
PAS a PAS ELABORATION DES MODALITES DE PRISE DES MEDICAMENTS de la PRESCRIPTION

Analyse de la posologie des médicaments de la prescription et modalités de prise

A : Généralités

L'objectif de cette étude est d'optimiser le résultat thérapeutique de la prescription par la rédaction d'un plan de prise réfléchi et détaillé.

Que veut dire optimiser: la première réflexion qui vient à l'esprit est la diminution de l'intensité des effets indésirables avec une augmentation ou au moins un maintien maximal de l'effet thérapeutique.

La question est : comment arriver à ce résultat ? Quel est l'objectif thérapeutique prioritaire du traitement de l'hypertension

L'enjeu d'un traitement de l'HTA est d'abord d'arriver à la contrôler puis dans un deuxième temps d'obtenir une stabilité de l'effet thérapeutique dans le temps ; en effet les variations de tension artérielle sont préjudiciables aux organes irrigués (par ex : la rétine, les reins) et aux vaisseaux et au fonctionnement du cerveau.

Une fois que le schéma thérapeutique (incluant choix des médicaments et de leur dose) est calculé pour obtenir cet effet, toutes choses égales par ailleurs (i.e. : sans aggravation clinique) la stabilité de l'effet dépend de la stabilité de la concentration plasmatique du médicament dans l'intervalle thérapeutique¹ ; L'objectif pratique consiste alors à obtenir et surtout dans ce cas maintenir cette stabilité. Comment y parvenir au mieux : en proposant un schéma posologique optimum qui intègre les enseignements de la pharmacocinétique et de la pharmacie galénique.

1) Quels sont les apports de la pharmacocinétique dans la phase de stabilisation ?

Mettre au point un schéma posologique cohérent avec ses données :

Quels sont les principaux paramètres concernés ?

La fréquence et l'intervalle des prises

Les modalités de l'absorption

L'incidence de certains paramètres extérieurs et leurs conséquences : par ex : déshydratation, modifications de l'élimination, doublage ou omission de prise

¹ Intervalle compris entre le seuil thérapeutique et le seuil toxique de la concentration plasmatique d'un médicament ; plus il est petit, plus les réglages sont importants et délicats.

2) Quels sont les paramètres galéniques à prendre en compte dès l'initiation du traitement ?

Les formes galéniques tels que les LP ou certains enrobages ont des conséquences directes sur l'absorption le CMax et le TCMax(vitesse et intensité immédiate de l'effet).

Elles ont aussi un impact sur la **practabilité** pour le patient :par exemple tous les malades ne peuvent pas avaler des gélules pouvant mesurer jusqu'à 2 cms de long ! et certaines présentations trop semblables par leur aspect ou leur couleur peuvent induire des erreurs d'observance graves en tous les cas .

3) Quels sont les caractéristiques pharmacologiques ou toxicologiques à prendre en compte ?

Dans la réalité, les médicaments s'exercent leur effet que lorsqu'ils sont fixés sur leurs récepteurs spécifiques. Cette question est très complexe et souvent non directement mesurable ;la clinique rend alors compte des effets. C'est pourquoi il n'est pas possible de prendre directement certains paramètres pharmacocinétiques :par exemple, le temps de demi vie d'élimination ne règle pas toujours l'intervalle de prise voir il faut tenir compte du temps de demi vie biologique. Ces données sont calculées lors de l'expérimentation clinique et sont fournies à l'état brut dans les RCP ;quand elles existent ce sont celles là qu'il faut prendre en considération.

4) Quelle est la stratégie thérapeutique que le pharmacien choisit ?

Il est utile de centrer les réglages et les explications sur les **médicaments clefs** de la prescription, dans un but éducatif et synthétique. Qu'est ce qu'un médicament –clef ?

Cette notion peut revêtir différentes acceptions : les médicaments à **marge thérapeutique étroite** semblent être le premier paramètre à prendre en compte : non seulement parce qu'ils sont souvent d'une importance majeure dans la thérapeutique (ex : les AVK) mais aussi parce qu'ils peuvent être responsables dans certains cas d'effets indésirables graves

Mais il faut aussi considérer comme majeurs les médicaments **porteurs de l'objectif thérapeutique prioritaire**, .quelques fois il s'agit d'un **groupe synergique** de médicaments indissociables et en ce cas c'est le duo, le trio voire le quatuor qui requiert toutes mes attentions. .

Quelque fois ce peut être les médicaments qui présentent des difficultés d'utilisation : les inhalateurs dans le traitement de l'asthme.

Autrement dit il faut élaborer **une stratégie de conseils pharmaceutiques en modalités de prise** qui conforte et exprime au mieux la logique du schéma thérapeutique ; en pratique il

faut t **hiérarchiser** les médicaments de la prescription et faire porter sur le maximum d'efforts sur ceux-là

Autant dire que l'élaboration correcte et efficace **d'un plan de prise final** est loin d'être automatique ; il requiert beaucoup de soins et repose sur une investigation multifactorielle : les connaissances applicables proviennent de divers champs scientifiques pharmaceutiques et doivent être synthétisés en vue de l'obtention du résultat visé : la stabilisation de la concentration plasmatique pour préserver la régularité de l'effet thérapeutique obtenu dans la phase d'entretien.

Ce travail du pharmacien apporte un net plus dans le résultat thérapeutique , par la haute technicité de son intervention, parce que celle-ci comble un vide récurrent dans les prescriptions , et parce qu'il sensibilise le malade à la grande importance qu'il doit attacher à la prise de ses médicaments.

Application avec un exemple

Je prendrai comme exemple la même prescription que dans les trois parties précédentes :

Lévothyrox 75µg	1 le matin à jeun	Lercanidipine 10mg	1 le matin
Co-Tareg 160/12,5	1 le matin à jeun	Loxen 20mg	1 le matin si tension > 18 ; 1 le soir (idem)
Nébivolol 5mg	1 le matin	Pravastatine	1 le soir
Eviter l'alcool			

Les modalités de prise données par la prescription sont réduites à un strict minimum :

	Matin	Soir
Lévothyrox 75µg	1cpé à jeun	
Co tareg 160/12,5	1cpé A jeun	
Nébivolol 5mg	1cpé	
Lercanidipine 10mg	1 cpé	
Loxen 20mg	1 cpé si tension > 18	1 cpé si tension >18
Pravastatine 20mg		1 cpé

Je ne sais pas si le prescripteur a donné des explications orales supplémentaires.

Exploitation des données de pharmacocinétique utiles

Recherche de l'intervalle de prise optimum en phase d'entretien à l'état d'équilibre :

Une fois la dose fixée par le prescripteur le concept clef est l'intervalle de prise et la fréquence de prise ; elle est optimum quand la quantité de médicament ingéré correspond à la quantité excrétée dans le même laps de temps² ; ainsi la concentrations plasmatiques est-elle stable et évolue entre le seuil thérapeutique et le seuil toxique ; pratiquement l'effet thérapeutique est obtenu au prix d'un minimum d'effets indésirables.

Comment déterminer cet intervalle ? il est habituel de prendre comme base le temps de demi vie d'élimination une fois l'état d'équilibre atteint. Mais cela n'est pas toujours confirmé dans la pratique ; interviennent

- Le temps de demi vie biologique qui correspond au temps pendant lequel une molécule reste active (concept clinique: durée d'action ; concept pharmacocinétique fait intervenir le partage entre la partie fixée et la partie libre et leur différentes cinétiques)) ;

- La forme (cf plus bas) en ralentissant l'absorption et tout en ne modifiant pas le temps de demi vie , introduit un biais ...

-Parfois il est possible donner une dose un peu plus forte d'un médicament non toxique pour maintenir un effet plus long et diminuer le nombre de prises...;

ce qui fait que dans la réalité en règle général le prescripteur suit les indications du fabricant qui a réalisé les études préalables ;

Qu'en est-il dans ce cas :

Médicaments à l'équilibre chez un malade « normal »,	Temps de demi vie d'élimination ; espace de prise	Steady state Tps $\frac{1}{2}$ viex5 à 6	Temps de demi vie d'effet biologique et intervalle recommandé	Nombre de prises / jour
Lévothyrox	6 à 7 jours	30 à 35 jours	24h	Prise unique
Valsartan	6h	30 à 36h	24h	Prise unique
Hydrochlorothiazide	6 à 15 h	2 jours	24h	Prise unique

² Cela permet d'éviter l'accumulation (risque l'apparition d'effets toxiques)

Médicaments à l'équilibre chez un malade « normal »,	Temps de demi vie d'élimination ;espace de prise	Steady state Tps ½ viex5 à 6	Temps de demi vie d'effet biologie et intervalle recommandé	Nombre de prises / jour
Nébivolol	24h (moyenne car métabolisation complexe ³)	?	24h	Prise unique
Lercanidipine	8 à 10h	2 à 3 jours	24h	Prise unique
Nicardipine Forme non LP	1 à 2 h	1 jour	3 à 4 h	3 à 4 prises
Pravastatine	1,5 à 2h	?	24h	Prise unique

L'optimisation de la fréquence de prise est donc une prise par jour avec un intervalle constant et régulier de 24h.

Recherche du moment de la journée favorable :

Le choix du moment optimal dépend de plusieurs variables :

1) L'activité dépend elle du moment de la prise ?

Par exemple : la lévothyroxine est mieux absorbée le matin

Les médicaments de la tension sont plus efficaces le matin au moment du pic tensionnel

La pravastatine est plus efficace le soir car la synthèse du cholestérol est nocturne

2) L'activité est-elle dépendante de la concentration plasmatique (C Max) ou de l'absence de fluctuations des concentrations plasmatiques ?

Discussion : le prescripteur a prescrit le **Co Tareg à jeun, ce qui est rare** ; voulait-il un **effet de pic** pour obtenir un effet max sur la tension ; je sais que le valsartan à 160mg est le médicament anti hypertenseur majeur de la prescription ? on voit que le pic tensionnel du matin peut dépasser 18.

Mais est-ce une mesure efficace lorsque la concentration plasmatique à l'équilibre est atteinte ? L'écèlement du pic ne va pas faire descendre la conc. au-dessous du seuil

³ Cf la partie analyse critique approfondie partie 3

thérapeutique. La discussion de théorie pharmacocinétique ne me donnera pas la solution ;*seul l'effet clinique constaté est valide* ;et si le prescripteur met tous les moyens pour obtenir une maîtrise de cette hypertension matinale rebelle, pourquoi pas ? (*cf plus loin : influence de l'alimentation sur l'absorption*).

je constate que l'effet thérapeutique plein est obtenu par le « tir groupé » des 4 anti hypertenseurs.⁴

En tous les cas, il me paraît nécessaire que la malade prenne tous ces anti hypertenseurs en même temps ; l'effet dépend de la concentration plasmatique de chacun de ces médicaments et de leur effet synergique et sauf avis contraire ou signe d'hypotension

5) Y a-t-il des problèmes de tolérance digestive pour ces médicaments ?

Par exemple je sais que les inhibiteurs calciques en ralentissant le transit digestif peuvent être à l'origine de troubles digestifs à type de lourdeurs stomacales, vagues nausées et de retards de vidange gastrique favorisant le reflux gastro oesophagien. IL semble donc logique de les prendre au début du repas (cf paragraphe suivant)

L'alimentation modifie-t-elle l'absorption des médicaments ?

En ce cas il faut prendre des précautions. Quels sont les médicaments concernés ? les médicaments lipophiles qui peuvent être solubilisés par les graisses alimentaires (beurre, huile, lait entier...)et voir leur absorption sensiblement augmentée. C'est le cas de certains inhibiteurs calciques dont la **lercanidipine**

D'autres peuvent avoir une absorption retardée en vitesse et en intensité et disparaître l'effet de pic (cas du **valsartan**)sans modification de la cp plasm.à 8 heures .

Les aliments peuvent-ils avoir un effet propre, inhibiteur ou inducteur enzymatique ;dans mon cas le pamplemousse est un inhibiteur enzymatique et peut augmenter la con.de Lercanidipine

Certains aliments peuvent avoir un effet pro tensionnel :ex :certains fromagers riches en tyramine. ; l'alcool ; unexcès de caféine ou de théine)

⁴ Principe de la quadrithérapie développée dans l'analyse numéro2 :analyse pharmacodynamique approfondie

Tableau récapitulatif de l'influence des repas sur les médicaments de la prescription :

	Influence alimentation sur absorption	
Valsartan	↓ PIC de 40% et Cp de 50% Mais après 8 heures les conc. plasmatiques sont les mêmes que si pris à jeun	Prise aux repas sauf exception
HCHTZDE	Légère diminution de F ⁵ ss effet clinique	Prise au repas
Néбиволол	Alimentation sans effet	Prise au repas
Lercanidipine	L'absorption peut être multipliée par un facteur 4 avec un repas riche en graisse	Prise avant les repas
Lévothyrox	Diminution absorption par le repas	Prise à jeun ½ h avant le repas
Pravastatine	Aliments diminuent l'absorption sans conséquence clinique	Prise avant ou pendant ou après le repas

Ce qu'il faut retenir : compte tenu de l'effet non négligeable des aliments sur l'absorption et pour obtenir cette stabilité de l'effet, **il est important de choisir un moment bien précis par rapport au repas et de s'y tenir** : ne pas changer constamment de rythme, est la clef d'une bonne observance ; il faut créer un petit **rituel** qui est aussi un facteur psychologique placebo important. Et une aide à l'observance.

Le cas particulier de la nicardipine :

C'est un plus dans l'effet antihypertenseur occasionnel ; cet inhibiteur calcique d'action rapide et de courte durée d'action est donné en traitement des poussées hypertensives ; parfois sous forme injectable en milieu hospitalier.

Le risque serait celui d'une hypotension réflexe ; il faut donc que la malade prenne quelques précautions éventuelles, comme celle de prendre ce médicament en position assise ou allongée pendant un à deux heures, le cas échéant.

Exploitation des données de pharmacie galénique

⁵ F = biodisponibilité

Grille des caractéristiques galéniques des comprimés

	Forme	Nature	Taille	couleur	Problèmes de déglutition	Problèmes de confusion
Lévothyrox 75 µg	Ronds	Comprimé Sec.	Tout petit	Blanc	Non	Non
Co Tareg	Ovales	Cpé pelliculé non sec.	1cm,5	Jaune orange	Peut être	Non
Témérit	Ronds	Comp. quadri sec.	0,8 cm	Blanc	Non	Non
Lercanidipine		Cpés pelliculés séc.	Petit	Jaunes	Non	
Pravastatine Elisor	Oblongs bi convexes	Comprimés		Jaunes/blancs	Non	Non

Il ne semble pas qu'il y ait des problèmes majeurs de confusion ou de difficultés de déglutition ;sauf le Co Tareg.

NB/ toutes les informations nécessaires ne sont pas toujours disponibles si les formes orales sont enfermées dans des compartiments de blisters. !! Faut-il inclure une partie transparente sur le conditionnement ?

Toutes ces présentations doivent être avalées avec la quantité nécessaire d'eau pour la dissolution.

Quelle est la hiérarchie d'importance des médicaments de la prescription ?

3 médicaments à suivre de près.

Un médicament de substitution : la **lévothyroxine** ;elle est indispensable et sa posologie est précise :elle est déterminée par le taux sanguin de TSH objectivé et par un suivi d'échographie. L'effet plein est meilleur si la prise fait à **jeun** , c'est-à-dire une demi heure à un quart d'heure *minimum* avant le petit déjeuner.

Un médicament porteur de l'effet hypotenseur maximal :le **Co Tareg** ; cf la discussion supra sur l'heure recommandée par le prescripteur pour sa prise :à jeun ;cela signifie environ ¼ d'heure avant le petit déjeuner

La lercanidipine : Un médicament dont la cinétique est influencée par la présence de graisses dans l'alimentation ou de substances douées d'effet inhibiteur enzymatique sur des voies analogues du CYP 450 , mais qui peut influencer sur le tractus digestif en le ralentissant.

La modalité de prise doit tenir compte de tous ces éléments ; je choisirais la prise *avant le repas* (petit déjeuner) ; ce repas devrait avoir une *composition fixe* surtout en ce qui concerne le *beurre* ou analogue (laitage, fromage ...).

Un médicament dont l'effet est maximal s'il est pris le soir, repas indifférent .je choisirai au début du dîner.

Le Témérit est assez simple : au début du repas;

La nicardipine suppose une prise de tension préalable (en respectant un protocole que l'on doit montrer à la malade), la prise est ponctuelle. Plus l'estomac est vide plus l'effet est rapide. Mais ce que l'ordonnance ne dit pas c'est à quel moment il faut prendre cette tension : au réveil ? en cas d'inefficacité ressentie du Valsartan ? (pic à 2h) ; il me paraît clair que les modalités de prise dépendent de cette tactique thérapeutique sur laquelle je dois m'informer avant de recommander une modalité de prise.

En résumé, tous les médicaments de cette prescription ont une importance comparable et les médicaments de l'hypertension forment un tout cohérent et indissociable.

Il y a un certain nombre de *contraintes dans ces modalités de prise*, qu'il faut *expliquer* à la malade pour obtenir son accord et une observance régulière, garante de l'optimisation de la stratégie thérapeutique : obtenir un effet anti hypertenseur stable dans le temps pour éviter les fluctuations...

Plan de prise synthétique :

Heure de prise / repas	½ heure Avant le petit déjeuner	¼ heure avant le petit déjeuner	Au début du petit déjeuner	Au début du dîner	Présence d'eau	Composition repas
Lévothyrox 75 µg	Prise unique				50 à 100ml	
Co Tareg 160/12,5		Prise unique			50 à 100ml	
Lercanidipine 10mg		Une prise unique			50 à 100ml	Quantité de graisse identique
Témérit 5mg			Une prise unique		50 à 100ml	

Pravastatine 20mg				Une prise unique	50 à 100 ml	Peu de aliments riches en CHO
----------------------	--	--	--	---------------------	----------------	--

Le cas de la nicardipine doit être d'abord expliqué par le médecin.

En cas d'un oubli :

Si la durée de l'absence de mémoire ne dépasse pas disons midi , prendre les médicaments. De toutes les façons à l'état d'équilibre la répercussion sur la concentration plasmatique et sur les récepteurs de ces médicaments n'est pas trop importante.

En cas d'omission durant 48 h et plus, il peut y avoir des conséquences ;il faut consulter le médecin ou le pharmacien si celui-ci est informé du protocole à appliquer pour cette malade

En cas d'un doublage :

Les conséquences sont variables suivant les médicaments :pour la lévothyroxine, compte tenu de la très longue demi vie, continuer normalement ;

Pour la pravastatine, pas de conséquence majeure

Pour les médicaments de l'hypertension, le risque c'est l'hypotension, orthostatique ou non ; la malade devrait donc être prudente et en cas de sensations vertigineuses, céphalées, prendre sa tension et en cas d'anomalie, s'adresser au médecin ou au pharmacien dans les conditions déjà précisées.

En cas de doublage répété, consulter.

Conclusion :

Conséquences pratiques sur mon attitude professionnelle

La maîtrise de son hypertension et la stabilité de cet effet sont un enjeu majeur

Cette indication me renforce absolument dans ma détermination à proposer à la malade un projet de prise documenté et précis ;il va falloir donner toutes les explications nécessaires car il est important que la malade ait une connaissance suffisante des raisons des contraintes

de ce plan de prise pour pouvoir l'appliquer chez elle en-dehors de la présence d'un professionnel de santé.

Il faut ajouter qu'un plan de prise même très bien fait est une construction abstraite ; dans la réalité pratique celui-ci devra être adapté aux différents aléas de la réalité de chaque malade ; c'est seulement après cette mise au point que le résultat thérapeutique final sera garanti. Mais il est important de disposer d'un appareil conceptuel correct qui seul peut permettre la rédaction d'un plan de prise efficace et de pouvoir l'adapter aux circonstances en perdant un minimum d'efficacité.

Mon attitude sera différente selon que je travaille en tant que pharmacien au sein d'un projet collectif d'éducation thérapeutique ; en ce cas je collabore dans les limites et suivant la place qui est la mienne.

Si cela n'est pas le cas, mes attitudes sont plus libres mais certainement moins efficaces.

Une stratégie thérapeutique qui n'est pas coordonnée à un projet global sera moins bien comprise, ses enjeux plus obscures et ses modalités paraîtront tatillonnes au malade ; je dois donc en ce cas simplifier et donner des sortes de consignes dont l'observance reste aléatoire. Ma seule chance d'obtenir un résultat thérapeutique tangible est la répétition de ces conseils à chaque dispensation, après avoir engagé un dialogue fondé sur des questions ouvertes à la malade.

Objectif : Formation en vue de définir la place du pharmacien dans l'optimisation du résultat thérapeutique des prescriptions :

Cette étude est la dernière de la série de quatre : Analyse professionnelle descriptive, Analyse approfondie pharmacodynamique fonctionnelle, Analyse approfondie critique pharmacocinétique et Analyse posologique et modalités de prise. J'insiste sur la nécessité méthodologique de respecter ces étapes et de ne pas se précipiter sur l'analyse posologique en négligeant les étapes préalables. Une fois que l'esprit a appris à maîtriser cette application logique et successive des différents points de vue pharmaceutiques, **l'apprentissage d'attitudes professionnelles justes**, efficaces et adaptées au cas **peut commencer** et servir de base à un dialogue constructif à la fois avec le prescripteur et le malade.