

ANALYSE ET COMMENTAIRE D ORDONNANCE ;

**Libellé de l'ordonnance :**

Adancor 20mg, 1 comp. matin et soir à avaler avec un peu d'eau

Plavix 75mg, 1 cp/J

Kardégic 75mg, 1 sachet par jour

One Touch ultra bandelettes 100

One Touch ultra lancettes

Bisoprolol 10 mg, 1 le matin

Triatec 10mg, 1/J

Amlor 10mg, 1/J

Metformine 500mg, 1 cp 3 fois/J

Omacor, 2 capsules par jour

Inexium 20 1/J

Glucor 100mg, 1 cp matin, midi et soir

Inegy 10mg, 1 c/J.p/le soir

Paroxétine 20, 1/J

Données patient : homme âgé de 61 ans

Médecin généraliste

Durée de la prescription : un mois

Date de la prescription : 2007

**Introduction :**

Il s'agit d'un cas de polythérapie et de polymédication associée. Ce type de prescription est connu pour être dangereux à cause des nombreuses interactions. Celles-ci sont elles de nature à diminuer la fiabilité et la sécurité de la prescription ? Dans un premier temps cette étude a pour objet de tenter de répondre à cette question dans la mesure du possible. Dans un deuxième temps j'envisagerai les mesures qui permettraient de réduire les risques et proposer une participation du pharmacien d'officine.

### **Première partie : caractérisation des objectifs thérapeutiques et des moyens thérapeutiques : interactions recherchées.**

Identification des objectifs cibles des médicaments : étude des interactions synergiques recherchées

Le principal objectif est le domaine cardiovasculaire .HTA, Risque coronaire et probablement post IDM. ; Prévention du risque de récurrence avec deux anti agrégants plaquettaires.

Le deuxième le domaine métabolique : diabète non insulino dépendant et lipidique. Ces deux pathologies sont en étroite relation.

Le troisième est celui de la gastro-Entérologie et le dernier celui de la neuropsychiatrie.

#### **Domaine cardiovasculaire ::**

Je fais deux catégories :

Traitement de l'hypertension : trithérapie avec un objectif tensionnel inférieur ou égal à 13/8 chez un diabétique .

Ramipril, 10mg/J :IEC il s'oppose aux effets de l'angiotensine II et favorise ceux de la bradykinine ; il diminue les résistances périphériques artérielles et artériolaires il diminue la postcharge ; il diminue la précharge en diminuant la pression veineuse. Il diminue la rétention hydrosodée (anti aldostérone) ; il diminue aussi la sécrétion de NAD présynaptique.. donc agit sur les RP et le Vol ejection .

Bisoprolol 10mg/J :Bétabloquant cardioselectif sans ASI :en agissant sur les récepteurs béta 1 cardiaques il réduit la contractilité et la fréquence cardiaque ; il diminue les R.P. en diminuant la sécrétion de rénine

Amlodipine 10mg/J : inhibiteur calcique dihydropyridinique il provoque un relâchement musculaire des fibres des muscles lisses des vaisseaux petits et gros ; il diminue les R.P.

Synergie : interaction pharmacodynamique entre le bisoprolol et l'amlodipine, et entre le ramipril et le bisoprolol.

Les posologies sont **maximum**.

Traitement du risque coronarien .

Ramipril : il s'oppose aux effets hypertrophiques cardiaques et artériels de l'AngII et il restaure l'activité bénéfique de la bradykinine sur la fonction des artères et artérioles(vasodilatation). Il facilite le travail du cœur sans augmenter le D.C. et prévient l'insuffisance cardiaque.

Bisoprolol ;traitement de l'angor d'effort ;il s'oppose à l'augmentation de la F.C. lors d'efforts donc à l'augmentation des besoins en O<sup>2</sup>.

Amlodipine posologie maximum : provoque une vasodilatation des coronaires et s'oppose aux vasospasmes de l'angor spastique.

Nicrorandil 40mg/J posologie maximum il agit par l'ouverture des canaux potassiques ,il diminue la précharge en dilatant les veines de retour du sang au coeur et la post charge par une dilatation artérielle et coronaire ; la conséquence est une optimisation recherchée du travail cardiaque.

Synergie entre ces trois médicaments : interaction pharmacodynamique à la fois pour prévenir un accident coronarien et/ou un IDM.

**Domaines associés : DNID ; Hyperlipidémie ; coagulation.**

**Traitement de l'Hyperlipidémie :l'objectif cible du LDL CHO est de 1g/L en général.**

Ezetimibe 10mg ;hypocholestérolémiant inhibant sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire ;(et des phytostérols). Il réduit le CHO total de 17%et du LDL-CHO de 19%.

La simvastatine hypocholestérolémiant, inhibiteur de l'HMG-Co A réductase, elle agit en inhibant la première étape de la synthèse du CHO ; elle réduit de 30% la CHO et le LDL-CHO ; notons au passage l'imprécision de la posologie dans la prescription : 20 ou 40mg.

Omacor acides oméga 3 insaturés, réputé avoir un effet anti athérogène en diminuant surtout les triglycérides et ayant par ailleurs un effet anti agrégant plaquettaire.( ?)

Synergie entre ces trois molécules : interaction pharmacodynamique pour réduire l'hyperlipidémie néfaste pour le bon fonctionnement des artères et du cœur. Les deux premières molécules sont associées dans le même médicament avec deux dosages de simvastatine, 20 et 40 mg. ;

#### **Traitement anti-agrégant :**

Kardégic 75 mg/J : AAS anti agrégant plaquettaire ;elle est un inhibiteur de l'activation plaquettaire en bloquant par acétylation la cyclo oxygénase plaquettaire , ce qui a pour conséquence d'inhiber la synthèse du thromboxane A2. Elle est le médicament de référence indiqué en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique car elle réduit la morbidité et la mortalité de cause cardio vasculaire en cas d'angor,stable et instable et après IDM.

Clopidogrel 75mg :thiénopyridine inhibe sélectivement la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire P2Y12 et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa. Il a les mêmes indications : réduction des événements liés à l'athérosclérose dont les IDM chez les patients ayant des antécédents.

Synergie des deux molécules : interaction pharmacodynamique. qui ayant un même objectif thérapeutique agissent par deux mécanismes différents ; le clopidogrel potentialise les effets de l'AAS ;(RCP) Les posologies sont normales(.indication en particulier en cas de pose d'un stent pendant 6, mois à un an.)

#### **Traitement du DNID**

Association de 1g50 de metformine et de 300 mg d'ascarbose.

La metformine (biguanide)est l'antidiabétique de première intention . Son mécanisme d'action majeur est d'inhiber la synthèse hépatique du glucose ; De plus il favoriserait l'utilisation périphérique du glucose. Sa balance bénéfice /risque est positive puisque il fait baisser l'HbA1C de 1 à 2% et réduit la morbi mortalité vasculaire de façon significative.

L'ascarbose est un inhibiteur des alpha glucosidases qui réduit l'assimilation intestinal du glucose en limitant l'hydrolyse des sucres complexes. Il est utilisé à la posologie de 300mg/J en trois prises. Son rapport B/R est positive mais ses effets sont modestes.

Il s'agit d'une interaction pharmacodynamique synergie entre deux ADO.

On peut se demander quel est la valeur cible de l'Hb1AC. Je constate que les posologies sont très modérées. Alors soit le diabète est modeste lui aussi et une petite dose de médicaments suffit pour obtenir une Hb1AC autour de 6,5 qui serait souhaitable compte tenu de l'âge du patient (65 ans). Soit le médecin vise intentionnellement une Hb1AC plus élevée de l'ordre de 7 ou 7,5 inférieure à 8 parce qu'il ne peut pas ou ne veut employer des doses plus élevées par crainte d'une hypoglycémie plus redoutable qu'une Hb1AC un peu plus élevée. C'est la stratégie recommandée par la HAS si le diabète est compliquée d'un IDM avec insuffisance cardiaque et/ou antécédents de complications macrovasculaires évoluées.

Il y a un argument qui montre une gestion rapprochée de la glycémie qui est l'usage de bandelettes de contrôle qui ne sont pas nécessaires normalement pour un traitement par voie orale. *Visiblement le maintien d'une glycémie au doigt stable et dans une fourchette fixée par le prescripteur est un enjeu majeur de la prescription des deux ADO.*

### **Troisième domaine : gastro entérologie**

L'ésoméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons indiqué dans les R.G.O. et la prévention d'ulcération de la paroi digestive chez les populations à risque. On peut penser que l'objectif ici est le second puisque le risque d'ulcération existe à cause de l'effet irritant du Kardégic même à petite dose et que le risque hémorragique serait augmenté par la concomitances de la prescription du clopidogel.

### **Le quatrième objectif est neuropsychiatrique.**

La paroxétine est un inhibiteur sélectif de la sérotonine et a un effet antidépresseur.

Synthèse :

**Il est fait un usage fréquent et systématique des interactions pharmacodynamiques synergiques .**

Ce tableau est largement dominé par le traitement de la prévention secondaire après un épisode coronarien aigu.( traitement de référence). En 2006 l'HAS publiait des recommandations visant à associer ces quatre médicaments ( bêtabloquant cardiosélectif +IEC+statine+aspirine )dans le diabète de type 2 . Les études montraient une nette baisse de morbidité et de la mortalité. ; par ailleurs les **posologies** sont souvent **maximum** car les essais cliniques en ont montré la nécessité pour obtenir le résultat clinique escompté. . La présence d'une possible maladie métabolique : association d'un DNID plus une hyperlipidémie plus une possible obésité surtout ventrale renforce le risque athérogène.

### **Deuxième partie : caractérisation des risques médicamenteux.**

La polymédication impressionnante laisse supposer la présence probable de interactions non souhaitées, même si cette prescription ne comporte pas d'interaction contre indiquée selon les définitions de l'ANSM . Je vais montrer quelques conséquences sérieuses de ces interactions

### **Le risque hémorragique.**

Il est présent déjà du fait de l'association de deux AAG qui réalise une synergie dont le rapport B/R est positif à condition d'un suivi clinique rapproché, d'une information patient des signes. Entre le risque d'hémorragie et le risque récidive d'une ischémie la marge est étroite.

Mais ici je remarque la présence d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétique de trois médicaments pouvant modifier la réponse clinique :

Augmentation du risque hémorragique car ils allongent le temps de saignement :

Deux I.A. pharmacodynamiques P.E.ou M.G. ;la Paroxétine augmente le temps de saignement L'acide oméga trois fait la même chose

Diminution de l'effet du clopidogrel : (I.A.déconseillée)

Une I.A. pharmacocinétique : L'association du clopidogrel et de l'ésoméprazole : le clopidogrel est une prodrogue qui est métabolisée par le CYP 2C19 en métabolite actif. L'ésoméprazole est un inhibiteur de cette enzyme.

*RCP : clopidogrel :l agrégation plaquettaire a diminué de 39% à la dose de charge et de 21% a la dose d'entretien avec l'oméprazole . Une I.A. similaire est attendue avec l'ésoméprazole. Une diminution moins importante a été obtenue avec le pantoprazole ou le lanzoprazole.*

Qui peut prévoir avec certitude le résultat final.de ces effets contraires. Or il s'agit d'une **cible thérapeutique majeure..**

### **Le risque d'hypotension :**

Ce risque résulte du cumul d'antihypertenseurs : utilisés pour certains à la dose maximale ;

Une quadrithérapie :10mg de ramipril IEC ;10mg de bisoprolol BB + 10 mg d'amlodipine inhibiteur calcique+ **40 mg de nicorandil** . Ces médicaments agissent tous pour abaisser la P.A comme je l'ai montré ci-dessus.. Ce cumul peut être nécessaire, mais au prix d'un risquer d'hypotension et surtout d'hypotension orthostatique sévères. On peut craindre une manifestation d'insuffisance cardiaque liée à l'interaction pharmacologique additive entre

l'amlodipine et le nicorandil (à posologie maximale) ainsi que le risque de bradycardie lié à l'association entre le bisoprolol et le nicorandil. Ces risques sont sérieux sur un terrain coronarien .

### **Risque de régulation de la glycémie :**

La présence de deux ADO l'un majeur mais à dose faible et l'autre a effet modeste à dose normale ne laisse pas présager des hypoglycémies inquiétantes même si son suivi est un enjeu majeur du traitement ainsi que je l'ai montré. Il est donc justifié de rechercher si des médicaments associés pourraient perturber celle-ci.

Des médicaments influent sur la glycémie :

Les IEC (P.E) , la paroxétine (IRS) ; sont hypoglycémisants ( P.E. ou M. G. )

La présence d'un bêta-bloquant cardiosélectif mais à posologie **forte**, (10mg), peut masquer certains signes d'hypoglycémie (tremblements et tachycardie) en bloquant la mobilisation du glucose endogène par une stimulation adrénergique . Est-ce ce qui a incité le prescripteur à vérifier fréquemment la glycémie ?

### **Risques musculaires**

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse existe à cause de la prescription conjointe d'ezetimibe et de simvastatine dans l'Inégygy prescrit à une posologie imprécise puisque ne figure pas celui de la simvastatine qui peut être soit de 20 soit de 40 mg.. Ce risque comporte des atteintes musculaires avec myalgies, crampes et s'il y a rhabdomyolyse avec apparition de myoglobine dans le sang d'atteinte rénale .

Ce risque est augmenté par l'interaction avec l'amlodipine de nature pharmacocinétique. L'amlodipine est un inhibiteur enzymatique sérieux du CYP3A4 dont la simvastatine est un substrat. Dans une étude pharmacocinétique ( RCP) elle a multiplié par 1,6 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent il est demandé de ne pas dépasser la fourchette posologique de 10 à 20 mg de simvastatine lors de l'association.

### **Synthèse .:**

Je qualifie ces quatre risques de risques sérieux car ils concernent des enjeux majeurs surtout chez un malade fragilisé. Leur dangerosité réside dans l'altération de la prévisibilité des résultats car ces interactions introduisent une **variabilité** dans la réponse clinique au traitement. Pour autant la fiabilité et la sécurité du traitement sont-elles optimales ?

### **Troisième partie : comment optimiser la sécurité des patients ?**

Sans remettre en question les décisions thérapeutiques , que puis je proposer pour renforcer la sécurité de la prescription qui ne renferme aucune contre indication absolue mais ne garantit pas non plus un degré de fiabilité satisfaisant ?

#### **Première proposition : renforcer la rigueur du suivi.**

Je ne fais ainsi que suivre les recommandations de RCP .

**Mesure de la tension artérielle** suivant un protocole précis de préférence par le patient lui-même dûment éduqué . Cette surveillance doit être pluriquotidienne au début . elle doit être accompagnée par le suivi **du rythme cardiaque** en vue de détecter une bradycardie ou une tachycardie délétères.

**Mesure de la glycémie au doigt.** Il semble que cette précaution soit prise en compte puisque le système One Touch figure dans la prescription.

**Vigilance si apparition de saignements** anormalement longs lors de coupures domestiques par exemple ou d'ecchymoses apparaissant facilement . je rappelle qu'il n'existe pas de façon courante de marqueurs de l'agrégation plaquettaire.

**Vigilance si apparition de douleurs** ou de crampes **musculaires** inexplicables.\*

**Vigilance** si apparitions **d'ulcérations** douloureuses des muqueuses.

**La fonction rénale** : en particulier pour le suivi de la metformine, médicament à élimination rénale inchangée avec risque d'acidose lactique potentiellement mortelle si accumulation ; mais aussi dans un moindre mesure, bisoprolol, ramipril, (prescrits à dose maximum), et clopidogrel.

**La fonction hépatique** : l'amlodipine, la simvastatine, surtout , puis l'ésoméprazole , le nicorandil et la paroxétine qui ont un important métabolisme hépatique.

La mesure de **IHb1AC** et un **BAL** tous les trois mois au moins.

Pour mémoire, préciser le dosage de la simvastatine dans l'Inégy. (cf supra)

#### **Deuxième proposition : peut-on alléger l'ordonnance ?**

L'avantage consisterait en la diminution du nombre de médicaments et des risques associés à la polythérapie.

**Suppression du nicorandil ?** ce médicament est moins utilisé maintenant en 2016 qu'en 2007 parce que le recul d'utilisation a mis en lumière un rôle mineur dans le traitement



de l'angor (cf Prescrire juillet 2010 p. 514 ) ; Sa balance bénéfice s/risques semble défavorable. De plus n'y a-t-il pas redondance avec la prescription d'amlodipine ? le malade n'est il pas suffisamment protégé par l'association synergique validée d'un bêtabloquant (le bisoprolol) et l'amlodipine (inhibiteur calcique)?

Cependant il faut souligner une difficulté : supprimer un médicament auquel le malade est habitué ; celle-ci devrait être très progressive et peut être sous patch de trinitrine ? En dernière analyse c'est au clinicien de choisir le moment venu la moins mauvaise solution.

**Remplacement de l'esoméprazole ?** j'ai montré que l'association avec le clopidogrel était déconseillée (RCP). Peut-on le remplacer par le lansoprazole apparemment moins susceptible d'interférer de façon significative cliniquement avec le clopidogrel ? mais n'ya a-t-il pas un effet de classe et l'incertitude ne peut être totalement exclue pour un paramètre majeur. Je peux proposer d'utiliser un anti H2 sauf la cimétidine. La ranitidine a 150 ou 300mg en présentation non effervescente pourrait constituer une alternative. J'élimine les anti acides car ils sont moins efficaces et compte tenu de leurs effets sur l'absorption des médicaments joints et du nombre élevée de prises de la prescription leur usage serait un véritable casse tête. La réponse dépend de l'objectif clinique recherché.

**Suppression de l'Omacor ?** ce produit ne semble pas jouer un rôle majeur dans le traitement de l'hyperlipidémie (surtout les triglycérides) ; il n'est plus remboursé actuellement même dans le cadre de maladie métabolique. Il ne présente sans doute pas de risque majeur mais il peut être avantageusement remplacé par une **diététique appropriée**. Des mesures pour une alimentation saine et une hygiène de vie adaptée ne pourrait qu'avoir des répercussions favorables sur l'ensemble des **facteurs de risques cardiovasculaires** associés (risques coronariens, risque métaboliques et obésité ).

### **En conclusion :les conditions d'exercice sont elles réunies ?**

Il me paraît que pour augmenter la sécurité des prescriptions en particulier des maladies chroniques il faut une collaboration de tous les acteurs : prescripteur, dispensateurs et patients.par exemple répartir les tâches du Suivi, intégrer les résultats de l'analyse des interactions dans le dossier patient, Les accidents peuvent survenir à tout moment si cette chaîne est interrompue ou si l'un des maillons est déficient. Le manque de passerelle entre les médecins et les pharmaciens rend la communication difficile .L'éducation thérapeutique est une voie positive .. A mon avis le pharmacien jouerait pleinement son rôle à certaines conditions : « circuit du médicament »(Concours Médical décembre 2015 p :765) et protocoles validés, formation professionnelles adaptée et exercice officinal restructuré.