergique et conseils en officine ([PN n°144 de mai 2017](#))
- Rhinite et rhino-conjonctivite allergique saisonnières ([PN n°169 de novembre 2019](#))

Comme l'effet sédatif dépend d'une forte variation inter-individuelle, la bilastine peut être une alternative à tester pour les personnes présentant de la somnolence avec d'autres anti-H₁ de 2^{ème} génération bien que les études cliniques aient aussi montré de la somnolence dans les effets indésirables de la bilastine ^{22,24,25}.



²² www.swissmedicinfo.ch (monographies des spécialités)

²³ www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/abgabe-von-arzneimitteln.html

²⁴ International Journal of Molecular Science 2019; 20 (213): 1-17

²⁵ Prescrire, octobre 2022, tome 42, N° 468

Récapitulatif des formes, dosages et spécialités de bilastine²²

(valable au 28 février 2023)

Forme galénique	Dosage	Original	Génériques
comprimé	20 mg	BILAXTEN°	BILASTIN MEPHA° BILASTINE AXAPHARM° BILASTINE ZENTIVA°
comprimé orodispersible	20 mg	BILAXTEN CPR ORODISP°	<i>Pas de générique</i>
	10 mg	BILAXTEN KIDS CPR ORODISP°	
solution buvable	2.5mg / ml	BILAXTEN KIDS SOL BUVABLE°	

BILAXTEN° et génériques comprimés à 20 mg : généralités

Ils ne sont indiqués qu'à partir de 12 ans.

Pour les formes pédiatriques sans générique, se référer à l'article : BILXATEN KIDS° et anti-allergiques chez les enfants ([PN n°172 mars 2020](#)).

La posologie usuelle est d'1 comprimé à 20 mg 1 fois par jour. Contrairement à tous les autres anti-H₁ de 2^{ème} génération, la bilastine doit être prise à jeun (1 heure avant ou 2 heures après un repas), au risque d'être mal absorbée et de voir son efficacité diminuée. En effet, la prise de nourriture diminue sa biodisponibilité.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique jugées comme sévères, l'usage de bilastine est déconseillé par manque de données de sécurité.

Chez la femme enceinte ou allaitante, il est préférable d'utiliser la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine ou encore la fexofénadine dont les données sont plus nombreuses et rassurantes.

Les effets indésirables les plus fréquents de la bilastine sont des céphalées (4%) et de la somnolence (3%).

La bilastine est un substrat de la glycoprotéine P, ce qui peut provoquer une accumulation de bilastine en cas de prise concomitante avec un inhibiteur de cette dernière (surtout diltiazem).

La principale interaction à retenir est la prise de nourriture qui réduit significativement son efficacité ^{22,25,26}.

GENÉRIQUES DU BILAXTEN° - A retenir pour le conseil :

- ✓ BILAXTEN° en comprimé à 20 mg est désormais disponible sous forme de génériques
- ✓ indiqué contre les symptômes de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et l'urticaire dès 12 ans
- ✓ en liste B⁺
- ✓ efficacité comparable aux autres anti-H₁ de 2^{ème} génération
- ✓ induit aussi de la somnolence, forte variation inter-individuelle concernant l'effet sédatif des anti H₁ de 2^{ème} génération
- ✓ 1 comprimé 1 fois par jour 1 heure avant ou 2 heures après un repas

²⁶ <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=bilastine>

ALLERGODIL° SAISONAL FORTE (azélastine)

En plus des génériques de BILAXTEN° traités dans ce numéro, une autre nouveauté arrive cette année en matière de médicaments contre les allergies aux pollens : ALLERGODIL° SAISONAL FORTE spray nasal. Il remplace ALLERGODIL° SAISONAL spray nasal désormais hors commerce.

La gamme ALLERGODIL° se compose de deux formes, des gouttes ophtalmiques (voir encadré) et un spray nasal, chacune déclinée en une version enregistrée en liste B (inclus dans la « liste B+ ») et en une autre portant la dénomination « SAISONAL » enregistrée en liste D. Seules les gouttes ophtalmiques enregistrées en liste B figurent dans la LS.

Les deux spécialités de spray nasal sont différentes : une nébulisation du produit en liste B, ALLERGODIL° spray nasal, contient 0,14 mg de chlorhydrate d'azélastine. Il est indiqué pour les rhinites allergiques chroniques et perannuelles et sa durée d'utilisation peut s'étendre de 4 à 8 semaines maximum. Il s'utilise dès 12 ans. La posologie est d'1 nébulisation dans chaque narine 2 fois par jour ou de 2 nébulisations dans chaque narine 1 fois par jour.

ALLERGODIL en gouttes ophtalmiques

ALLERGODIL° gtt opht (liste B) et ALLERGODIL° SAISONAL gtt opht (liste D) sont identiques : 1 ml de collyre contient 0.5 mg de chlorhydrate d'azélastine. Ils soulagent les symptômes de la conjonctivite et la rhino-conjonctivite allergique. Leurs posologies sont identiques à savoir 1 goutte 2 à 4 fois par jour dans les deux yeux. Leurs indications diffèrent par contre : en liste D, elle est limitée aux atteintes saisonnières à partir de 12 ans et la durée maximale de traitement en automédication est de 2 semaines ; alors qu'en liste B, l'usage est possible dès 4 ans durant 4 semaines au maximum et chez l'adulte durant 6 semaines. En liste B+, la remise est possible dès l'âge de 6 ans.

L'ancien spray en liste D, désormais hors commerce, était identique à ce produit mais avait une restriction de 2 semaines d'utilisation en automédication.

Le nouveau spray nasal, ALLERGODIL° SAISONAL FORTE spray nasal (liste D) est plus dosé : 1 nébulisation contient 0.21 mg de chlorhydrate d'azélastine. La posologie maximale est de 2 nébulisations dans chaque narine maximum 2 fois par jour et la durée maximale d'utilisation en automédication est

de 2 semaines. Il est indiqué dès 6 ans. Toutefois, en dessous de 12 ans, la remise doit uniquement se faire sur ordonnance ²⁷.

Théoriquement ce nouveau spray nasal plus dosé devrait être plus efficace, ce d'autant plus que la dose maximale quotidienne est plus élevée. Pourtant, selon les essais comparatifs disponibles, il n'y a pas de gain d'efficacité démontré pour diminuer les symptômes de la rhinite allergique par rapport à la solution moins concentrée ²⁸.

Quant à la tolérance du produit le plus dosé, c'est également difficile de se prononcer. La monographie relève les mêmes effets indésirables à la même fréquence qu'au dosage le plus faible ²⁷.

La gamme va-t-elle évoluer ces prochains mois : le spray nasal en liste B+ sera-t-il également remplacé ?



²⁷ www.swissmedicinfo.ch, monographies d'ALLERGODIL°
²⁸ Prescrire, Décembre 2022, Tome 42 N° 470, page 899

L'essentiel sur la prise en charge des allergies saisonnières :

Nous vous invitons à consulter les articles suivants :

- Rhinite allergique et conseils en officine ([PN n°144 de mai 2017](#))
- Rhinite et rhino-conjonctivite allergiques saisonnières ([PN n°169 de novembre 2019](#))
- BILXATEN KIDS° et anti-allergiques chez les enfants ([PN n°172 mars 2020](#))

L'azélastine est un antihistaminique H₁ utilisé uniquement par voie topique (yeux ou nez). Par voie intranasale, son efficacité est similaire aux autres traitements topiques, mais elle est connue pour plus d'effets indésirables. Ces derniers sont notamment une irritation nasale, une altération du goût (amertume) et des

saignements de nez ²⁸.

ALLERGODIL° SAISONAL FORTE spray nasal : conseils d'utilisation

Avant la première utilisation, la pompe doit être amorcée en appuyant sur celle-ci et en la relâchant six fois jusqu'à l'apparition d'une nébulisation fine. Si ALLERGODIL° SAISONAL FORTE spray nasal n'a pas été utilisé pendant 3 jours ou plus, il faut de nouveau l'amorcer avant l'emploi, en appuyant et relâchant la pompe aussi souvent que nécessaire pour obtenir une nébulisation fine.

Comme pour tous les sprays de ce type, il est recommandé de se moucher avant l'administration. L'application doit se faire avec la tête inclinée vers l'avant en tenant le flacon en position verticale. Il faut se boucher l'autre narine durant la pulvérisation. Il est déconseillé d'incliner la tête vers l'arrière de suite après l'application car cela favorise l'écoulement du produit dans la gorge et renforce le goût d'amertume. Le médicament peut s'utiliser jusqu'à 6 mois après l'ouverture ²⁷.

ALLERGODIL° SAISONAL FORTE spray nasal – A retenir pour le conseil :

- ✓ remplace ALLERGODIL° SAISONAL (liste D) désormais hors commerce
- ✓ nouveau produit en liste D, mais uniquement sur ordonnance en dessous de 12 ans
- ✓ plus dosé qu' ALLERGODIL° spray nasal (liste B+)
- ✓ selon les études cliniques disponibles, le gain d'efficacité n'a pas été démontré
- ✓ difficile de se prononcer sur la tolérance
- ✓ posologie : 2 nébulisations dans chaque narine maximum 2 fois par jour
- ✓ les effets indésirables principaux sont locaux : irritation nasale, amertume, saignement du nez

NITROGLYCERINE : un explosif utilisé depuis longtemps comme médicament !

La nitroglycérine est un liquide huileux explosif découvert en 1847 par un étudiant chimiste, Ascanio Sobrero. Il constata que la prise de petites quantités de nitroglycérine sur la langue engendrait des maux de tête sévères. C'est ainsi que l'on suspecta une action vasodilatatrice de la molécule et qu'elle fut ensuite utilisée empiriquement pour soulager l'angine de poitrine.



Un peu d'histoire...

Alfred Nobel (le « père » du prix du même nom) utilisa un matériau absorbant pour obtenir une poudre à base de nitroglycérine : la poudre dynamite vit alors le jour ²⁹.

Son invention ne fit guère l'unanimité et a plutôt été sujette à des polémiques ; en effet, en 1888, un journal français annonçait par erreur le décès d'Alfred Nobel comme ceci : « Le marchand de la mort est mort. Le D^r Alfred Nobel, qui fit fortune en trouvant le moyen de tuer plus de personnes plus rapidement que jamais auparavant, est mort hier. » Ces propos heurtèrent le scientifique, qui constatait alors l'image qu'il allait laisser de lui. C'est ainsi qu'à la rédaction de son testament, il légua la presque totalité de son héritage à une fondation dont le but était de redistribuer l'argent « à ceux qui, au cours de l'année écoulée, auront rendu à l'humanité les plus grands services » ; c'est ainsi que le Prix Nobel vit le jour ³⁰.

La nitroglycérine, ou trinitrate de glycérile, fait partie des dérivés nitrés, classe de médicaments essentiellement indiqués en cas de maladie coronarienne et plus précisément lors de crise d'angor (ou angine de poitrine, voir encadré) et d'insuffisance cardiaque aiguë ³¹. La nitroglycérine augmente l'apport en oxygène au cœur et, parallèlement, diminue les besoins en oxygène du cœur, ceci par un mécanisme de vasodilatation. Elle « soulage » ainsi le cœur et diminue le risque d'infarctus. En effet, une fois administrée, la nitroglycérine

agit en tant que prodrogue et est transformée en monoxyde d'azote (NO), molécule entraînant une cascade de réactions physico-chimiques menant à la vasodilatation ^{32, 33}. Le dinitrate d'isosorbide (ISOKET[®]) agit lui aussi par action vasodilatatrice et est indiqué dans le cadre des maladies coronariennes. Les principales spécialités commercialisées en Suisse sont listées dans le tableau plus loin.

Le choix de la molécule se fait en fonction de divers éléments, notamment :

- stade de la maladie coronarienne
- réponse thérapeutique obtenue par le médicament
- préférences galéniques

²⁹ Alfred Nobel, larousse.fr, consulté le 28 février 2023

³⁰ Curieuse histoire : le célèbre héritage du marchand de la mort, lasentinelle.ca, consulté le 20 mars 2023

³¹ <https://www.espacesoignant.com/soignant/pharmacologie-therapeutiques/derives-nitres>, consulté le 28 février 2023

³² Pharmacie clinique et thérapeutique, Association nationale des enseignements en pharmacie clinique, 5^{ème} Edition

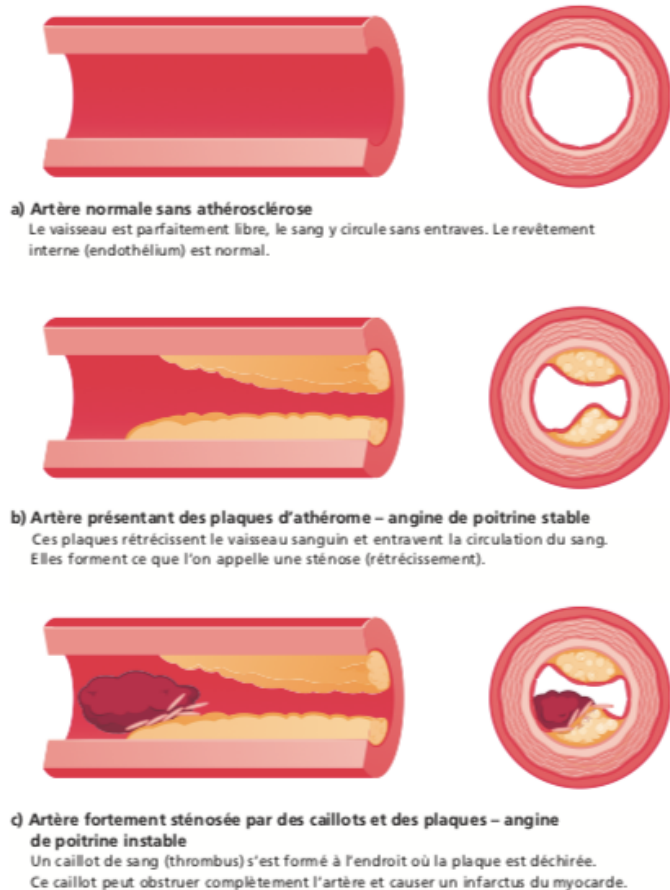
³³ Dérivés nitrés et apparentés, pharmacomedicale.org, consulté le 28 février 2023

³⁴ L'angine de poitrine, Fondation Suisse de Cardiologie, 2018

Maladie coronarienne et angine de poitrine

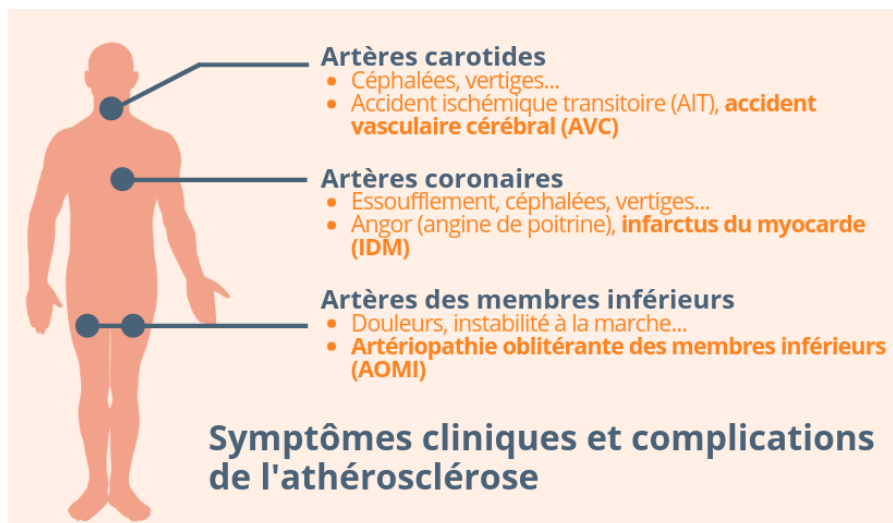
Physiologiquement, la maladie coronarienne est associée à un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène au cœur. Si les besoins excèdent les apports, il en résulte une circulation artérielle diminuée. On parle d'angine de poitrine, ou angor, dont les symptômes sont décrits comme une sensation de resserrement ou d'oppression au milieu de la poitrine, de pincement ou de brûlure, de malaise ou de douleur survenant par crises. La douleur est ressentie dans l'épaule et le bras, le cou, la mâchoire, le dos et parfois l'abdomen. Au repos, il n'y a pas de symptômes dans le cas de l'angor stable; c'est à l'effort ou sous une forte émotion qu'ils apparaissent³⁴. Si les symptômes évoluent rapidement (survenue plus fréquente ou au repos ou même la nuit) ou persistent plus de 15 minutes, on parle d'angine de poitrine instable; il s'agit d'une urgence médicale nécessitant une intervention rapide car la situation prédit souvent un infarctus du myocarde. L'angine de poitrine ne cause pas de dommage au muscle cardiaque contrairement à l'infarctus du myocarde, dans lequel la circulation sanguine est bloquée.

L'ischémie (diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu) est en général due à la présence de plaque d'athérosclérose, ou athérome, qui a pour effet d'empêcher la bonne circulation du sang et donc l'oxygénation du cœur. Lorsque la plaque d'athérome se détache de la paroi de l'artère ou qu'elle se déchire, un thrombus (ou caillot de sang) se forme et peut obstruer complètement l'artère.



Les étapes de l'athérosclérose, Fondation Suisse de Cardiologie

La figure suivante rappelle les différents types d'ischémies possibles en fonction de la localisation de l'athérosclérose



L'utilisation de dérivés nitrés nécessite de considérer divers éléments physiologiques qui vont influencer le choix des formes galéniques; de plus, il est important de bien connaître les conseils de bon usage liés à chaque spécialité afin d'assurer l'efficacité du traitement:

- Effet de premier passage hépatique

Les dérivés nitrés subissent un fort effet de premier passage hépatique qui entraîne une élimination importante et donc une diminution massive de leur effet. Rappelons que l'effet de premier passage hépatique se définit par la transformation du médicament lors de son passage par le foie, avant d'atteindre la circulation sanguine, qui va le mener au site d'action. Lors de cette transformation, une part plus ou moins importante du médicament peut être éliminée, ce qui entraîne une diminution de sa biodisponibilité et de son effet³⁵.

Afin de palier à ceci, des formes galéniques diverses ont été développées pour permettre une absorption du principe actif permettant de développer un effet thérapeutique en contournant ce premier passage hépatique. Il s'agit notamment de formes transdermiques (patches) et de comprimés sublinguaux.

- Tolérance

Le constat d'une tolérance aux effets des dérivés nitrés s'est fait au sein des usines d'explosifs dans lesquelles les ouvriers présentaient de forts maux de tête en début de semaine, qui diminuaient au cours de la semaine ; on parlait alors de « Monday disease ». Lors du week-end, les maux de tête disparaissaient pour ensuite réapparaître à la reprise du travail le lundi matin. Cela permet de considérer le potentiel de tolérance de la nitroglycérine en médecine (qui entraîne une diminution de l'effet obtenu si on administre en continu une dose constante) et de constater que celui-ci était proportionnel à la dose et à la durée du traitement. Afin d'éviter la tolérance, des



fenêtres thérapeutiques sont nécessaires ; l'interruption du traitement sur une période de 12 heures chaque jour permet d'assurer une pleine réponse thérapeutique et d'éviter le développement d'une tolérance. C'est le cas par exemple pour les formes galéniques transdermiques, pour lesquelles une pause de 8 à 12 heures tous les jours est recommandée, idéalement pendant les heures de sommeil puisqu'il y a moins de risque de crise d'angor au repos, sauf en cas d'angine de poitrine nocturne (dans ce cas, la pause se fait durant la journée). Rappelons qu'il existe une tolérance croisée entre les différents dérivés nitrés et qu'il faut donc assurer cette pause de 8 à 12 heures sans dérivés même en cas d'association de plusieurs médicaments³⁶.

- Variabilité de réponse

La réponse au traitement par dérivés nitrés varie d'un individu à l'autre. L'initiation du traitement se fait donc par titration, en commençant par la plus petite dose possible et en augmentant graduellement.

- Effet rebond

Des crises d'angor de rebond peuvent apparaître en cas d'arrêt brutal du traitement. Il est donc important que cet arrêt se fasse de manière progressive avec un suivi médical. L'application adéquate des fenêtres thérapeutiques pour limiter la tolérance ne diminue pas le risque d'effet rebond.

- Effets indésirables, contre-indications et interactions

Les effets indésirables les plus courants des dérivés nitrés sont : maux de tête, hypotension orthostatique, vertiges, rougeurs faciales, palpitations, nausées et vomissements. Une

³⁵ Pharmacocinétique, www.pharmacomedicale.org, consulté le 20 mars 2023

³⁶ Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, CRIM Rennes, juin 1994

diminution de la dose permet généralement de contrôler ces symptômes ³⁷. Ces effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement puis diminuent avec le temps. Les dérivés nitrés ne sont contre-indiqués que chez les personnes atteintes d'hypotension sévère (<70mmHg), d'une anémie sévère, d'un glaucome ou d'une hypertension intracrânienne.

Quant aux interactions, elles concernent surtout les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 tels que sildénafil (VIAGRA° et génériques), tadalafil (CIALIS° et génériques) ou vardénafil (LEVITRA° et génériques). En effet, l'administration concomitante de ces molécules et des dérivés nitrés peut conduire à une hypotension grave. D'autres classes thérapeutiques interagissent par augmentation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés, telles que : les bêtabloquants, les antagonistes du calcium, les IECA, les diurétiques, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques. Outre les effets indésirables comme des maux de tête qui peuvent alors être plus fréquents ou plus sévères, on craint surtout les risques de chutes et de fractures associées en cas d'hypotension trop marquée.

Le tableau suivant rappelle les dérivés nitrés et vasodilatateurs coronariens disponibles sur le marché suisse et utilisables pour la prise ambulatoire ³⁸ :

Molécule	Spécialité	Posologie
Trinitrine	DEPONIT° PATCH 5mg/24h et 10mg/24h	1 patch 5mg en début de traitement puis augmentation graduelle par paliers de 5mg jusqu'à atteindre 20mg/j au maximum (2 patches de 10mg). Le patch <u>peut</u> être découpé.
	MINITRAN° PATCH 5mg/24h et 10mg/24h	1 patch 5mg en début de traitement puis augmentation graduelle par paliers de 5mg jusqu'à atteindre 15mg/j au maximum. Le patch <u>peut</u> être découpé.
	NITRODERM° TTS 5mg/24h et 10mg/24h	1 patch 5mg en début de traitement puis augmentation graduelle par paliers de 5mg jusqu'à atteindre 20mg au maximum par jour (2 patches de 10mg). Le patch ne peut pas être découpé.
	NITROGLYCERIN° Streuli caps à croquer 0.8mg	Croquer ou mâcher (ne pas avaler directement !) 1 gélule .Avaler ou cracher la gélule vide après le début des effets. 1 gélule, exceptionnellement 2 gélules par crise. Posologie maximale quotidienne : 5 gélules.
	NITROLINGUAL° pompe	Pulvériser 1 à 2 doses dans la bouche, sous la langue, tout en retenant la respiration ; laisser 30 secondes d'intervalle entre chaque dose Avant la première utilisation : actionner une fois la valve et pulvériser le contenu dans l'air ; faire de même si le spray n'a pas été utilisé depuis longtemps.

³⁷ Principes et règles d'utilisation des dérivés nitrés, Annales de cardiologie et d'angiologie, 1997

³⁸ www.compendium.ch, consulté le 28 février 2023

Dinitrate d'isosorbide	ISOKET° cpr sublingual 5mg	Laisser fondre 1 comprimé sous la langue, contre la joue. Pour un traitement de fond, 3 à 4 comprimés par jour; compter un intervalle sans traitement de 8 heures minimum.
	ISOKET° retard cpr 20mg/40mg/60mg/120mg	Titration du traitement en commençant par la plus petite dose possible avec prise d'une deuxième dose 6 à 8 heures plus tard. La dose maximale par 24 heures est de 120mg avec une pause journalière quotidienne de 12 heures. Avaler les comprimés sans croquer et toujours les prendre de la même manière : soit toujours avant le repas, soit toujours après, avec suffisamment d'eau (la cinétique peut être influencée par l'absorption de nourriture).
	ISOKET° spray	Pulvériser 1 à 3 doses dans la bouche à environ 30 secondes d'intervalle.

Précautions d'emploi des patchs transdermiques ^{39,40}

Les formes transdermiques doivent être manipulées avec certaines précautions ; rappelons les principales :

- se laver les mains avant et après l'application du patch
- afin d'éviter les irritations locales, alterner les sites d'application (il n'y a pas de sites à éviter pour les patchs non-hormonaux tel que c'est le cas ici)
- coller le patch sur une peau glabre (sans poils), propre et sèche et presser 30 secondes lors de l'application. Si des poils sont présents, les couper aux ciseaux et pas au rasoir
- si le patch peut être coupé, fixer le patch au moyen d'un pansement. La moitié non-utilisée du patch peut être conservée 72 heures
- si le patch se décolle ou tombe, le remplacer par un nouveau que l'on colle sur une nouvelle zone
- ne pas retirer le patch en cas de prise d'une douche ou lors d'une baignade les patchs résistent à l'eau
- lors du retrait du patch, le plier en deux, face adhésive vers l'intérieur
- ne pas prendre de bain chaud ou faire de sauna/hamma lors de l'utilisation du patch (augmentation de la diffusion du principe actif et risque de surdosage)

Comment gérer la crise d'angor ? ⁴¹

En cas de crise, avant un effort physique ou lors d'un stress psychique susceptible de provoquer une crise :

- Toujours avoir sur soi les médicaments prescrits pour la gestion de la crise
 - Rester calme, s'asseoir et prendre le médicament comme suit :
 - o en position assise, garder le contenu mélangé à la salive le plus longtemps possible.
- Si le médicament est un spray, répéter les doses en cas de besoin :
- o en l'absence de réponse dans les 5 minutes : 1 dose supplémentaire.
 - o en l'absence de réponse dans le 10 minutes suivantes : répéter l'application de spray sous surveillance étroite de la tension artérielle.

³⁹ Systèmes transdermiques (ou patchs) : Structure, utilisation, aspects pratiques, CAPP-info, avril 2002

⁴⁰ Les patchs transdermiques à effet systémique, pharmaJournal, 2018

⁴¹ Angine de poitrine, swissheart.ch, consulté le 28 février 2023

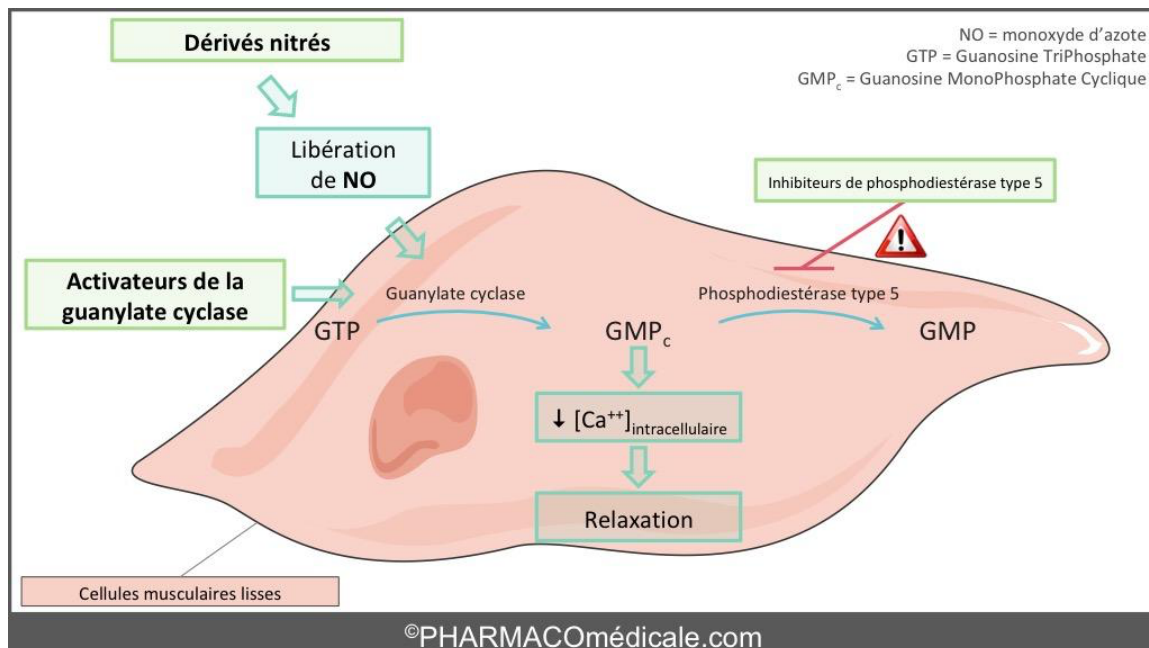
- Si les symptômes persistent, renouveler la prise en fonction de la posologie déterminée avec le médecin.
- En cas de persistance des symptômes après une deuxième administration du traitement : appeler le 144

POUR ALLER PLUS LOIN...

Qu'est-ce qui distingue les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (PDE-5) des dérivés nitrés ? Les inhibiteurs de la PDE-5 sont indiqués dans la prise en charge de la dysfonction érectile ; il s'agit notamment du sildénafil (VIAGRA[®] et génériques), du tadalafil (CIALIS[®] et génériques) et du vardénafil (LEVITRA[®] et génériques). La prise de ces deux classes de médicaments de manière concomitante est contre-indiquée (dans les 24 heures qui suivent la prise de sildénafil ou de vardénafil, et dans les 48 heures qui suivent la prise de tadalafil) car elle implique un risque d'hypotension sévère, pouvant aller jusqu'au décès.

Pour bien comprendre le mécanisme d'action impliqué, rappelons l'effet vasodilatateur qu'engendre la présence de NO dans les cellules de la musculature lisse. Les deux classes ont un effet différent agissant en synergie :

La libération de NO déclenche une cascade de réactions chimiques impliquant le GMPc (Guanosine Mono Phosphate Cyclique) qui, par libération de calcium, induit la relaxation musculaire ; ce mécanisme induit un relâchement des muscles, notamment du pénis, l'augmentation de l'afflux sanguin dans ce dernier, et par conséquent, l'érection. La phosphodiesterase-5 quant à elle, va permettre le retour du GMPc à son état initial de Guanosine Triphosphate (GTP). Lorsque cela se produit, la cellule musculaire retrouve un état normal et la relaxation disparaît. C'est ainsi que l'érection prend fin. Or, les inhibiteurs de la PDE-5 inhibent cette réaction chimique, dans le but de prolonger l'érection⁴². En cas de prise de dérivés nitrés en association aux inhibiteurs de la PDE-5, le taux de GMPc est plus élevé, entraînant une vasodilatation importante et augmente donc le risque d'hypotension sévère.



⁴² Existe-t-il des risques liés à l'utilisation de iPDE5 chez les patients cardiaques ?, Louvain Med 2016

NITROGLYCERINE - A retenir pour le conseil :

- ✓ la nitroglycérine est indiquée dans la maladie coronarienne et en cas de crise d'angor
- ✓ elle permet la libération d'oxyde d'azote dont l'effet est d'augmenter l'apport en oxygène au cœur et d'en diminuer le besoin par relaxation du muscle cardiaque
- ✓ la réponse aux dérivés nitrés varie d'une personne à l'autre et un phénomène de tolérance existe
- ✓ lors de la remise d'un dérivé nitré, il est important de s'assurer que le patient sait utiliser le médicament et sait quelle conduite tenir en cas de crise
- ✓ pour les patchs, rappeler les règles de bon usage et surtout les fenêtres thérapeutiques pour limiter la tolérance
- ✓ pour les formes destinées à traiter les crises (capsules à croquer ou sprays p.ex.). rappeler les schémas de prise, le conseil de s'asseoir et quoi faire en cas de non réponse (répétition des doses et appel au 144)

TRIMBOW° (béclométasone, formotérol et glycopyrronium) : nouveau dosage

TRIMBOW° est une trithérapie contre la BPCO, associant corticoïde inhalé, β -2 agoniste de longue durée d'action (LABA) et anticholinergique de longue durée d'action (LAMA). Ce médicament a été présenté dans le [PN n°150 de décembre 2017](#) : il a une place restreinte dans la prise en charge de cette pathologie en étant indiqué chez les patients dans la situation la plus aigüe (groupe D selon la guideline GOLD). Un nouveau dosage est maintenant disponible : 172 μ g/5 μ g/9 μ g en plus du dosage à 87 μ g/5 μ g/9 μ g qui était déjà disponible. C'est donc uniquement la dose de béclométasone (corticoïde inhalé) qui est presque doublée, pour soulager les exacerbations.

YALDIGO° (mésalazine) : nouvelles spécialités pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sans réelle nouveauté

De nouvelles spécialités à base de mésalazine ont été récemment mises sur le marché sous le nom de YALDIGO° : sous forme de suppositoires dosés à 500 mg et de comprimés gastro-résistants dosés à 400 et 800 mg de mésalazine. Il existe déjà des produits équivalents, comme SALOFALK° ou ASACOL° et cela n'apporte pas de réelle nouveauté. Pour un rappel sur le sujet des traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les différents médicaments utilisés, vous pouvez consulter le [PN n°195 de juin 2022](#).

ZAFRILLA° (diénogest) : un médicament contre l'endométriose de plus, mais sans nouveauté

Le diénogest dosé à 2mg est un progestatif utilisé dans le traitement de l'endométriose. On le trouve dans VISANNE° ou VISANNETTE° et des génériques de divers firmes (p.ex. Gynial, Mepha, Mylan, Sandoz ou encore Spirig). Cette nouvelle spécialité n'apporte donc rien de nouveau. Pour rappel (voir le [PN n°84 de mai 2011](#)), l'endométriose est une affection gynécologique évolutive provoquant des douleurs survenant surtout pendant les règles et touchant 10 à 15% des femmes en âge de procréer. C'est une cause fréquente d'infertilité (jusqu'à 40% des femmes souffrant de cette maladie sont stériles). Son traitement est individualisé (AINS, traitement hormonal – p.ex. à base de diénogest ou micro-chirurgie). Malheureusement les récives sont fréquentes, même après un traitement initialement efficace.

POLL-X° (désloratadine) : un générique de plus d'AERIUS°

Un générique de plus d'AERIUS° est arrivé sur le marché, toujours sous forme de comprimés dosés à 5mg. Aucun générique ne propose, à ce jour, une solution buvable comme l'original. Pour rappel (voir [PN n°102 de mars 2013](#)), la désloratadine est l'énantiomère actif de la loratadine (CLARITINE° et génériques). Il n'y a aucune supériorité de ce métabolite actif par rapport à la loratadine, ni par rapport aux autres antiallergiques et il peut entraîner une somnolence, comme les autres médicaments de cette classe.

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 201 – Lauréates :

Test réussi !

Lucic Mladenka	pharmacieplus du leman	Martigny
Moreno Christel	Pharmacie de Bagnes	Le Châble
Rausis-Droz Carine	Pharmacie des Dranses	Sembrancher
Jourdain Elodie	Pharmacie Pillonel	La Chaux-de-Fonds
Challet Cloé	Pharmacie Pillonel	La Chaux-de-Fonds
Probst Romane	pharmacieplus du bourg marin	Marin
Mboyo Nsangeli	pharmacieplus du bourg marin	Marin
Jakupovic Aida	pharmacieplus du bourg marin	Marin
Fiaux Célia	pharmacieplus du bourg	La Tène
Challandes Maude	pharmacieplus schneeberger	Tramelan
Ruschetta Sarah	pharmacieplus de romanel	Romanel s/Lsne
Fournier Nathalie	Pharmacie de Nandaz	Nandaz
Sobezynski Sonia	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Soares Liliana	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Porcel Chloe	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Manosalvas Cindy	Pharmacie de Veyrier	Veyrier
Fankhauser Christiane	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Kramer Carine	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Rebetez Françoise	pharmacieplus des franchises-montagnes	Saignelégier
Miauton Floriane	pharmacieplus avenchoise	Avenches
Matrainghand Maria-Rosa	Pharmacie du Vieux Village	Vernier

L'heureuse lauréate est **Sonia Sobezynski !**

Elle gagnera un bon de Frs 100.- de son choix (ou de 120.- au CAP)

Le test de lecture se fait désormais électroniquement sur la plateforme d'apprentissage à l'adresse <https://CAPE-learning.ch>



Soit vous avez déjà un identifiant (adresse e-mail) et mot de passe et vous vous en souvenez

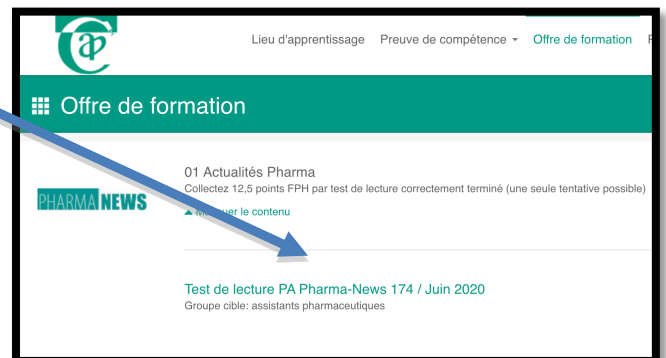
Soit vous n'en avez pas et vous vous inscrivez gratuitement

Soit vous avez déjà un identifiant et mot de passe, mais vous ne vous en souvenez pas

Une fois identifié(e), choisir l'onglet « Offre de formation », puis « Pharma-News », puis choisissez le test de lecture du n° précédent.

Le test de lecture s'adresse exclusivement aux abonnés du Pharma-News et requiert un code d'accès. Ce mois-ci, c'est :

Zingiber202



Les assistant.e.s en pharmacie ont jusqu'au 25 du mois suivant pour répondre au test. Les lauréat.e.s (70% de réponses justes) participent automatiquement au tirage au sort pour un bon d'achat d'une valeur de CHF 100.-.

Attention, une seule tentative possible !

Les pharmaciens peuvent rattraper les tests jusqu'au 15 décembre de l'année en cours pour obtenir leurs points FPH (12,5 points par test réussi à 70%).

Bonne chance !