
Analyse et commentaire d'ordonnances **de niveau 2** limitée à l'exploration du rôle indirect du pharmacien clinicien officinal

Présentation :

Dans la précédente analyse j'ai exposé en quoi consistait le rôle indirect du pharmacien. Je rappelle qu'il s'agit de montrer les applications pratiques du contrôle d'ordonnances que le pharmacien doit faire avant de passer à la dispensation. L'objectif est d'en référer au prescripteur en expliquant clairement ce qui semble poser un problème afin de prévenir une éventuelle erreur de prescription ou de lecture ; cela peut aboutir à une proposition d'aide au suivi de la thérapeutique Cet acte difficile et pour la bonne exécution duquel il faut une formation pour moitié dans la justification de monopole de compétence du pharmacien. L'autre moitié consiste dans le rôle direct envers le malade, que je développerai ultérieurement

Cet analyse illustre le niveau 2 de la méthodologie car je n'utilise qu'une seule grille conçue de façon synthétique; son « remplissage » suppose déjà une **certaine maîtrise des connaissances et de leur utilisation pragmatique**. De plus cette situation implique un raisonnement et une évaluation ainsi que des propositions. L'exemple qui suit est une illustration.

Ordonnance : Présentée dans l'ordre de la rédaction :

1 Sectral 200 :1/2 comp par jour	5Tareg 160 : 1 comp. le matin
2 Burinex 1 mg : 1 comp. le matin	6 Cordarone 200mg :1comp. par jour(5 jours / 7)
3 Plavix 75mg : 1/jour	7 Zocor 40mg :1 comp. /J
4 Aldactone 25 : 1comp. par jour	8 Mopral 20 mg :1 comp./J
	QSP 1 mois. Renouvelable 6 mois

Auteur : cardiologue date : 14/12/2006

Malade : Femme née en **1921 85 ans** ;

70kgs pour 1m60 environ

Historique médicamenteux absent

Détection de routine par ordinateur des interactions potentielles :

L'ordinateur détecte 5 interactions délicates à manier chez une personne âgée.

- 1) Association de l'amiodarone et de l'acébutolol : I.A. déconseillée ou précaution d'emploi : risque de bradycardie et de troubles de la conduction.
- 2) Association du valsatan et de spironolactone= I.A. déconseillée ou précaution d'emploi: risque d'hyperkaliémie
- 3) Association d'amiodarone et de simvastatine I.A =précaution d'emploi ; augmentation du risque d'apparition de myalgies.
- 4) Association du clopidogrel et de l'oméprazole : I.A. déconseillée : risque d'inactivation du clopidogrel
- 5) Présence de deux diurétiques , d'un bêtabloquant et d'un sartan : I.A. précaution d'emploi ;risque d'insuffisance rénale aiguë majoré dans certaines circonstances :déshydratation.
- 6) Association d'anti hypertenseurs : précaution d'emploi : risque d'hypotension et d'hypotension orthostatique

A l'officine : L'ordonnance passe au contrôle par un pharmacien (ou BP ayant suivi une formation spécifique sous le contrôle du pharmacien).

La situation :

Que comprendre ? Comment réagir ? Que faire ? Comment faire ?

a) Analyse de l'ordonnance et du contexte patient

D'abord il faut remettre bien à plat la prescription , puis sur cette base re définir et solutionner le ou les problèmes détectés.

Confection de la grille unique.de contrôle ¹

Clarification des données du cas

Situation du contexte thérapeutique

D'après des déductions à partir des médicaments utilisés et surtout de leur association dans un schéma thérapeutique identifiable ,je reconnais l'archétype du schéma thérapeutique de référence ,(avec une bonne probabilités), qu'il s'agit du traitement de référence d'une insuffisance cardiaque de niveau III ; celle-ci est probablement consécutive à des problèmes

¹ Disponible sur demande par mail

d'insuffisance coronarienne (post SCA ou IDM) et des problèmes d'arythmie persistants (F.A. pouvant entraîner une F.V. ?² . :

Association d'un bêtabloquant à faible dose(100mg/J d'acébutolol) +d' un sartan à dose moyenne à forte '*valsartan 160mg/J*)+ de deux diurétiques (diurétique de l'anse(*bumétanide 1mg/J*) + diurétique épargneur de potassium(*spironolactone 25mg/J*)) pour le traitement d'une I.C. systolique avec diminution de lafraction d'éjection ≤.

Association d'un antiagrégant plaquettaire (*clopidogrel 75mg/J*) et d'une statine (*sumvastatine 40mg/J*) pour la prévention secondaire des risques de récurrence d'accidents coronariens et diminution de morbidité et mortalité .

Association d'un anti-arythmique de classe III (*amiodarone 200mg/J sauf 2 jours/semaine*) qui est validé dans le traitement des risques de récurrence des troubles du rythme ventriculaire liés à une F.A. permanente en association avec un Bêtabloquant.

Toutes ces associations sont des schémas validés et ont reçu l'agrément des sociétés de cardiologie.

J'en infère que :

: que ce traitement lourd a été prescrit pour une pathologie sévère mettant en jeu le pronostic vital, qu'il a été réfléchi par un cardiologue, et qu'il est probablement incontournable même s'il est risqué.

Situation du contexte de la malade

Sans avoir accès au dossier patient et sans disposer d'un historique médicamenteux, je peux appliquer la prise en considération des généralités valables dans tous les cas concernant les précautions à prendre lors de l'usage de certains médicaments chez une personne âgée.³

Je retiens comme facteur de risque présent par hypothèse générale :

- 1) *La réduction de la clairance de la créatinine (calculée par la formule MRVD à partir en particulier de la créatinémie), consécutive à une détérioration physiologique du nombre des néphrons et des performances métaboliques du rein. Ce défaut affecte les médicaments qui sont principalement éliminés par voie rénale sous forma active (molécule mère ou métabolite).*
- 2) *Les vieillissement du cœur, en particulier la perte du contingent de cellules nodales qui peut entraîner une grande sensibilité à certains médicaments*

² Lire ouvrage thérapeutique pratique ou les conférence de consensus des associations de cardiologie publiés par l'Agence du Médicament ou autre ouvrage

³ Se référer aux documents nombreux publiés sur ce sujet par l'ancienne APSSAPS et par l'agence du médicament ou un ouvrage de gérontologie.

(troubles de la conduction, voire blocs).cela a des conséquences sur le choix des *médicaments et surtout de la définition de l'optimum de la posologie.*

- 3) La fragilité osseuse, qui rend nécessaire la recherche d'une hypotension et/ou d'une hypotension orthostatique à cause des risques de chute ;.en conséquence *l'association d'antihypertenseurs doit être surveillée en fonction du mode de vie et du degré d'autonomie.*
- 4) Une sensibilité accrue aux affections intercurrentes telles fièvre élevée, infections, nausées, vomissements, diarrhées, toutes affections pouvant entraîner une décompensation cardiaque, et une déshydratation il s'ensuit la nécessité *d'une prévention et d'une adaptation posologique.*

Si je fais la synthèse des deux contextes (risque lié au schéma thérapeutique eu égard à la détection d'interactions) et risques liés au profil de la malade,

J'en déduis la nécessité d'un contrôle soigneux :⁴

Que les interactions détectées, même si elles sont justifiables, doivent être clarifiées, élucidées, évaluées dans le contexte de la malade et que le pharmacien doit s'il le peut trouver et proposer des solutions.

b) Contrôle de chacune des interactions détectées :

1 : Association de 100mg d'acébutolol (bétabloquant (avec ASI)et de 200mg d'amiodarone.= interaction pharmacodynamique

Le risque de bradycardie excessive s'explique par le cumul des effets bradycardisants des deux substances :l'acébutolol diminue la fréquence cardiaque par son action inhibitrice sur le pace maker cardiaque sinusal, et ralentit la transmission de l'influx nerveux au niveau du nœud auriculo ventriculaire ;de plus il est inotrope négatif. L'amiodarone diminue l'excitabilité cardiaque, augmente la période réfractaire ;elle déprime l'automatisme sinusal et la conduction ;par contre elle n'est pas inotrope négative mais elle peut donner des torsades de pointe. Par son effet antiadrénergique et par l'effet chronotrope négatif de l'acébutolol il y a addition des effets (ce qui est recherché surtout si on ne peut pas utiliser les bétabloquant à dose suffisante) mais la bradycardie est dangereuse car les mécanismes compensateurs sont diminués.

Discussion :

⁴ Rôle reconnu au pharmacien d'officine par le CSP.

Je remarque la faible posologie de l'acébutolol (inférieure à la posologie cible de 2 comp. par jour) et le fait qu'il est moins bradycardisant du fait de ses propriétés sympathomimétiques intrinsèques. Cette faible posologie ne signifie pas forcément réduction de l'effet, puisque en cas d'insuffisance rénale la posologie est diminuée pour éviter l'accumulation de l'acébutolol et du diacétolol, son métabolite actif qui sont éliminés prioritairement par voie rénale. (Soit on diminue le nombre de prises- de 2 prises quotidiennes à un prise ;et/ou on diminue les dose). Par ailleurs je ne sais pas si j'ai affaire à une titration (.Sans historique médicamenteux ou dossier je ne peux pas conclure.)

Qu'en est-il dans le contexte d'une personne âgée: majoration des risques : la sensibilité d'un cœur fatigué à ces effets est augmentée et les anti arythmiques sont moins bien tolérés. Les risques sont donc majorés.

Conclusion : prise en compte des risques par **un suivi rigoureux** et avec une fréquence suffisante (clinique et ECG voire écho doppler). Par ailleurs la malade ou son entourage doit savoir compter les battements cardiaques 'appréciation de FC qui ne doit pas être inférieure à 45 ou 50 battements /minute).

2 Association de l'amiodarone avec la simvastatine 40mg/Jour.=interaction pharmacocinétique.

Le risque de myalgies voire de rhabdomyolise est majoré par l'augmentation de la concentration plasmatique de la simvastatine ; ce risque est majoré par l'usage de la posologie élevée de la simvastatine=40mg/J .Les risques de myalgie et de la complication potentiellement létale de rhabdomyolise sont dose dépendants.

L'amiodarone est un substrat pour le CYP450 3A4 mais aussi inhibiteur pour les substances qui empruntent cette voie pour leur métabolisme. La simvastatine est très fortement métabolisée par cette voie et est exposée à une réduction de son métabolisme ;il s'ensuit une augmentation de sa concentration plasmatique.

Discussion :

Je remarque la forte posologie de la simvastatine. Je ne discute pas de l'utilité de diminuer les risques de récurrence d'un accident coronarien ni d'éviter la formation de plaques d'athérome ; mais la prise de risque semble exagérée puisque du fait de l'interaction on ne saurait dire quel est le degré d'accumulation et de dépassement de la dose utile et cliniquement évaluée de la simvastatine. C'est pourquoi dans l'AMM il est recommandé de *ne pas dépasser la posologie de 20mg/J* dans cette configuration

Qu'en est-il dans le contexte ?majoration des risques : la fonction rénale est certes endommagée, par une diminution des néphrons et des performances métaboliques du rein. La filtration glomérulaire participe aussi de la diminution de la clairance Les risques d'accumulation et donc de toxicité sont majorés.

Conclusion. On peut renforcer le suivi de l'apparition des myalgies et procéder à un dosage des CPK préventivement. Le plus raisonnable reste de diminuer la posologie de 50% ou de changer de statine, en substituant par la pravastatine qui est beaucoup moins sensible à cette interaction.

3) Association de 160mg de valsartan et de 25mg de spironolactone =interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique.

Le risque d'hyperkaliémie s'explique par le cumul des mécanismes d'action qui s'ajoutent pour produire une éventuelle augmentation nuisible de la kaliémie. La spironolactone a une action diurétique d'épargne potassique anti-aldostérone ; elle augmente l'excrétion du sodium et la rétention du potassium au niveau rénal (segment cortical de dilution). Le valsartan antagonise les récepteurs AT1 de l'angiotensine II, inhibant les effets de celle-ci et provoquant pour le potassium le même effet que la spironolactone

Discussion :

Cette association est validée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque de niveau NYHA III et IV sous réserve d'un suivi strict de la kaliémie.une hyperkaliémie au-dessus de 5,5 ou 6 mmol/L aurait pour conséquence une possible défaillance du muscle cardiaque pouvant conduire à un arrêt des battements. Cette situation d'après les centres de pharmacovigilance est retrouvée dans les hospitalisations d'urgence de façon peu fréquente mais elle existe et elle peut être prévenue.

Le fait de la présence d'un diurétique hypokaliémiant, en l'occurrence le bumétanide 1mg/J, n'élimine pas le danger parce qu'il n'induit pas un équilibrage de façon automatique.

Il y a une majoration des risques chez une personne âgée car la capacité de la fonction rénale de réguler la kaliémie est très altérée en cas d'insuffisance rénale et les conséquences sur un muscle cardiaque fatigué sont plus graves.

Conclusion : *si cette association est bénéfique et bien tolérée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère de la patiente ses risques majeurs doivent être prévenus par un suivi fréquent et rigoureux de la kaliémie (et de la créatinémie) ainsi que par un examen clinique de la fonction cardiaque.*

4) Association de deux diurétiques en présence du valsartan : possible risque d'insuffisance rénale aiguë= interaction pharmacodynamique

Le risque d'insuffisance rénale aiguë s'explique par la réduction du débit rénal qui provient du cumul de deux diurétiques et d'un sartan qui antagonise les récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Cet effet permet de réduire la volémie et de stabiliser les débits cardiaques et rénaux en fonction des objectifs thérapeutiques. Mais c'est un équilibre instable qui en cas de rupture de certaines conditions comme la déshydratation peut être rompu.

Discussion :

La consigne est être très vigilant sur les risques de déshydratation provenant d'évènements intercurrents comme une fièvre importante, des diarrhées ou des vomissements mais aussi extérieurs comme une canicule.

Le risque est majoré chez la personne âgée à cause de la déficience de ses fonctions régulatrices, de la surexpression du traitement qui peut gêner certains effets physiologiques compensateurs.

Conclusion : *il faut exercer une vigilance sur le volume urinaire excrété en particulier lors des évènements intercurrents nommés ;Le prescripteur peut ordonner des adaptations de posologie lors de l'occurrence de ces évènements. Une fiche explicative doit être remise à la malade ou à son entourage de santé.*

5) Cumul d'antihypertenseurs : 2 diurétiques (spironolactone 25mg + bumétanide 1mg) + valsartan 160mg + acébutolol 100mg par jour = interaction pharmacodynamique

Le risque d'hypotension et d'hypotension orthostatique s'explique par le cumul d'antihypertenseurs qui vise à réduire la volémie, la fréquence cardiaque (système sympathique), l'activation de l'angiotensine II (système SRAA) pour des objectifs thérapeutiques de maîtrise de l'insuffisance cardiaque. Le système équilibrateur (augmentation passagère de F.C.) est bloqué par l'acébutolol. Le risque

d'hypotensions existe :avec des conséquences délétères : risque de chute et de perte de connaissance.

Discussion

Risque d'hypotension orthostatique :Le défaut de compensation sympathique lors du passage de la position couchée à la ou assise/ position debout peut créer une sensation de vertige et de perte d'équilibre et provoquer des chutes et des risques de fracture.

Risque d'hypotension : le valsartan a un effet anti hypertenseur puissant surtout lorsqu'il est associé à des diurétiques, car le système SRAA est bien bouclé.

Majoration des risques chez la personne âgée : celle-ci a de toutes les façons une perte d'efficacité physiologique de ce mécanisme compensateur. De plus les conséquences d'une chute sont plus graves du fait de la fragilité osseuse physiologique (qui est majorée par la présence d'un diurétique hypocalcémiant (le bumétanide).

Conclusion : la prévention de ces risques passe par un suivi clinique précis et fréquent de la tension artérielle en position couchée et debout. La prise de tension à la maison est le plus souvent recommandée, à raison de 3 prises par jour (matin, midi et soir) pendant trois jours, avec un matériel fiable et un mode opératoire qui suit strictement les recommandations. Il faut être vigilant sur toutes les situations (voir ci-dessus) qui visent à diminuer la volémie. Par ailleurs il existe une éducation thérapeutique qui enseigne à la malade à gérer les risques d'hypotension orthostatique quand on se lève.

Dans certains cas on peut espacer et reprogrammer la prise des différents anti hypertenseurs de façon à éviter l'effet de cumul au moment du pic de concentration. Par exemple prendre la valsartan qui a un effet qui dure 24h le soir plutôt que le matin.

6)Association du clopidogrel et de l'oméprazole :risque d'inactivation (partielle ?) des effets antiagrégants du clopidogrel.=interaction pharmacocinétique.

Le risque de diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel s'explique par un effet inhibiteur enzymatique de l'oméprazole sur la métabolisation du clopidogrel ; le clopidogrel est une prodrogue inactive qui a besoin d'être transformé en son métabolite actif par une métabolisation hépatique mettant en jeu entre autres le CYP2C19 ;l'oméprazole est un inhibiteur de cet enzyme. Les effets seraient graves puisque le traitement de référence de prévention de la récurrence ou non d'un accident

lié à l'athérosclérose repose sur l'association d'une statine et d'un anti agrégant plaquettaire. (validation).

Discussion :

Il est difficile de prédire de combien serait diminuée la fonction antiagrégante. Mais les essais cliniques mentionnés dans l'AMM font état d'une diminution très sensible de l'exposition au métabolite actif(de l'ordre de 45m% lors de l'introduction de la dose de charge de clopidogrel-600mg/J) et de 40% lors du traitement d'entretien (75 mg/J).Les mesures de la diminution de l'inhibition plaquettaire font état d'une diminution de 40 à 21% respectivement. Donc il est recommandé d'éviter cette association

La prévention de ce risque est en général recommandée par tous les cardiologues.

⁵une récente publication de la Revue du Praticien (les Cahiers du Médicament supplément au numéro 10) revient sur cette question En 2009 l'Affsspas recommandaient de ne pas associer le clopidogrel à un IPP.

.il manquait des essais cliniques évaluant la baisse de la prévention de la morbidité et de la mortalité CV ;les conclusions de ces essais ne sont pas totalement concluants.

Conclusion : *je me réfère aux recommandations de la Société savante de cardiologie pour laquelle la prescription d'un IPP en présence du clopigrel est recommandée lorsque il existe une situation à risque (présence d'une hémorragie digestive antérieure ou d'ulcère gastro digestif non compliqué) parce que le bénéfice en ce cas l'emporte sur le risque. Cependant il semblerait que le lansoprazole ou le pantoprazole expose moins à cette interaction que l'oméprazole. Donc la solution dans ce cas est de proposer la substitution pour diminuer le risque CV. Ou dans certains cas de proposer un anti H2 mais pas la cimétidine.*

Conclusion : quel rôle attribuer au pharmacien lors de la dispensation des ordonnances à risques ?

L'importance de trouver les conditions favorables d'un dialogue.

Le préalable à la participation avec le médecin à l'amélioration des pratiques professionnelles dans l'intérêt du malade bien sur passer par d'abord par un rapprochement des points de vue : trop empirique de la part du prescripteur et trop théorique voire dogmatique de la part du pharmacien. Le pharmacien doit devenir un peu plus clinicien et le

⁵ Il faut préciser que cette ordonnance authentique date de 2006 date à laquelle l'interaction était sans doute moins explorée

médecin un plus à l'aise avec l'usage des médicaments et ses pièges dans certains contextes à problèmes. A cet égard l'acte 1 du contrôle du pharmacien consiste à essayer de bien cerner les objectifs thérapeutiques de la prescription eu égard à la situation clinique. : *la reconstruction du schéma thérapeutique est son outil* Celui-ci a pour objectif de permettre une certaine appréhension par le pharmacien de la situation clinique ; cette connaissance permet une évaluation du rapport B/R de chaque problème détecté au plus près de la réalité concrète ; elle permet de rapprocher les points de vue du pharmacien et du médecin et donc de dialoguer de façon constructive et sans rigidité dogmatique de part et d'autre. Cette recherche de communication est la base de tout partenariat ultérieur.

Techniquement :en quoi pourraient consister ces fonctions ?

Il découle de l'étude ci-dessus que le pharmacien aurait un rôle à jouer dans l'explication et l'évaluation des interactions détectées. Dans le cas ci-dessus l'argumentaire développé tend à montrer que dans certains cas le pharmacien peut

Proposer des adaptations de posologie (cas de la simvastatine), des substitutions de substances (lansoprazole) .

Participer au suivi qui dans la plupart des situations à risques inévitables du fait de la gravité de la pathologie est le seul moyen de prévenir la rupture du rapport N/R..

Que ce suivi consiste en des examens biologiques à contrôler régulièrement (kaliémie par exemple) ou des précautions à prendre en situations à risque (déshydratation ou risques de chutes).

Création du rôle direct du pharmacien auprès du malade.

Pour promouvoir ce rôle et ces fonctions il faut réunir plusieurs conditions

Création d'un dialogue et des moyens de celui-ci

Protocole médecin/pharmacien avec des fonctions bien précisées de part et d'autre

Formation des pharmaciens à une **clinique expérimentale thérapeutique fondée sur l'examen et la discussion de nombreuses ordonnances et donc de cas concrets. Que** penserons-nous d'un médecin qui aurait appris son métier dans la théorie, les livres, et pas au contact des malades ? c'est au chevet des malades que le médecin apprend son métier. . Une meilleure utilisation des pharmaciens grâce à des aménagements dans sa formation pourrait soulager le médecin qui croule sous les charges et justifier un monopole qui est fort menacé quand le pharmacien devient un distributeur ..

Tout dans le monde actuel pousse dans cette voie, et une de ces raisons nous vient des économistes de santé qui voudraient que le rôle du pharmacien soit mesurable en termes de diminution des coûts de santé et d'amélioration du rapport B/Coûts et que le coût social de ses années d'étude se concrétise mieux dans l'exercice de ses responsabilités au sein de la société.