

09/19



PHARMA NEWS

Le journal de l'équipe officinale

N° 167

SOMMAIRE

Éditorial 1

Nouveautés

MARYSA° 2

Encore un nom qui va faire des heureuses

STEGLATRO° 4

Une gliflozine de plus contre le diabète

Pour en savoir plus

L'infection à CMV 6

Syndrome mononucléosique

Pour en savoir plus (suite)

Le point sur les ACOD 11

Votre sang ne fera qu'un tour

Contrefaçon de médicaments 17

Cherchez l'erreur

En bref 21

Lauréates et test de lecture 22

Editorial

Un peu de tout

Pour la rentrée, nous vous avons concocté un PN très varié. Du diabète à la mononucléose à CMV en passant par la ménopause avec une petite dose de sang, il y en a pour tous les goûts. Et que saviez-vous de la contrefaçon de médicaments ? Les chiffres font froid dans le dos... Bon courage pour la reprise et...

... Bonne lecture !

Jérôme Berger

Pierre Bossert

*Marie-Thérèse Guanter
Germanier*

Anne-Laure Guntern

*Séverine Huguenin
Martine Ruggli*

Elodie Resenterra

Nouveautés

MARYSA° (tibolone)

La récente commercialisation de ce nouveau générique du LIVIAL° (tibolone) nous donne l'occasion de faire le point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, ainsi que sur les aspects pratiques de l'utilisation de la tibolone.

La tibolone

C'est un stéroïde de synthèse qui, après administration orale, est rapidement transformé en trois métabolites actifs. Deux d'entre eux ont des effets oestrogéniques, tandis que le troisième exerce un effet progestatif. Le principe du traitement est donc le même que lors d'administration d'hormones de synthèse, à savoir compenser la baisse de production naturelle par les ovaires des hormones sexuelles (œstrogène et progestérone), induite par la ménopause.

En terme d'efficacité, de contre-indications et de profil d'effets indésirables, la tibolone n'a pas démontré d'avantages par rapport aux traitements hormonaux standards. Quant aux risques d'interactions médicamenteuses, ils sont vraisemblablement les mêmes. Cette molécule représente donc une alternative, mais sans réel bénéfice ni risque supplémentaire clairement démontrés pour les patientes^{1,2}.

MARYSA° en pratique

MARYSA° est indiqué pour le traitement des symptômes induits par la carence en œstrogènes consécutive à la ménopause. Le traitement doit être instauré au plus tôt 12 mois après les dernières règles naturelles. S'il est débuté plus vite, il peut favoriser des menstruations irrégulières ou des spotting.

MARYSA°, comme LIVIAL° et les autres génériques (TIBOLON MEPHA°, TIBOLONE SANDOZ°), est commercialisé sous forme de comprimé contenant 2.5 mg de tibolone. La posologie est de 1 comprimé 1 fois par jour, indépendamment des repas, mais si possible à heure régulière. En cas d'oubli, la prise doit être rattrapée le plus vite possible dans les 12 heures. Au-delà, il ne faut pas rattraper et prendre le prochain comprimé à l'heure usuelle.

Le traitement devrait être le plus court possible, des fenêtres thérapeutiques sont conseillées pour réévaluation des symptômes. En cas d'insuffisance hépatique, MARYSA° ne doit pas être prescrit.

Les effets indésirables les plus fréquents (entre 1 et 10% des cas) sont : prise de poids, douleurs abdominales et mammaires, démangeaisons et mycoses vaginales, hémorragies irrégulières ou spotting si le traitement est débuté trop tôt.

La tibolone induit peu d'interactions médicamenteuses, mais peut renforcer l'effet des médicaments anticoagulants et nécessite un suivi en début de traitement, des éventuelles adaptations posologiques du traitement anticoagulant pouvant être nécessaires. A l'officine, il



¹ www.swissmedicinfo.ch

² Revue Prescrire, Mai 2019, Tome 39 N°427, pages 345-346

convient de prévenir les patientes de cette interaction médicamenteuse et du risque hémorragique encourru.

Le prix de MARYSA° est comparable aux autres génériques sur le marché et légèrement moins cher que l'original, LIVIAL°¹. Le seul regret peut se porter sur le choix du nom commercial. On peut trouver une telle appellation sympathique, mais pour s'y retrouver plus facilement, quoi de mieux comme nom de générique que le nom de la substance suivi de celui de la firme?

POUR ALLER PLUS LOIN...

Traitement hormonal de substitution : principes actuels

Le PN n°151 de février 2018 consacrait un article sur les dernières recommandations de traitement hormonal de substitution. Les points essentiels sont les suivants :

- *Après des années de doutes, de discussions et d'études, le traitement hormonal de substitution est finalement réhabilité chez les femmes présentant des symptômes modérés à sévères de la ménopause et sans contre-indication (telles qu'antécédents d'AVC, d'infarctus, de cancer du sein ou de l'endomètre).*
- *Le traitement hormonal de substitution est efficace, sans augmenter le risque cardiovasculaire, ni de cancer lorsqu'on respecte ces contre-indications.*
- *Le traitement de choix se compose d'un œstrogène (p.ex. ESTROFEM°, FEMOSTON° ou OVESTIN°) associé à un progestatif (p.ex. PRODAFEM°) ou de la tibolone en monothérapie (LIVIAL° et génériques), afin de protéger l'utérus contre la survenue d'un cancer de l'endomètre.*
- *Pour les femmes ayant subi une hystérectomie (ablation de l'utérus), seul l'œstrogène est recommandé (pas d'effet progestatif recherché).*
- *En cas de risque thromboembolique, les formes transdermiques (CLIMARA°, ESTRADOT°) sont préférées aux formes orales!*
- *En cas de symptômes génitaux (sécheresse vaginale) uniquement, on limite le traitement aux formes topiques d'œstrogènes à application locale, qui sont généralement suffisantes (p.ex. VAGIFEM°, DIVIGEL°, OESTRO-GYNAEDRON°).*
- *Le traitement hormonal de substitution doit être privilégié par rapport aux phyto-œstrogènes (p.ex. cimicifuga dans CIMIFEMIN° et génériques) chez toutes les femmes sans contre-indication. En effet, leur utilité n'est pas clairement démontrée à ce jour, mais ils restent toutefois une option pour les patientes présentant des symptômes de la ménopause et des contre-indications au traitement hormonal.*

MARYSA° (tibolone) – A retenir pour le conseil :

- ✓ le traitement hormonal de substitution est réhabilité après des années de doutes et de discussions
- ✓ en respectant les contre-indications, n'augmente pas les risques de cancer ou cardiovasculaire, tout en étant efficace
- ✓ la tibolone est une alternative de traitement de substitution (sauf chez la femme ayant subi une hystérectomie, chez qui seul l'œstrogène est utilisé)
- ✓ la tibolone peut induire une prise de poids, des douleurs abdominales et mammaires, des démangeaisons et mycoses vaginales, des hémorragies irrégulières ou spotting
- ✓ nouveau générique de la tibolone, MARYSA° se prend en continu à raison de 1 comprimé 1 fois par jour

STEGLATRO° (ertugliflozine)

Une nouvelle gliflozine a été commercialisée. Pour rappel, ces médicaments, également appelés inhibiteurs des SGLT2, sont des antidiabétiques oraux indiqués dans le diabète de type 2. Un article leur était consacré dans le PN n°159 de novembre 2018.



Commercialisée en monothérapie sous le nom de STEGLATRO°, cette nouvelle molécule est également associée à la metformine dans le SEGLUROMET° et à une gliptine (sitagliptine) dans le STEGLUJAN°. Le tableau suivant résume les spécialités de gliflozines disponibles sur le marché (aucun générique n'est disponible pour le moment)³ :

Molécules	Monothérapie	Association avec la metformine	Association avec une gliptine
Canagliflozine	INVOKANA° (100 et 300 mg)	VOKANAMET° (50 et 850 mg / 100 et 850 mg / 150 et 850 mg / 150 et 1000 mg)	Non disponible
Empagliflozine	JARDIANCE° (10 mg)	JARDIANCE MET° (10 et 500 mg / 10 et 850 mg/ 10 et 1000 mg)	GLYAMBI° (10 et 5 mg de linagliptine)
Dapagliflozine	FORXIGA° (5 et 10 mg)	XIGDUO XR° (5 et 500 mg / 5 et 1000 / 10 et 500 mg / 10 et 1000 mg)	QTERN° (5 mg et 10 mg de saxagliptine)
Ertugliflozine	STEGLATRO° (5 mg)	SEGLUROMET° (2.5 et 1000 mg)	STEGLUJAN° (5 et 100 mg de sitagliptine)

Les études cliniques nécessaires à la mise sur le marché de STEGLATRO° ont démontré une efficacité et une sécurité comparables à celles des trois autres gliflozines déjà commercialisées. Toutefois, ces résultats ont été obtenus par comparaison indirecte, la molécule ayant été comparée uniquement à un placebo. Pour l'heure, il n'est donc pas possible de déterminer sa place au sein de la classe médicamenteuse des inhibiteurs des SGLT2.

Pour rappel : le mécanisme d'action des gliflozines

Les gliflozines sont également appelées inhibiteurs des SGLT2, car elles inhibent les co-transporteurs sodium-glucose (sodium-glucose cotransporter = SGLT2) qui permettent de réabsorber plus de 90% du glucose filtré dans le rein. Ces inhibiteurs des SGLT2 stimulent ainsi l'excrétion de glucose au niveau rénal (glucosurie) et réduisent la glycémie. Ce qui est particulier à cette classe est son action sur la glucosurie. Les autres classes utilisées dans le traitement du diabète agissent toutes sur une déficience provoquant le diabète : production de l'insuline dans le pancréas diminuée et/ou sensibilité réduite des tissus à l'insuline. L'efficacité des gliflozines dépend donc essentiellement du taux de sucre dans le sang et aussi de

³ www.swissmedicin.ch

l'efficacité du rein ⁴.

STEGLATRO° a des effets indésirables comparables aux autres gliflozines à savoir : mycoses génitales (chez la femme et chez l'homme), risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques hypoglycémiant, risque d'hypovolémie et infections urinaires.

D'autres effets indésirables rares peuvent également survenir, tel qu'un risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose (production trop importante de corps cétoniques par le foie, consécutive à une dégradation exagérée des lipides pour lutter contre un manque d'insuline ou de glucose) ou de fasciites du périnée (nécrose des tissus du périnée) appelées gangrènes de Fournier. Pour plus de précisions, voir le PN n°159 ³.

La classe des inhibiteurs des SGLT2 n'étant pas métabolisée par les cytochromes P450, le risque d'interactions médicamenteuses est surtout lié à un cumul d'effets indésirables. Parmi eux, citons l'addition possible du risque d'hypovolémie (par déshydratation et hypotension), en cas d'association avec les diurétiques ⁵.

STEGLATRO° est commercialisé sous forme de comprimés contenant 5 mg d'ertugliflozine. La posologie usuelle est d'1 comprimé 1 fois par jour le matin, indépendamment du repas.

SEGLUROMET° contient 2.5 mg d'ertugliflozine et 1000 mg de metformine et se prend donc 2 fois par jour, conformément aux modalités de prise de la metformine qui s'administre avec le repas.

STEGLUJAN° contient 5 mg d'ertugliflozine et 100 mg de sitagliptine et s'administre 1 fois par jour conformément aux modalités de prise des gliptines et des gliflozines.

Comme avec les autres gliflozines, la fonction rénale du patient doit être évaluée avant de débiter le traitement, ainsi que régulièrement au cours du traitement. En effet, en cas de diminution de la fonction rénale, les gliflozines ne sont pas prescrites pour la simple et bonne raison que leur efficacité baisse.

Il n'y pas lieu d'adapter la posologie de STEGLATRO° chez l'insuffisant hépatique ou la personne âgée. Par manque de données, il n'est pas indiqué en dessous de 18 ans, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante ³.

Prise en charge des mycoses génitales causées par les gliflozines à l'officine :

Les mycoses génitales causées par les gliflozines peuvent être prises en charge à l'officine comme habituellement à savoir par des crèmes et/ou des comprimés vaginaux ainsi que les conseils usuels (hygiène intime adéquate, traitement du partenaire, etc). En cas d'échec thérapeutique ou de cas complexes (immunosuppression associée au diabète, par exemple), le patient doit être aiguillé chez son médecin qui pourra prescrire par exemple un traitement oral par les dérivés azolés (voire réévaluer le traitement antidiabétique).

⁴ Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 1227-33

⁵ PharmaNews 159, novembre 2018

POUR ALLER PLUS LOIN...

Les dernières recommandations communes américaines et européennes sur la prise en charge du diabète, tout comme les dernières recommandations suisses, proposent d'utiliser la metformine comme molécule de premier choix et les gliflozines en deuxième ligne de traitement, sauf chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ou d'insuffisance cardiaque chez qui une gliflozine devrait être favorisée d'emblée⁷. Ces quatre principes actifs ne présentent pas vraiment de différence en termes d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables, de métabolisation ou d'adaptation posologique selon les fonctions rénale ou hépatique. Des études comparatives seraient nécessaires pour mieux déterminer leur place respective. Toutefois, l'empagliflozine est la molécule pour laquelle on possède le plus grand recul d'expérience et les résultats d'études les plus complets. C'est la seule gliflozine dont l'effet sur la diminution du risque cardiovasculaire est clairement démontré. De ce fait, chez les patients à risque ou souffrant de maladies cardiovasculaires, elle est un premier choix parmi la classe des inhibiteurs des SGLT2^{6,7}.

STEGLATRO° (ertugliflozine) – A retenir pour le conseil :

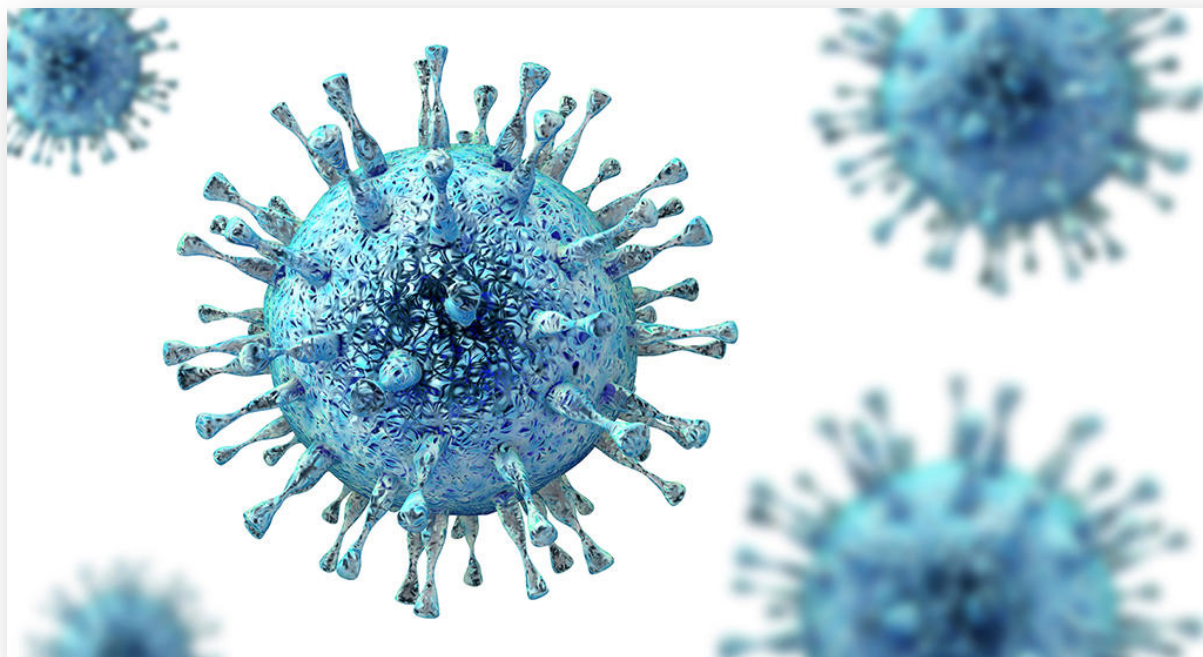
- ✓ les gliflozines ou inhibiteurs des SGLT2 sont des antidiabétiques oraux indiqués dans le diabète de type 2
- ✓ cette classe de médicaments est à privilégier chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque ou d'atteinte rénale
- ✓ la classe compte une 4^{ème} molécule, l'ertugliflozine dont l'efficacité et la sécurité sont comparables aux autres substances
- ✓ STEGLATRO° (ertugliflozine) se prend 1 fois par jour le matin, indépendamment du repas
- ✓ existe en association avec la metformine dans SEGLUROMET° et avec une gliptine (sitagliptine) dans STEGLUJAN°

⁶ The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, volume 60 (issue 1545), April 23, 2018

⁷ Rev Med Suisse 2019 ; 15 : 1103-1104

Pour en savoir plus

L'INFECTION À CYTOMEGALOVIRUS ET SES TRAITEMENTS



Un nouveau médicament contre les infections à cytomégalovirus (CMV) est récemment arrivé sur le marché : PREVYMIS[®] (létermovir). C'est l'occasion de faire le point sur ce virus et ses traitements.

Le CMV et ses risques

Le CMV est un virus de la famille des herpès qui infecte la grande majorité des humains. L'acquisition du virus se fait par la salive, les rapports sexuels, l'allaitement, le transfert placentaire, les transfusions sanguines ou la transplantation. Le taux d'infection est plus fréquent dans les professions de la santé et celles impliquant un contact avec des enfants⁸.

Chez les personnes avec un système immunitaire normal, l'infection au CMV est normalement asymptomatique. Environ 10% des primo-infections sont cependant symptomatiques et se manifestent principalement sous forme d'un syndrome mononucléosique^{8, 9, 10}. La mononucléose à CMV touche des patients jeunes (âge moyen 28 ans) provoquant une fièvre qui dure entre quelques jours à plusieurs semaines, souvent avec une sensation de malaise et de myalgie (douleurs musculaires). Des symptômes d'angine ou de pharyngite se retrouvent

⁸ Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 1918-21

⁹ Rev Med Suisse 2018 ; 14 : 1799-802

¹⁰ BMJ practice CMV infections

chez un tiers des patients. Un rash cutané qui se présente de la même manière que celui provoqué par EBV (Ebstein Barr virus) lors de mononucléose est aussi possible. Seuls 15 à 20% des patients présentent des adénopathies (gonflement des ganglions) et/ou une splénomégalie (augmentation du volume de la rate)⁸. Normalement, l'infection se termine d'elle-même sans même avoir besoin d'un traitement¹⁰.

Que la primo-infection soit symptomatique ou non, le CMV, comme les virus de l'herpès, va rester dans l'organisme sous forme latente¹¹. Parfois, il y a réactivation du virus sans que cela provoque des symptômes, car le système immunitaire arrive à le contrôler. Toutefois, si cette réactivation (ou l'infection primaire) survient chez des patients dont la fonction immunitaire est fortement diminuée (p.ex. patients transplantés et recevant des immunosuppresseurs, ayant eu une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou sidéens dont la charge virale est mesurable), une réplication incontrôlée du virus peut survenir, provoquant des manifestations cliniques sévères telles que fièvre, atteinte de la moelle osseuse, infections aiguës touchant principalement le tube digestif, le foie et les poumons¹⁰. Les infections pulmonaires sont les plus graves, entraînant le décès de près de la moitié des personnes ayant subi une greffe allogénique de cellules souches

Greffe de cellules souches hématopoïétiques¹² :

Une cellule souche est une cellule indifférenciée se caractérisant par la capacité à engendrer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire. Les cellules souches hématopoïétiques (se dit des cellules qui forment les globules sanguins) que l'on retrouve dans la moelle osseuse, peuvent former des cellules sanguines et immunes que sont les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. On les greffe quand les cellules souches ou la moelle osseuse ont été endommagées ou détruites p.ex. par certains types de cancer, ou par de fortes doses de chimiothérapie ou radiothérapie. On parle de greffe allogénique (allogreffe) lorsqu'on prélève des cellules souches chez une personne (donneur) pour les administrer chez une autre (receveur).

hématopoïétiques (voir encadré)¹¹. La réactivation du virus est aussi un facteur de risque important de rejet du greffon par l'hôte, d'infections bactériennes opportunistes et d'infections fongiques¹¹. Toute personne devant subir une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques va être testée pour savoir si elle est porteuse du CMV et si c'est le cas (ce qui est très fréquent), un traitement va être instauré.

Un nouvel antiviral anti-CMV est maintenant commercialisé : le létermovir (PREVYMIS°). Il est disponible sous forme de comprimés à 240 et 480 mg et sous forme de solution injectable. A la différence des autres traitements anti CMV à disposition, on débute le traitement tout de suite après la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (au plus tard 28 jours après celle-ci) et celui-ci doit être pris durant au moins 100 jours.

La posologie recommandée est de 480 mg une fois par jour, à prendre indépendamment des repas. La dose de 240 mg est réservée aux patients chez qui la ciclosporine est initiée après le début du traitement par PREVYMIS° car l'interaction entre les deux médicaments entraîne une forte hausse du taux de PREVYMIS°. Si la ciclosporine est arrêtée, la dose de PREVYMIS° doit revenir à la normale¹³.

Le comprimé doit être avalé entier (ne peut être ni écrasé, ni croqué). Si une dose de PREVYMIS° est oubliée, les patients doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Mais s'ils ne le remarquent que lors de la dose suivante, il ne faut pas la prendre, mais continuer normalement le traitement¹³.

Même si leurs mécanismes d'action sont très différents, l'efficacité de ce nouveau traitement est assez similaire à celle des autres antiviraux CMV, que ce soit au niveau de la mortalité, de la survenue d'infections symptomatiques à CMV avec atteinte d'un organe ou des complications

¹¹ La Revue Prescrire 2018 ; 38 (422) : 895-898

¹² <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/?region=qc#ixzz5tmJ9HoAf>

¹³ www.swissmedinfo.ch

de la greffe. L'avantage de ce nouveau traitement est d'avoir une option qui n'est toxique ni au niveau sanguin, ni au niveau rénal ¹¹.

Malgré une efficacité similaire, le coût de PREVYMIS° est incomparable : compter 11'160 CHF pour un mois de traitement, contre environ 1'500 CHF pour un traitement par VALCYTE° ou générique. Cette différence de prix s'explique par le fait que l'indication du PREVYMIS° est très limitée (voir encadré *pour aller plus loin* ci-dessous).

Toux, céphalées, nausées, diarrhées, œdèmes périphériques et fatigue sont les effets indésirables les plus fréquents (environ 10-20% des patients). Un traitement symptomatique peut être proposé pour soulager les patients. Des atteintes cardiaques (troubles du rythme, principalement tachycardie, fibrillation auriculaire) ont touché près de 10% des patients. Si ces troubles surviennent, conseiller aux patients de consulter. Aucune toxicité hématologique n'est connue.

POUR ALLER PLUS LOIN...

Traitements à disposition

Il existe quatre médicaments anti-CMV qui ont des indications très diverses. Les trois plus anciens ont des indications plus larges que PREVYMIS°:

- *FOSCAVIR° (foscarnet) qui est utilisé comme traitement d'attaque et d'entretien des rétinites à cytomégalovirus (CMV) pouvant entraîner une cécité chez les patients souffrant du SIDA, ainsi que comme traitement d'attaque des infections mucocutanées à herpès dont la résistance à l'aciclovir est documentée. Donc pas d'indication officielle lors de greffe.*
- *CYMEVENE° (ganciclovir) qui est indiqué dans le traitement des infections à CMV qui compromettent le pronostic vital ou la vision des immunodéprimés. Il est aussi indiqué dans la prévention des maladies à CMV après transplantation cardiaque, pulmonaire et cœur-poumon.*
- *VALCYTE° et génériques (valganciclovir) indiqué pour le début du traitement d'une rétinite à CMV active chez les patients souffrant du SIDA et dont la vue semble être en danger. Ce traitement peut être continué comme traitement d'entretien en tenant compte du nombre de cellules CD4, ainsi que de la réponse du patient aux modifications de son traitement anti-VIH. Egalement indiqué pour la prophylaxie d'une affection à CMV chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide, qui présentent un risque accru d'atteintes au CMV.*
- *PREVYMIS° (létermovir) dont l'indication est limitée à la seule prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV, receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.*

Après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, le ganciclovir injectable (CYMEVENE°), ainsi que valganciclovir en prise per os (VALCYTE° et génériques) sont les traitements de choix. Toutefois, ils présentent une toxicité hématologique qui peut retarder la prise de la greffe, on ne peut donc pas les utiliser en traitement préventif sitôt la greffe réalisée ; de ce fait, il faut rechercher régulièrement l'ADN viral dans le sang durant les trois mois avant et les quatre mois après la greffe et débiter rapidement le traitement si une réplication virale est détectée. Le forcartet (FOSCAVIR°) est une alternative moins toxique au niveau sanguin, mais néphrotoxique ¹¹.

Mécanisme d'action

Les antiviraux anti-CMV habituels inhibent la synthèse de l'ADN viral. PREVYMIS° entrave l'incorporation de l'ADN viral dans la couche de protéines qui entoure le nucleus viral, ce qui interfère avec la maturation des virions. Du fait de son mécanisme d'action très différent,

PREVYMIS° est aussi actif chez les patients présentant une résistance anti-CMV conventionnelle et vice-versa.

Interactions

Les interactions sont fréquentes et complexes (le létermovir est à la fois inducteur et inhibiteur enzymatique), ce qui complique la gestion du traitement. Pour de nombreux médicaments donnés conjointement au PREVYMIS°, on ne sait pas si c'est l'effet inducteur ou inhibiteur qui est à prendre en compte : ainsi un effet variable sur le métabolisme de certains médicaments au cours du temps est à envisager. Un suivi thérapeutique pouvant impliquer des modifications de traitements est donc probable ¹¹.

Deux types d'interaction importants à retenir ¹³:

- Celle avec la ciclosporine qui nécessite une adaptation de la posologie comme décrit ci-dessus (baisse de dose de moitié).
- L'association avec la ciclosporine (SANDIMMUN°) ainsi que de la simvastatine (ZOCOR° et générique) ou pitavastatine (LIVAZO°), augmente fortement le risque d'effets indésirables musculaires : nécessité de stopper la statine durant la durée du traitement par PREVYMIS°. Il est donc souhaitable de changer de statine avant le début du traitement par PREVYMIS°.

L'INFECTION À CYTOMEGALOVIRUS ET SES TRAITEMENTS - A retenir pour le conseil :

- ✓ l'infection à cytomégalovirus (CMV) est très courante et normalement asymptomatique chez la plupart des patients
- ✓ le virus reste dans le corps et peut être réactivé. Si le système immunitaire est atteint, il y a un risque d'atteinte des organes principaux et de décès
- ✓ dans certains cas de greffes, on peut prévenir les atteintes par un traitement antiviral anti-CMV
- ✓ les traitements usuels présentent une toxicité rénale et sanguine
- ✓ PREVYMIS° est un nouveau traitement réservé aux patients subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne présentant pas ces toxicités
- ✓ il est donné en prévention 1 fois par jour dans les 28 jours après la greffe et durant au moins 100 jours
- ✓ effets indésirables courants : toux, céphalées, fatigue, œdèmes, nausées et atteintes cardiaques
- ✓ beaucoup d'interactions complexes qui peuvent varier au cours du traitement

LE POINT SUR LES ANTICOAGULANTS

ORAUX DIRECTS (ACOD) ^{14,15,16,17,18}

Seule alternative aux antivitamine K (AVK – SINTROM[°] et MARCOUMAR[°]) qui soient administrés par voie orale, les anciennement nommés NACO (nouveaux anticoagulants oraux) - appelés maintenant ACOD (anticoagulants oraux directs) - représentent une importante option dans le traitement de la fibrillation auriculaire (FA) et de la maladie thromboembolique veineuse (*voir encadrés plus bas*). Comme les AVK et les héparines, ils interviennent au niveau de la cascade de coagulation sanguine, empêchant la formation de fibrine et inhibant ainsi la formation et le développement du thrombus (caillot sanguin). Par rapport aux AVK, ils ont les avantages de pouvoir être administrés à dose fixe, sans nécessité d'une surveillance biologique de l'activité anticoagulante (mesure de l'INR) et présentent moins de problèmes d'interactions avec les médicaments et la nourriture.

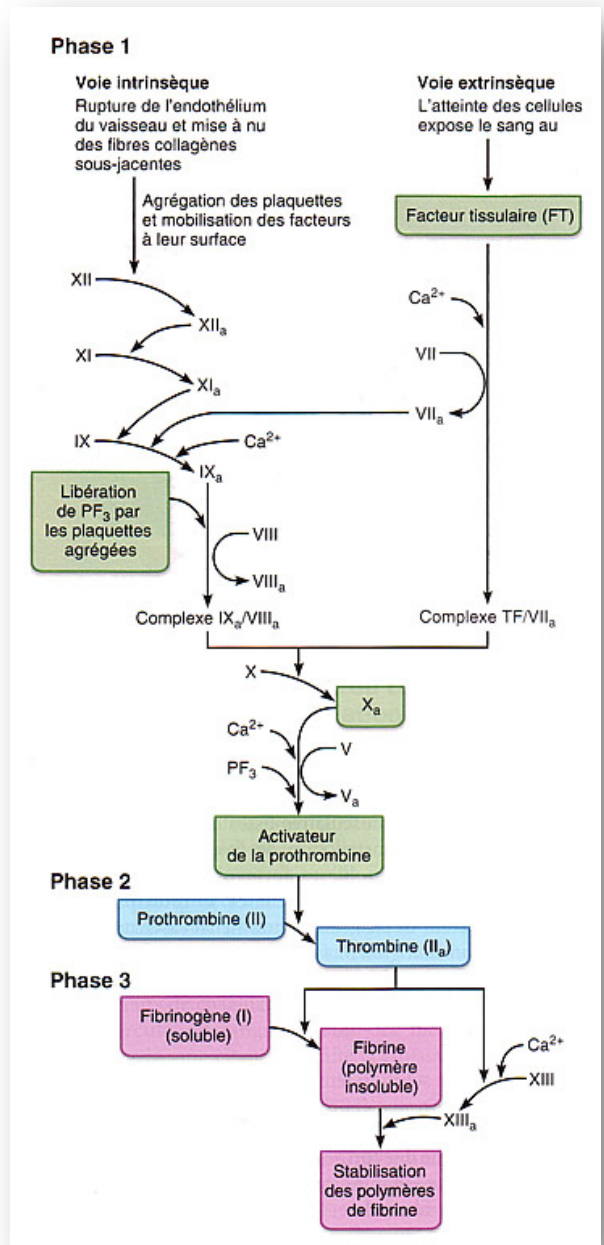
A ce jour, quatre ACOD sont commercialisés en Suisse. On les divise en deux groupes :

- les inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran (PRADAXA[°]),
- les xabans, inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban (XARELTO[°]), apixaban (ELIQUIS[°]) et édoxaban (LIXIANA[°]).

Points communs entre les différents ACOD

Certaines propriétés pharmacocinétiques sont communes à tous les ACOD :

1. Début d'action rapide après ingestion orale (pic plasmatique atteint en 2 à 4 heures).
2. Demi-vies courtes : environ 8 à 12 heures. ELIQUIS[°] et PRADAXA[°] se prennent 2 fois par jour. LIXIANA[°] et XARELTO[°] peuvent se prendre 1 fois par jour.



Cascade de la coagulation du sang

La coagulation du sang, c'est-à-dire l'ensemble des mécanismes amenant à la formation d'un caillot sanguin, est le résultat d'une suite d'activations de facteurs présents à l'état inactif dans le sang. On parle de cascade de la coagulation du sang.

De ce fait, les facteurs activés représentent les cibles rêvées si l'on souhaite empêcher la coagulation. Ainsi, les anticoagulants peuvent agir à plusieurs niveaux de la cascade :

- les AVK (SINTROM[°], MARCOUMAR[°]) empêchent l'action de la vitamine K ; vitamine nécessaire à la synthèse dans le foie des facteurs II, VII, IX et X,
- les ACOD ciblent deux facteurs situés en aval de la cascade, le facteur IIa (thrombine) et le facteur Xa.

¹⁴ Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 2102-12

¹⁵ <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>

¹⁶ Pharmactuel 2018 ;51(3). Utilisation sécuritaire des anticoagulants oraux : attention à l'adhésion médicamenteuse des patients

¹⁷ https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/angiologie_et_hemostase/documents/a65_acods2018_3.pdf

¹⁸ https://www.phel.ch/jcms/phel_19745/posologie-des-anticoagulants-oraux-directs?details=true

3. Ne sont pas sujets à des interactions avec l'alimentation (contrairement aux AVK). Cependant, XARELTO° doit être pris avec un repas (sauf si dosage faible, voir tableau ci-dessous) afin d'en améliorer l'absorption.
4. Les interactions médicamenteuses sont dans la majorité des cas moins importantes qu'avec les AVK, bien que la vigilance reste de mise (voir ci-dessous).

Indications

Le choix de la molécule, ainsi que la posologie, dépendent de l'indication et de certaines caractéristiques propres aux patients telles que comorbidités et co-médications.

Les indications reconnues pour les quatre molécules par Swissmedic sont :

- traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) comme la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire,
- prévention au long cours de la récurrence de la MTEV,
- prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de FA.

De plus, XARELTO° et ELIQUIS° ont l'indication supplémentaire suivante : prévention de la MTEV en cas de chirurgie orthopédique lourde (prothèse du genou, de la hanche, fracture de la hanche).

Utilisation « off label » : voyages

En prévention d'une thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients à risque, le premier choix se porte sur CLEXANE° (énoxaparine) à prendre 1 à 2 heures avant un vol long courrier. Il est cependant possible que nous soyons en présence d'une ordonnance prescrivant :

- soit XARELTO° 10 mg : 1 comprimé / 24h tant que les vols se poursuivent,
- soit ELIQUIS° 2.5 mg : 1 comprimé toutes les 12 heures.

Ces prescriptions étant « off label », les médicaments peuvent ne pas être remboursés par l'assurance maladie. Il est de notre devoir d'en avertir le patient.

Maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique est une maladie fréquente des veines qui touche environ une personne sur mille dans la population. Caractérisée par l'occlusion ou le rétrécissement d'une veine par un caillot de sang, elle se manifeste sous forme de thrombose (caillot dans une veine) ou d'embolie pulmonaire (caillot dans une artère des poumons).

Posologies standards et recommandations concernant la prise

	XARELTO° (rivaroxaban) 10, 15 et 20 mg	ELIQUIS° (Apixaban) 2.5 et 5 mg	LIXIANA° (edoxaban) 15, 30 et 60 mg	PRADAXA° (dabigatran) 110 et 150 mg
Traitement MTEV	15 mg 2x/j pdt 3 sem, puis 20 mg 1x/j (en général 3 mois)	10 mg 2x/j pdt 7j, puis 5 mg 2x/j pdt au moins 3 mois	Héparine pdt 5j puis 60 mg 1x/j	Héparine pdt 5j puis 150 mg 2x/j pdt max. 6 mois
Prévention récidive de MTEV	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j pdt 6 mois, puis 2.5 mg 2x/j	60 mg 1x/j	150 mg 2x/j
Prévention MTEV post-op	10 mg 1x/j pdt 5 sem (hanche) pdt 2 sem (genou)	2.5 mg 2x/j pdt 32 à 38 j (hanche) Pdt 10 à 14 j (genou)	pas d'indication	pas d'indication
Prévention AVC en cas de FA	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j	60 mg 1x/j	150 mg 2x/j
Modalités de prise	10 mg Indépendamment des repas 15 mg et 20 mg avec les repas	Indépendamment des repas	Indépendamment des repas	Indépendamment des repas ou pdt les repas si troubles gastro- intestinaux. Prendre à distance des IPP

Démarche en cas d'oubli d'une dose

- Prise 1 x/jour : XARELTO° et LIXIANA°

Avaler le comprimé oublié le jour même, dès que l'on s'en aperçoit, et poursuivre le traitement le lendemain à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose pour compenser l'oubli !

- Prise 2 x/jour : XARELTO°, ELIQUIS° et PRADAXA°

Avaler le comprimé oublié dès que l'on s'en aperçoit jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. S'il reste moins de 6 heures jusqu'à la prochaine prise, ne pas rattraper. Ne pas doubler la dose pour compenser l'oubli !

Fibrillation auriculaire non valvulaire (FA)

La fibrillation auriculaire provient d'un dysfonctionnement du circuit électrique responsable du rythme cardiaque ; elle se caractérise par le battement rapide, irrégulier et non coordonné des oreillettes, jusqu'à 350-600 battements par minute (au lieu de 60- 100). Les ventricules ne se contractent pas aussi rapidement, mais leur fréquence est alors le plus souvent irrégulière. La fibrillation auriculaire est le plus courant des troubles du rythme cardiaque et il survient le plus souvent après 60 ans. Outre l'inconfort physique que ce trouble peut engendrer, la fibrillation auriculaire perturbe la fluidité de la circulation sanguine dans le cœur et favorise le développement de caillots sanguins à l'origine de la majeure partie des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le but principal du traitement est de diminuer les risques d'AVC associés.

Effets indésirables

Tous les médicaments anticoagulants, AVK ou ACOD, exposent à des effets indésirables (EI), principalement hémorragiques.

Au-delà des EI généraux rapportés pour tous les ACOD (nausées, anémies, épistaxis, thrombopénies, etc.), certains sont plus spécifiques à certaines molécules.

- PRADAXA° (et XARELTO° dans une moindre mesure) sont associés à des troubles gastro-intestinaux (dyspepsies, douleurs abdominales),

- Les xabans sont associés à un risque plus élevé d'éruptions cutanées (rash, prurit) et à des anomalies de la fonction hépatique.

Association avec d'autres anti-thrombotiques

L'association d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires (AAP) augmente le risque d'hémorragies indépendamment du type d'anticoagulant. En général, l'association doit être réservée aux patients ayant un stent (petite prothèse tubulaire interne servant à maintenir ouvert un vaisseau en cas de sténose) mis en place récemment et/ou un syndrome coronarien aigu et ne doit être prescrite que pendant quelques mois. La triple association ACOD plus ASPIRINE° et prasugrel (EFIENT°) ou ACOD plus ASPIRINE° et ticagrélor (BRILIQUE°) est déconseillée.

AAP	Association possible	Commentaire
ASPIRINE° ou clopidogrel	Oui	Risque hémorragique augmenté, comme avec les AVK
ASPIRINE° et clopidogrel	Oui	Sur des périodes limitées après un stent coronarien et chez des patients à faible risque hémorragique

Relais entre anticoagulants

1. Le passage d'une héparine à bas poids moléculaire (HBPM) comme CLEXANE° (énoxaparine), FRAGMIN° (daltéparine), FRAXIFORTE° (nadroparine) et FRAXIPARINE° (nadroparine) à un ACOD (et vice versa) est relativement simple, car les deux anticoagulants ont des profils pharmacocinétiques similaires : la première dose d'ACOD doit être donnée au moment où l'HBPM est normalement prévue et vice versa.
2. Passage d'un AVK à un ACOD : la première dose d'ACOD peut être prise dès que l'INR est \leq 2.5, habituellement 24 à 72 heures après l'arrêt de l'AVK (sauf si MTVE récente => à définir de cas en cas).
3. Passage d'un ACOD à un AVK : il existe plusieurs variantes en fonction des antécédents du patient (à définir de cas en cas).

Contre-indications

Les ACOD sont tous contre-indiqués dans les conditions suivantes¹⁹ :

- Grossesse et allaitement
- Age < 18 ans
- Insuffisance rénale sévère
- Maladie hépatique sévère
- Ulcère gastro-intestinal actif ou récent

¹⁹ La gazette médicale_info@gériatrie, avril 2016

Adhésion médicamenteuse des patients

Les ACOD peuvent être prescrits par des médecins spécialistes et généralistes dans divers domaines, à l'instar des médicaments contre la douleur ou des anti-infectieux. Concernant l'accompagnement du patient à l'officine, c'est la diffusion du bon usage des anticoagulants oraux et surtout l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse qui doivent être au centre de nos préoccupations. En effet, l'action des ACOD reste très sensible à l'oubli d'une prise, en raison de leur brève demi-vie. De plus, leur utilisation facilitée (dose fixe et absence de mesure de l'INR) pourrait banaliser le traitement et amener à une moins bonne adhésion thérapeutique. Enfin, l'absence de mesure d'INR est moins contraignante pour le patient, mais ne permet pas de savoir si le traitement est pris de façon adéquate. L'industrie met à disposition du matériel d'aide pratique permettant d'augmenter la sécurité des patients (p.ex. carte patient XARELTO®). N'hésitez pas à en demander aux firmes et à l'utiliser.

Pour toute information supplémentaire, voir le PDF « Guide d'utilisation proposé par le service d'angiologie et d'hémostase des HUG à l'attention des médecins » sous https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/angiologie_et_hemostase/documents/a65_acods2018_3.pdf

ou le document de la PHEL (pharmacie des hôpitaux de l'Est Lémanique) : « Posologie des anticoagulants oraux directs » sous https://www.phel.ch/jcms/phel_19745/posologie-des-anticoagulants-oraux-directs?details=true

La glycoprotéine P

La glycoprotéine P (P-gp) est une protéine permettant de transporter certains médicaments à travers diverses membranes biologiques de l'organisme, telles qu'intestins, barrière hémato-encéphalique, tubules rénaux, etc. Lorsque son activité est inhibée, il en résulte une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments transportés avec risque de surdosage. On l'a identifiée depuis plusieurs années comme une source possible d'interactions pharmacocinétiques, en plus des cytochromes P450.

POUR ALLER PLUS LOIN...

Pharmacocinétique et interactions

Le rivaroxaban (XARELTO®), l'apixaban (ELIQUIS®) et l'édoxaban (LIXIANA®) sont des molécules directement actives, alors que le dabigatran (PRADAXA) est administré sous forme de prodrogue rapidement hydrolysée dans l'organisme. Les quatre principes actifs sont des substrats de la glycoprotéine-P (gp-P) un transporteur membranaire qui limite l'absorption au niveau intestinal et la biodisponibilité des ACOD. C'est pour cette raison qu'on observe des grandes variations de biodisponibilité entre les différentes substances.

Leur élimination se fait aussi bien sous forme inactive (métabolites) qu'active (inchangée). Les métabolites inactifs des xabans sont métabolisés au niveau hépatique notamment par les CYP3A4 et 3A5, alors que le dabigatran est lié (également au niveau du foie) à une molécule d'acide glucuronique afin d'être éliminé par voie fécale. Ces différences ont un impact sur le choix de la molécule en termes d'interactions possibles avec les autres médicaments du patient (plus faible spectre d'interactions pour LIXIANA® (édoxaban) et PRADAXA® (dabigatran). Les formes actives sont, quant à elles, éliminées par les reins avec un pourcentage différent selon les molécules, jusqu'à > 80% pour PRADAXA®. De ce fait, il existe un risque d'accumulation et donc de saignement, en cas d'altération de la fonction rénale (IR), d'où des ajustements posologiques indispensables en fonction des différents principes actifs. Les ACOD sont contre-indiqués chez les patients avec une forte insuffisance rénale.

	XARELTO° (rivaroxaban)	ELIQUIS° (Apixaban)	LIXIANA° (édoxaban)	PRADAXA° (dabigatran)
Biodisponibilité	>80%	- 50%	- 50%	- 6%
Métabolisme	gp-P CYP3A4/3A5 CYP2J2	gp-P CYP3A4/3A5	gp-P	gp-P
Élimination rénale	~ 40-50%			>80%
Antidote	Non L'andexanet alpha (PRT064445, qui annule l'effet de l'apixaban et du rivaroxaban) et l'aripazin (efficace pour rivaroxaban, dabigatran, apixaban, édoxaban, héparine non fractionnée et à faible poids moléculaire, fondaparinux) sont en attente d'autorisation ²⁰ .			Oui Idarucizumab (PRAXBIND°)

En fonction des données ci-dessus, ce sont les inhibiteurs et inducteurs forts du CYP 3A4 et de la gp-P qui ont le plus de risques d'avoir des interactions significatives avec les ACOD.

Ainsi :

- ACOD + inhibiteur puissant 3A4/gp-P : association contre-indiquée
- ACOD + inhibiteur faible à modéré 3A4/gp-P : association nécessitant la surveillance de la fonction rénale

	Médicaments (exemples – liste non exhaustive)	Impact
Inhibiteurs puissants CYP3A4/gp-P	<ul style="list-style-type: none"> • Antirejet : ciclosporine (SANDIMMUN° et autres) et tacrolimus (PROGRAF° et autres) • Antigongiques : itraconazole (SPORANOX° et génériques), voriconazole (VFEND°), etc. • Inhibiteur des protéases : ritonavir (NORVIR° et associations) 	Augmentation des concentrations plasmatiques des ACOD (jusqu'à 150% pour XARELTO°)
Inducteurs puissants 3A4/pg-P	<ul style="list-style-type: none"> • Antiépileptiques : rifampicine (RIMACTAN° et génériques), phénytoïne (PHENHYDAN°), carbamazépine (TEGRETOL°), phénobarbital (APHENYLBARBITE°) • Millepertuis 	Diminution des concentrations plasmatiques des ACOD (jusqu'à 50% pour XARELTO°)

²⁰ [OFSP, Bulletin_FR_6_2018](#)

LE POINT SUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (ACOD) – A retenir pour le conseil :

- ✓ efficacité comparable aux AVK avec moins de risques d'hémorragies sévères
- ✓ se prennent à dose fixe sans nécessité de contrôler l'INR
- ✓ posologies complexes avec différentes indications, variant d'un médicament à l'autre
- ✓ interactions médicamenteuses nombreuses possibles
- ✓ soutenir l'adhésion médicamenteuse à l'officine : courte demi-vie et absence de mesure (INR) permettant de vérifier la prise du traitement

CONTREFAÇON DE MEDICAMENTS

La contrefaçon médicamenteuse fait régulièrement les grands titres des journaux : en augmentation constante, elle serait responsable de centaines de milliers de morts chaque année à travers le monde²¹. L'Europe ne semble pas épargnée par ce phénomène. Qu'en est-il de la Suisse ? Y-a-t-il des recommandations à suivre en officine ? Quelles précautions faut-il prendre lors d'un voyage à l'étranger ?

Nous avons fait un petit plongeon en eaux troubles pour chercher des réponses.

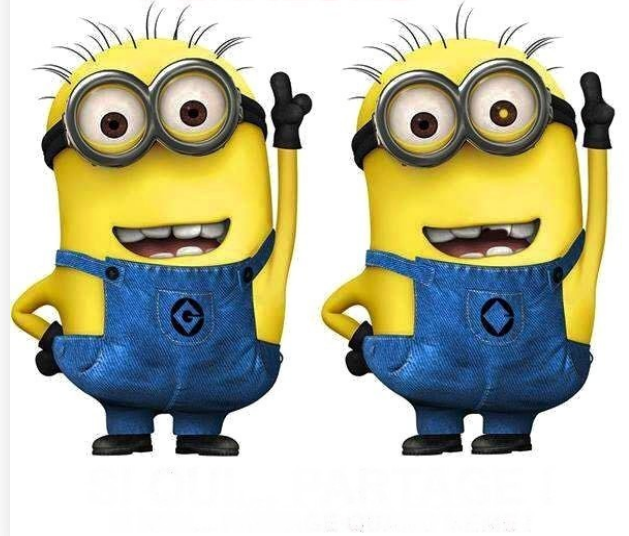
Le commerce de médicaments contrefaits prend de l'ampleur au niveau mondial. Leur trafic est estimé à 200 milliards de dollars par année, soit environ 20% du marché pharmaceutique mondial²¹! C'est un marché très intéressant, car les risques de sanctions sont minimes : les revendeurs agissent généralement au-delà des frontières par le biais d'Internet et sont donc rarement sanctionnés.

Au lieu de contrefaçon, l'OMS parle de produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés. Ceux-ci peuvent ne renfermer aucun principe actif, un autre principe actif que celui qui est attendu, ou le principe actif correct mais à un dosage erroné. Les excipients peuvent aussi être non conformes à l'original. Ces produits présentent donc le risque d'un effet insuffisant, voire nul (attention p. ex. pour un antibiotique ou antipaludique), ou d'une possible toxicité (p. ex. médicaments contre l'impuissance).

Les conditions de production sont souvent très mauvaises : personnel non qualifié et absence d'hygiène. Les préparations falsifiées sont donc fréquemment contaminées par des bactéries et contiennent des impuretés chimiques inconnues²².

En plus des risques évidents pour le patient, les contrefaçons entraînent une perte de confiance dans les médicaments, les prestataires de soin et les systèmes de santé. Elles contribuent aussi à la résistance aux antimicrobiens²².

PEUX TU TROUVER LES 7 ERREURS ?



²¹ <http://sante.lefigaro.fr/article/contrefacon-de-medicaments-des-centaines-de-milliers-de-morts-chaque-annee/> (publié le 23.04.2019)

²² www.who.int: produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés (publié le 31.01.2018)



Les produits de qualité inférieure et falsifiés recouvrent toutes les principales classes thérapeutiques, y compris médicaments, vaccins et produits diagnostic *in vitro*. Peuvent être concernés : les préparations originales ou les génériques, des anti-cancéreux très coûteux ou des antidouleurs bon marché. Les antipaludiques et les antibiotiques sont

pendant les classes les plus concernées au niveau mondial. On les retrouve dans toutes les régions du monde.

Ces produits peuvent être achetés dans des marchés de rue illégaux, sur des sites Internet non réglementés et même parfois dans des dispensaires, pharmacies ou hôpitaux. Selon les données de l'OMS, la part des médicaments contrefaits dépasse les 30% du marché dans certains pays d'Amérique latine, d'Asie du Sud-Est et d'Afrique. Bien que l'ampleur du phénomène soit moindre dans la majorité des pays industrialisés (estimé à moins de 1% du marché), le problème y est présent ²³.

Les pharmaciens allemands sont particulièrement exposés à la contrefaçon, car ils sont contraints par les caisses maladie allemandes de détenir au moins 5% de médicaments importés dans leur stock. Cette importation parallèle a pour but de diminuer les coûts de la santé, en ouvrant le marché allemand aux produits étrangers à bas prix. Toutefois, avec des emballages et notices dans des langues différentes et de nombreux intermédiaires entre fabricant et consommateur, il est plus aisé pour les contrefacteurs d'infiltrer le marché : dans ces conditions, la traçabilité et donc l'authenticité des médicaments sont difficiles à assurer.

Malgré son système de contrôle efficace, la Suisse est aussi concernée par la contrefaçon de médicaments. Il est estimé qu'environ 20'000 envois de médicaments illégaux commandés à l'étranger par des privés arrivent en Suisse chaque année. Il est en effet autorisé à un privé de commander des médicaments sur Internet. Le risque de recevoir un médicament non conforme est cependant très élevé.

Exemples de contrefaçon :

Fausse boîte de XARELTO° (rivaroxaban):
annonce en juin 2019

Au moins une boîte de XARELTO° (20 mg, 28 comprimés) contrefait a été identifiée en Allemagne. Le lot concerné fait l'objet d'un rappel auprès des officines allemandes. L'emballage est en tout point conforme avec l'original de Bayer. On distingue le faux en observant les lignes de perforation sur le blister, moins visibles que pour l'original ²⁴.

Contrefaçon de VALCYTE° (valganciclovir) :
annonce en juin 2017

Seul un numéro manquant sur la notice permettait de distinguer le faux emballage de VALCYTE° (450 mg, 60 comprimés) du vrai ²⁵.

²³ OFSP: Produits thérapeutiques contrefaits et Convention Médicrime (mis à jour le 10.05.2019)

²⁴ <https://www.gelbe-liste.de/nachrichten/xarelto-20mg-faelschung> (publié le 6.06.2019)

²⁵ <https://www.lequotidiendupharmacien.fr>: L'officine allemande de nouveau victime de contrefaçons publié le 13.9.2017)

Convention Médicrime

Une convention internationale, appelée Médicrime, prévoit une coopération internationale dans le but de lutter contre le commerce illégal de produits thérapeutiques. Les pays signataires s'engagent à poursuivre pénalement les actes liés à la fabrication, à la mise sur le marché et au commerce des produits thérapeutiques contrefaits. La Suisse l'a signée, et la convention y est entrée en vigueur le 1^{er} février 2019 ²³.

Dispositifs de sécurité

Outre cette convention, le parlement suisse a également inscrit en 2017 dans la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPT) une base légale permettant de doter les emballages de médicaments de dispositifs de sécurité. Ces mesures préventives sont destinées à empêcher l'introduction des médicaments contrefaits dans la chaîne d'approvisionnement légale.

Elles sont de deux types :

- Le dispositif anti-effraction (témoin d'effraction – autocollant avec un logo) : permet de détecter l'ouverture des emballages.
- L'identifiant unique : permet de vérifier l'authenticité des médicaments et d'identifier les boîtes individuelles (sous forme de code-barres bidirectionnel appelé Datamatrix).

Ces mesures sont **facultatives** en Suisse, contrairement à l'Union européenne où elles sont obligatoires depuis février 2019 ²⁶.

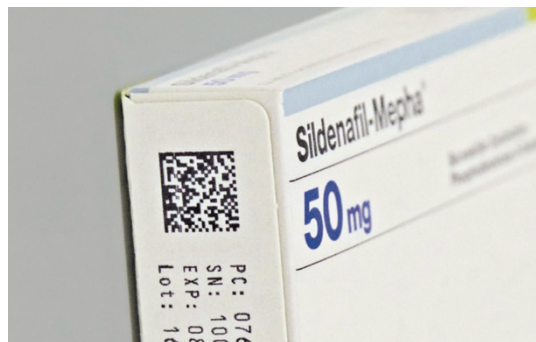
Certaines entreprises les ont déjà mises partiellement en œuvre : p. ex. Mepha et Teva se sont engagées à munir à terme tous leurs emballages de dispositifs infalsifiables de ce type.

1. un témoin d'effraction, sous forme d'emballage à ouverture déchirable, languette collée ou étiquette adhésive.



²⁶ OFSP: Révision totale de l'OAMéd et Falsified Medicines Directive (mis à jour le 10.05.2019)

2. Un numéro de série individuel indiqué sur la matrice de données 2D situé sur l'emballage en plus de la date de péremption et du numéro de lot.



Semaine d'action internationale PANGEA

Chaque année en octobre, la Suisse participe à une semaine d'action coordonnée par Interpol. En 2018, l'administration fédérale des douanes, Swissmedic et Antidoping Suisse ont contrôlé plus d'un millier de colis et en ont intercepté plus de 300 qui contenaient des médicaments ou produits dopants illégaux. La grande majorité concernait des stimulants de l'érection. La moitié des échantillons analysés présentaient des défauts : surdosage, sous-dosage, présence d'un autre principe actif que celui déclaré, adjonction d'antalgiques, antibiotiques, immunosuppresseurs (!) ou métaux lourds. Dans près de 100 pays, 500'000 colis contenant des produits thérapeutiques illégaux ont été saisis au cours de cette seule semaine et plus de 3500 sites Internet les proposant ont été fermés ²⁷ !!! Imaginer la quantité de colis concernés sur une année (environ 26 millions) donne le vertige !

Conséquences pour l'officine en Suisse

En Suisse, le risque le plus grand d'acquérir un médicament de qualité inférieure ou falsifié apparaît lorsqu'un médicament est commandé sur Internet. Voilà un bon argument pour dissuader les patients de se procurer des produits thérapeutiques sur la toile à l'étranger.

Si des indications vous font suspecter que des médicaments illégaux sont proposés, importés ou exportés à partir de la Suisse, il faut en aviser Swissmedic à l'adresse suivante : medicrime@swissmedic.ch. Toute personne qui fabrique, distribue ou remet des médicaments est tenue de déclarer tout soupçon de trafic illégal de médicaments ²⁸.

Notons l'existence de "buyers clubs" destinés à faciliter l'importation parallèle de médicaments très chers, p. ex. contre l'hépatite C ou le HIV, pour des particuliers ne bénéficiant pas d'assurance maladie ou pour des médicaments non remboursés. Ce canal est sensé limiter le risque d'acquérir un produit falsifié ²⁹.

On peut également mettre en garde le patient voyageant dans un pays à risque et lui recommander d'emporter avec lui une pharmacie de voyage bien fournie et l'ensemble de son traitement chronique pour la durée du voyage.

Le risque que des médicaments contrefaits entrent dans le système de distribution officiel, comme c'est le cas par exemple en Allemagne, peut être limité grâce à la présence de dispositifs de sécurité sur les emballages des produits commercialisés et surtout par l'absence de la pratique des importations parallèles. Espérons que les entreprises prendront cette initiative, étant donné qu'il n'y a pour l'instant pas d'obligation en Suisse.

²⁷ Swissmedic: Action "Pangea XI": la Suisse participe à la semaine d'action internationale contre le commerce illégal de produits thérapeutiques (publié le 23.10.2018)

²⁸ Swissmedic: OAMéd/Médicrime (consulté le 20.08.2019)

²⁹ Swiss Medical Weekly 2018; 148:w14649

CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS - A retenir pour le conseil :

- ✓ produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés : commerce en augmentation dans le monde, surtout dans les pays en développement
- ✓ risque sanitaire (principe actif mal dosé, absent ou remplacé par un autre non déclaré, contaminations, manque d'hygiène)
- ✓ convention internationale Médicrime ratifiée par la Suisse pour lutter contre la contrefaçon
- ✓ dispositifs de sécurité : témoin d'effraction et numéro de série. Obligatoires dans l'UE, possibles mais non obligatoires en Suisse
- ✓ dissuader les patients de commander sur Internet à l'étranger et d'acheter le médicament lors de voyage dans un pays à risque

En bref

Traitements anti-HIV : encore une nouvelle association!

Un nouveau médicament utilisé dans le traitement du HIV est arrivé sur le marché : SYMTUZA°. Il s'agit d'une association de darunavir (800 mg), cobicistat (150 mg), emtricitabine (200 mg) et ténofovir (10mg). Autrement dit, cela correspond à un traitement associant en un seul comprimé les spécialités suivantes : DESCOVY°, TYBOST° et PREZISTA°.

App pour patients : un exemple pour OZEMPIC° (sémaglutide)

OZEMPIC° est un traitement antidiabétique qui appartient à la classe des analogues du GLP-1. Il s'administre par injection sous-cutanée une fois par semaine (pour un rappel complet, voir le PN n° 160 de décembre 2018). Afin de soutenir les patients dans leur traitement, une App (disponible sur App Store – Apple et Google Play – systèmes Android / attention de télécharger la version pour la Suisse !) a été développée. Elle regroupe des informations pratiques comme des rappels pour l'administration, que faire en cas d'oubli ou les conseils de conservation. Une bonne idée certainement à intégrer dans la prise en charge des patients souhaitant utiliser ce type d'outil... mais le PN se demande comment fera une personne avec p.ex. 12 médicaments, si pour chacun elle utilise une application... le recours à l'équipe de la pharmacie sera peut-être plus simple et assurera une vue d'ensemble !

Supplémentation en vitamine D : formes pédiatriques

L'hiver approche et, pour rappel, il est recommandé de supplémer une partie de la population (p.ex. personnes âgées ou nourrissons et enfants jusqu'à 3 ans) avec des compléments de vitamine D (voir le PN n° 148 d'octobre 2017). Des formes pédiatriques sont apparues sur le marché : p.ex. D3 PICCOLO° (sous forme de tube doseur) ou LUVIT BABY-DROPS° (sous forme de flacon pompe). Ces deux préparations sans alcool permettent ainsi d'administrer des doses de 200UI (ou multiples). A noter qu'aucune n'est enregistrée comme médicament et elles ne sont pas donc remboursés par l'assurance maladie de base.

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 163 – Lauréates :

Sans faute !

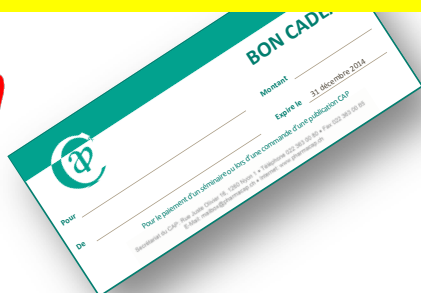
Pauchard Dufresne		
Marie Denise	Pharmacie Amavita Domdidier	Domdidier
Pythoud Vanessa	Pharmacie Amavita Domdidier	Domdidier
Peguiron Nicole	Pharmacie de la Vallombreuse	Prilly
Fournier Nathalie	Pharmacie de Nendaz	Haute-Nendaz
Fatio Marie-Jeanne	Pharmacie de St-Légier-La Chiésaz	Saint-Légier

Une ou deux fautes pardonnées

Zamofing Elodie	Pharmacie Amavita Domdidier	Domdidier
Gerber Valérie	Pharmacie Schneeberger	Tramelan
Hofmann Evelyne	Pharmacie de St-Prex	St-Prex
Fioletti Malika	Pharmacie du Midi	Sion
Bogdanovic Suzana	Pharmacie Sun Store	Sion
Bartolomucci Nicole	pharmacieplus du rhône	Aigle
Vielten Véronique	Amavita Apotheke Dr. Steiner	Biel
Pazos Diana	Amavita Apotheke Dr. Steiner	Biel
Bila Marie Inès	Pharmacie Sun Store	Echallens
Moos Marine	Pharmacie Sun Store	Echallens
Camilotto Maéva	Pharmacie Amavita Pulliérane	Pully
Gashi Saranda	Pharmacie Amavita Pulliérane	Pully
Gerardi Catherine	Pharmacie Sun Store	Echallens
Dias Alexandra	Pharmacie Sun Store	Bassecourt
Kramer Carine	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Fankhauser Christiane	pharmacieplus de la neuveville	La Neuveville
Fonseca Solange	Pharmacie de Malagnou	Genève
Monney Alexandra	Pharmacie Amavita Cheseaux	Cheseaux
Von Siebenthal Maude	Pharmacie de Charnot	Fully
Droghi Cinzia	Pharmacie de Charnot	Fully
Botelho Joana	Pharmacie de Charnot	Fully
Aubry Claire-Lyse	Pharmacie Amavita	Moutier
Sampaio Orlando	Pharmacie Populaire Tranchées	Genève
Werner Marie-Thérèse	Pharmacie Populaire Tranchées	Genève
Zenoni Corinne	pharmacieplus dr c. repond sa	Bulle
Yalcin Askin	Pharmacie Sun Store	Petit-Lancy

L'heureuse lauréate est **Elodie Zamofing !**

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



**OCHSNER
SPORT**

MANOR

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) VRAI ou FAUX sur les suppléments de vitamines durant la grossesse et l'allaitement ?
- a) L'apport de toutes les vitamines doit être augmenté durant la grossesse VRAI/FAUX
 - b) Un supplément en acide folique est recommandé à toute femme ayant un désir de grossesse VRAI/FAUX
 - c) Une carence en iode durant la grossesse peut entraîner des malformations du fœtus VRAI/FAUX
 - d) Actuellement, aucune spécialité multivitaminée destinée à la grossesse et l'allaitement n'est remboursée par l'assurance de base en Suisse VRAI/FAUX
 - e) Les femmes ne consommant pas de produits d'origine animale n'ont aucun risque de carences durant la grossesse VRAI/FAUX
- 2) A vous de choisir !
- a) Dans les spécialités à base de canneberge, on utilise un extrait de
feuille baie
 - b) La canneberge est déconseillée aux personnes prédisposées aux calculs
urinaires biliaires
 - c) Les baies de canneberge contiennent de la vitamine
K C
 - d) Traditionnellement, la canneberge est utilisée
en prévention de cystite en prévention et en traitement de cystite
 - e) La canneberge appartient à la même famille botanique que
la myrtille le cassis
- 3) Cochez les propositions exactes concernant l'asthme et la BPCO :
- a) En cas d'asthme, les LABA ne doivent généralement pas être utilisés seuls, mais toujours associés à un CSI
 - b) Le formotérol est le LABA qui agit le plus vite
 - c) Les LABA peuvent être utilisés aussi bien dans l'asthme que dans la BPCO
 - d) Il existe une différence d'efficacité entre SPIRIVA° capsules à inhaler et SPIRIVA° Respiimat
 - e) En raison des nouvelles recommandations de GINA, les ventes de VENTOLIN° devraient augmenter
- 4) Cochez les limitations liées au don de MNU à l'étranger :
- a) respect de la chaîne du froid
 - b) législation en vigueur dans le pays qui les reçoit
 - c) besoins des populations locales
 - d) interdiction par l'OMS
 - e) formalités douanières
- 5) Concerne l'asthme et/ou la BPCO ?
- a) Présence d'une inflammation des voies respiratoires asthme/BPCO
 - b) Traitement par palier asthme/BPCO
 - c) Utilisation d'antileucotriènes asthme/BPCO
 - d) Usage restreint de CSI asthme/BPCO
 - e) Indication officielle du tiotropium asthme/BPCO

- 6) Complétez la phrase suivante avec une des propositions ci-dessous : « Actuellement, au vu de l'analyse et de la synthèse de différentes études, il apparaît que la canneberge... »
- a) est particulièrement indiquée dans les cas de cystites dites « compliquées »
 - b) est utile uniquement en prévention d'infection urinaire
 - c) doit son effet bénéfique à l'acidification des urines par les acides du fruit
 - d) diminuerait faiblement le nombre de récurrences de cystites aiguës simples causées par *Escherichia coli*
 - e) est formellement contre-indiquée en cas de prise de SINTROM°
- 7) Cochez les vitamines et minéraux dont les besoins sont augmentés durant la grossesse :
- a) calcium
 - b) fer
 - c) vitamine A
 - d) iode
 - e) vitamine B12
- 8) Une jeune femme se présente à votre officine, elle vient renouveler son ordonnance de NEO-MERCAZOLE°. Elle vous parle de son désir de grossesse. Vous lui dites (plusieurs réponses possibles) :
- a) qu'en cas de grossesse, son traitement devra être revu
 - b) que son problème de thyroïde va se régler durant la grossesse
 - c) que le NEO-MERCAZOLE° peut être à l'origine de malformations congénitales
 - d) qu'elle devrait d'ores et déjà prendre de l'ANDREAFOL°
 - e) qu'il faut qu'elle cesse immédiatement son traitement en raison du risque de pancréatite aiguë
- 9) OUI ou NON ?
- a) Les médicaments non utilisés peuvent-ils être ramenés ailleurs qu'en pharmacie ? OUI/NON
 - b) Existe-t-il des recommandations concernant l'envoi de médicaments non utilisés à l'étranger OUI/NON
 - c) Peut-on, sans risque pour l'environnement, éliminer les médicaments dans les toilettes ? OUI/NON
 - d) En Suisse, y a-t-il une structure qui permet aux MNU de profiter à des gens qui en ont besoin ? OUI/NON
 - e) Dans votre officine, acceptez-vous les retours de médicaments quel que soit l'endroit où ils ont été achetés ? OUI/NON
- 10) Quels sont les deux cas de figures où le VENTOLIN° peut être utilisé seul ?
-
-

Test à renvoyer une fois par assistant(e) en pharmacie par fax au N° 022/363.00.85 avant le 25 septembre 2019

Nom	Prénom
Signature	Timbre de la pharmacie