

Exemple 5 : analyse et commentaire et acte professionnel¹

Résumé du cas² : Ordonnance présentant des risques médicamenteux potentiels en particulier liés aux interactions médicamenteuses et au contexte comportant des facteurs de risque. C'est l'introduction d'un AINS pour 15 jours qui pose problème. Le pharmacien va devoir rédiger une note de pharmacovigilance pour le prescripteur et donner des conseils de suivi au malade.

La prescription :

Amiodarone 1 0 0
Furosémide 40 1 0 0
Préviscan ?
Diffu K 1 0 0
Efferalgan 1g 1 1 1
Voltarène 75 LP 1 0 0 pendant 15 jours

Ordonnance pour un mois - Datée du 27 /09/ 2015

Médecin généraliste

Malade : Femme âgée sans dossier pharmaceutique, ni historique médicamenteux

C'est une ordonnance à un instant T : introduction d'un médicament à risque.

Première partie : caractérisation des moyens et des objectifs thérapeutiques.

1) Premier domaine : cardiovasculaire : amiodarone (anti arythmique) + furosémide (diurétique de l'anse) + fluindione (AVK)

L'amiodarone : 200mg 7/7jours

L'amiodarone est un anti arythmique de la classe III de Vaughan - Williams. « Il ralentit la conduction sino auriculaire, auriculaire et nodale, avec un effet bradycardisant modéré sans effet inotrope négatif notable » (Dorosz). Elle est utilisée en traitement des tachycardies supra ventriculaires et en prévention des récives des fibrillations ventriculaires, des tachycardies ventriculaires potentiellement létales, en particulier en post IDM.

Le furosémide : 40mg 7/7jours

Le furosémide est un diurétique de l'anse, salidiuretique, hypokaliémiant. Il inhibe la réabsorption du Na, du KCl et du Cl de façon importante surtout au niveau de la branche ascendante de Henle. Il a une action puissante et brève et reste efficace même en

¹ Méthodologie adapco

² Pour les besoins du raisonnement j'ai ajouté l'introduction du diclofénac à une vraie ordonnance

³ Les AINS et les AINS représentent les médicaments les plus prescrits en France et les plus responsables des hospitalisations

situation d'insuffisance rénale chronique. il est utilisé comme anti œdémateux dans les cas de rétention hydrosodée d'origine, cardiaque, rénale ou hépatique.

Le Diffu k, 8 mmol 7/7jours

Clk dosé à 8 mmol par gélule est utilisé comme correcteur en cas d'hypokaliémie induite par les salidiurétiques.

La fluindione 20mg posologie non précisée,

Remarque déontologique : (ce qui contrevient aux règles de prescription des produits du tableau A et justifie sauf correction apportée par le prescripteur de ne pas dispenser le médicament. Le cas échéant, une posologie du style : posologie à ajuster en fonction de l'INR qui doit se situer entre 2 et 3 par exemple pourrait être acceptable).

AVK anticoagulant qui agit en inhibant la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants II, VII, IX, X et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, les protéines C et S. son action est différée, lente et puissante et persiste quelques heures à l'arrêt.

Ses indications sont la maladie thrombo embolique veineuse en curatif et préventif; et toutes les cardiopathies emboligènes (prothèses valvulaires, valvulopathies, fibrillation auriculaire. Et aussi le post IDM compliqué d'insuffisance cardiaque et/ou de troubles du rythme,... (Dorosz).

Synthèse des indications orientant vers la pathologie probable :

. Traitement préventif et symptomatique de récurrence des troubles du rythme ventriculaire
. Il s'agirait d'une situation post IDM ayant laissé des séquelles de troubles du rythme et d'insuffisance cardiaque et/ou coronaire sans hypertension, avec œdèmes et insuffisance cardiaque. Pas de traitement de l'hypertension.

2) Deuxième domaine : la rhumatologie et le traitement de la douleur ; diclofénac 75mg LP (voltarène LP 75) et paracétamol 3 g/j en trois prises (Efferalgan 1G)

Le diclofénac 75mg 7/7 15 jours :

C'est un AINS (Famille des arylcarboxyliques) dont les effets anti inflammatoires, antipyrétiques , antalgiques et antiagrégants dérivent de l'inhibition compétitive des cyclo oxygénases 1 et 2.

C'est un traitement symptomatique des affections rhumatismales inflammatoires et arthrosiques graves et douloureuses. Rarement utilisé au long cours compte tenu de ses effets indésirables sérieux, il est plus souvent prescrit lors des poussées aiguës des affections chroniques pendant un temps limité, 8 à 15 jours. (sauf rhumatismes inflammatoires)

Le paracétamol 3g/J 7/7 jrs

Est un anti pyrétique et un antalgique de palier 1 (classification de l'OMS) de prescription courante dans le traitement des douleurs chroniques. Il est en généralement bien toléré quoique non dépourvue de toxicité hépatique en cas de surdosage. Sa posologie maximale est de 4g/J. les prises doivent être espacées et réparties sur le nyctémère.

Synthèse des indications orientant vers la pathologie probable : Il s'agit du traitement anti-inflammatoire d'une poussée aiguë de douleurs arthrosiques lorsque le paracétamol ne suffit plus. .

Deuxième partie : caractérisation des facteurs de risques liés au contexte et des risques médicamenteux liés au traitement.

Caractérisation des facteurs de risques liés au patient : contexte.

Ces risques tiennent à l'âge et à son cortège de fragilités. En particulier l'insuffisance rénale présente à des degrés divers, une sensibilité accrue aux médicaments nécessitant souvent des précautions d'emploi ...

Risques liés au contexte cardiovasculaire lourd : insuffisance cardiaque, et/ou coronaire, possible foie cardiaque. Ces risques doivent être systématiquement **anticipés**.

Caractérisation des risques liés aux médicaments.

Médicaments à marge thérapeutique étroite :³ fluindione +++ ; première cause d'hospitalisation

Médicaments concernant des fonctions vitales : amiodarone ++ (dans le moyen_ et le long terme) ;

Médicament deuxième cause d'hospitalisation d'origine iatrogène diclofénac ++.

La fluindione :

Le risque hémorragique est majeur ainsi que le risque d'inefficacité; cela explique que la posologie doit être rigoureusement et périodiquement adaptée, afin que l'INR du patient se situe dans la zone cible déterminée par le prescripteur.» Chez le sujet âgé et très âgé le risque hémorragique est élevé. Aussi l'instauration d'un AVK, de même que la poursuite de ce traitement ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport B/R. RCP).

Du point de vue de la pharmacocinétique il faut noter une forte FPP de 97%, un temps de demi vie long (31h moyenne) et une métabolisation hépatique (mécanisme inductible et inhibable), une élimination urinaire sous forme inchangée et de métabolite. Son usage est déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30ml/mn).

³ Les AVK et les AINS représentent les classes médicamenteuses responsables en priorité des hospitalisations pour effets iatrogènes.

Le diclofénac : « les sujets âgés présentent un risque accru aux effets indésirables en particulier hémorragiques gastro intestinales et de perforations. RCP : mais il faut ici rappeler les effets indésirables cardiovasculaires des AINS .⁴ Risques sérieux d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale; d'œdèmes et d'hypertension artérielle ; risque thrombotique et IDM ; ceux-ci sont susceptibles de se produire dans un contexte à risques : interactions médicamenteuses et interférences d'un terrain à risques. Le profil pharmacocinétique comporte une forte FPP (99%), une métabolisation hépatique et une élimination rénale. (usage déconseillé en cas d'I R sévère).

Amiodarone est une molécule à accumulation; sa biodisponibilité et son temps de demi vie très variables avec une fourchette large ; la posologie est à adapter à chaque patient. Ses risques sont multi organe : thyroïde, poumons, hépatique, neuromusculaire, oculaires, de photosensibilisation; le suivi de la fonction cardiaque est primordial :ECG : bloc AV ; ralentissement cardiaque; allongement du QT.

Caractérisation des risques liés aux interactions médicamenteuses présentes :

J'étudie de façon préférentielle l'impact des différentes associations et interactions présentes en distinguant deux temps : Temps 0 avant l'introduction de l'AINS et Pres.

1) Interactions et interférences déjà présentes et équilibrées par un suivi approprié :

I.A . précaution d'emploi :

Fluindione (AVK) + amiodarone : I.A. pharmacocinétique : augmentation du risque hémorragique liée à l'inhibition enzymatique du métabolisme de la fluindione par l'amiodarone qui est un inhibiteur enzymatique (voie du CYP 2 D6 et 2 C9 et 2C19; risque de surdosage)

Furosémide (diurétique anse) : pharmacologique : augmentation du **risque de troubles du rythme** lié aux perturbations de la kaliémie: hypokaliémie « normalement » compensée par l'introduction du Natik.

Suivi: renforcement du suivi INR : et de l'ionogramme. Examen clinique cardiaque régulier. Dans un contexte à risques (cf risques liés au contexte).

2) Interactions nouvelles : perturbatrices des équilibres antérieurs

1) Augmentation du risque hémorragique, **diminution de sa prévisibilité** et donc de sa capacité à être géré.

En cause : deux interactions :

⁴ Je renvoie à l'article de G.Deray in La Presse Médicale du 10 avril 2004 : effets rénaux et cardiovasculaires des AINS et des Coxibs ; ainsi qu'au récent article paru dans le Prescrire d'octobre 2015 « AINS et troubles cardiovasculaires graves : surtout les coxibs et le diclofénac »

I.A. : déconseillée : Fluindione (AVK) + diclofénac (AINS) I.A.:

pharmacodynamique : aggravation des hémorragies digestives causées par les AINS. : le risque irritatif et ulcéreux est cumulé avec le risque hémorragique.

I.A. : précaution d'emploi : fluindione (AVK) + diclofénac (AINS) : I.A.

pharmacocinétique : Risque de déplacement réciproque des sites de fixation protéique entre deux molécules ayant un coefficient de fixation supérieur à 95% et augmentation de la partie libre active; résultats imprévisibles.

2) Risque d'insuffisance rénale aiguë chez personnes à risques : personnes âgées à fonction rénale diminuée et dans certaines circonstances de déshydratation.

Diclofénac + furosémide : I.A.pharmacologique; diminution de la filtration glomérulaire par inhibition de l'effet vasodilatateur des prostaglandines rénales par l'AINS et diminution de la volémie par le diurétique de l'anse. Il faut prendre en compte le risque de perturbation de la kaliémie par l'AINS (hyperkaliémie).

Synthèse : l'introduction du diclofénac peut perturber la situation clinique de façon pas toujours prévisible, ni gérable, deux systèmes majeurs; la coagulation sanguine et l'équilibre de la fonction rénale. Ces perturbations peuvent apparaître car le contexte est à risques. Elles s'ajoutent et compliquent une situation cardiaque (des troubles du rythme et d'insuffisance coronaire et/ ou cardiaque)

Troisième partie : Acte professionnel : la pharmacovigilance du pharmacien officinal à l'intention du prescripteur et du malade.

L'analyse des risques liés à l'introduction d'un médicament efficace mais difficile à manier dans un contexte à risques déclenche une attitude de pharmacovigilance. Elle place cette prescription dans les cas où le rapport B/R doit être pesé et la prescription maintenue à condition de prendre toutes les mesures adéquates. À mon sens, le pharmacien doit prendre contact avec le prescripteur pour lui expliquer les conséquences prévisibles de l'introduction de l'AINS dans ce contexte. Avant cela, je propose de rédiger une note de pharmacovigilance de préparation à l'intervention à titre d'exercice.

Rédaction d'une note de pharmacovigilance pour le praticien :

Cette note concerne la prescription du ... pour M.qui comporte **l'introduction du diclofénac** à la posologie de 75mg /J pendant 15 jours, dans un traitement comprenant déjà de la fluindione (posologie ?), de l'amiodarone (1/J), du furosémide 40mg (1/J), du diffuk K(1/J), et paracétamol (3g/J). Il s'agit probablement d'un traitement post IDM de prévention de récurrence chez une personne âgée atteinte d'arthrose.

Le risque principal consiste dans l'augmentation du risque hémorragique, diminution de sa prévisibilité et donc de sa capacité à être géré. En cause ; deux interactions (ANSM)

Interactions de l'ANSM :

.I.A.: déconseillée : Fluindione (AVK) + diclofénac I.A.:pharmacodynamique : aggravation des hémorragies digestives causées par les AINS. : le risque irritatif et ulcéreux est cumulé avec le risque hémorragique .

I.A. à prendre en compte : I.A. à prendre en compte : Diclofénac + fluindione :
I.A. : pharmacocinétique; risque de déplacement des sites de fixation protéique entre deux molécules fortement liées par compétition; résultats biologiques et cliniques incertains, on ne peut pas exclure un déplacement de l'AVK de ses sites de fixation protéique.

Cette situation peut engager le pronostic vital dans certains contextes à risques, ce qui le cas ici me semble t-il.

L'autre risque est celui d'une **insuffisance rénale aiguë**, conséquence d'une I.A. entre le furosémide et le diclofénac (diminution de la volémie +réduction du flux sanguin rénal par suite à l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales) chez une personne à risques et dans certaines circonstances de déshydratation..., ainsi qu'une modification de la kaliémie.

Dans ce type de prescription les recommandations de la HAS consistent à **bien peser le rapport bénéfice/risque** des interactions et dans les I cela était le cas de vous apporter **mon aide** dans les initiatives qui seraient dans mon domaine de compétences pour renforcer le suivi de vigilance du patient ainsi que la prise en charge de son **observance**.

Par exemple : Pour diminuer ce risque, je propose l'introduction d'un inhibiteur de la pompe à protons type lansoprazole qui pourrait limiter les risques irritatifs.

Pour prévenir les risques d'insuffisance rénale aiguë, je pourrais recommander⁵ au patient de prendre garde aux situations : de déshydratation : diarrhées, vomissements, fièvres, canicules...et de veiller à prendre des boissons aqueuses en quantité suffisante et de contrôler le volume des urines.

Par ailleurs je me **permets de rappeler** que les **règles de prescription** sont strictes concernant le Préviscan : la posologie doit être inscrite en toutes lettres ainsi que la durée du traitement, à défaut de quoi la délivrance du médicament n'est pas possible. Vous m'obligeriez de tenir compte de ce rappel déontologique dans une prochaine prescription.

Conclusion : j'ai voulu montrer que l'analyse et le commentaire de l'ordonnance conduisent à adopter l'attitude professionnelle juste et adaptée. L'acte professionnel dans cet exemple me semble être en priorité de renforcer la pharmacovigilance et la prévisibilité des effets indésirables majeurs en s'adressant tout d'abord au prescripteur. Une telle coordination pourrait à mon sens limiter les effets iatrogènes de certaines interactions soit en les supprimant soit en les gérant au plus près.

⁵ Ethodologie adapco : Je propose une échelle de prise en charge du suivi patient en quatre degrés : information, Conseils, Recommandations et Instructions suivant la situation et l'implication du pharmacien.