

Exemple 2 Analyse, Commentaire et plan de prise

La prescription :

Metformine 1 000mg comprimés sécables.

1 comprimé trois fois par jour pendant un mois

Victoza 6mg/ml stylo SC 2

1,8mg une fois par jour pendant un mois

Diamicron 60mg cp sec. Non substituable.

2 comp. une fois par jour pendant un mois

Lévothyrox 50 µg comprimé sécable non substituable

1 comprimé le matin à jeun pendant un mois

Accucheck perform bandelettes, fFsrclick lancet 204,perform nano kitmg/dl

Qsp 6 mois

Data

Homme 70 ans

Diabétologue

Année 2015

Compréhension des Objectifs et stratégies thérapeutiques

Il s'agit probablement ¹ d'un diabète ancien chez un malade apparemment sans complications cardiovasculaires et âgé de 70 ans. Je ne connais pas quel est l'objectif cible de l'Hb1AC; aux environs de 7% ?

Trithérapie comportant par ordre chronologique et d'efficacité décroissante :

Metformine D.M. moins 1 à 2 % de l'Hb1AC initiale

Gliclazide D.M. moins 1% en ajout (risque prise de poids)

Liraglutide 1,8ml D.M. moins 0,7% 1% en ajout (utile si IMC >30) perte de poids 1 à 2 kgs

Stratégies thérapeutiques : interactions additives et synergiques de nature pharmacodynamiques :

Pour obtenir une HbA1C cible en vue de prévenir les risques macro et micro-angiopathiques le médecin a empilé les ADO et inj. À l'effet hypoglycémiant à visée hépatique de la metformine il a ajouté deux médicaments insulinosécréteurs, direct (gliclazide) et indirect (**liraglutide**).

La metformine diminue la néoglucogenèse hépatique principalement, et augmente l'utilisation périphérique du glucose; le gliclazide et le liraglutide agissent par des mécanismes différents sur la

¹ D.M. Dose Maximale

sécrétion d'insuline par le pancréas. (action directe sur les cellules béta des îlots de Langerhans) et Analogues du GLP-1 (inhibiteur aussi de la sécrétion de glucagon).,

Obtention d'une euthyroïdie : (Lévothyrox 50µg). Le dysfonctionnement de la glande thyroïde affecte la glycémie : une hypothyroïdie peut aggraver une hypoglycémie et inversement.

Le système Accu-check : le prescripteur veut obtenir un contrôle glycémique précis et peut être une implication du patient.

Quels sont les Risques thérapeutiques prévisibles et dose dépendants liés à l'usage des médicaments ?

Hypoglycémie

Bien que la metformine ne soit pas hypoglycémisante, les Interactions entre les trois hypoglycémisants à D.M². augmentent le **risque d'hypoglycémies sévères et prolongées**. En effet contrairement à l'excrétion naturelle d'insuline qui est biphasique et adaptée à la teneur en glucides du bol alimentaire la sécrétion due au stimulant chimique (glibenclazide et liraglutide) est permanente sur 12h puis sur 24h en cas de prises répétées.

Le risque est **sérieux** surtout si le patient ne prend pas des repas bien équilibrés et ne sait pas reconnaître les signes avant coureurs d'hypoglycémie, ni les mesures à prendre pour les éviter ou les gérer.

Risques gastro-digestifs ;

Ces trois médicaments ont des effets indésirables sur le tractus gastro-digestif : nausées, dérégulation du transit intestinal, douleurs abdominales, et plus graves : troubles du goût et vomissements. Le plus concerné par ces effets indésirables est la metformine.

Risques graves en cours d'évaluation de pancréatite et de neoplasme thyroïdien (liraglutide).

Risque d'interactions pharmacocinétiques :

Le liraglutide *en ralentissant la vidange gastrique peut altérer l'absorption des médicaments pris par voie orale*. L'absorption est un paramètre pharmacocinétique important dont les conséquences sont fonction du profil du médicament associé. Mais dans tous les cas le risque est une modification de la **bio-disponibilité** qui est équivalente de la concentration plasmatique réellement efficace. Les conséquences cliniques ne sont pas toujours prévisibles. Par exemple : l'absorption du Lévothyrox pourrait être impactée ; il s'agit d'un médicament dont l'absorption est soumise à interférence avec les aliments et qui nécessite un suivi biologique étroit. Il doit être pris à jeun le matin et seul pour cette raison.

Commentaire : remarques et déductions.

La compréhension des objectifs thérapeutiques et des risques liés permet d'avancer quelques points importants. Tout d'abord, il se peut que le malade soit dans une **phase d'essai** puisque le prescripteur veut le revoir un mois après le début du traitement; ce n'est pas le rythme usuel, dans le cas d'un traitement stabilisé (3 à 6 mois). Il veut juger de l'efficacité du contrôle de la glycémie et de la tolérance avant de proposer, peut être, un passage à l'insuline. Il a besoin, pour cela, d'être assuré de la **bonne observance** du malade à son traitement.

² D.M. =dose maximale

L'acte pharmaceutique professionnel approprié dans ce cas est de proposer au malade un plan de prise (incluant des recommandations indispensables).

Les objectifs majeurs sont :

- Obtenir au mieux une fiabilité et une régularité de l'effet clinique (diminution de la variabilité),
- Motiver l'adhésion du malade à la rigueur relative mais certaine du traitement. (Il doit être informé des enjeux).

Construction du plan de prise propositionnel

Le pharmacien doit faire un vrai travail de synthèse.

Il part des données de la prescription, des RCP et autres sources.

La prescription : (se reporter à la page une)

Metformine 1 000mg : un comprimé / trois fois par jour

Victoza : une injection par jour

Diamicron L.M. 60mg : 2 comprimés une fois par jour

Lévothyrox 50µg : un comprimé le matin à jeun

Accu-Chek Performa ?

Données RCP :

Lévothyrox : une prise le matin à (au moins une demi heure avant le petit déjeuner) à jeun.

Liraglutide : une injection Sous cutanée par jour. Toujours à la même heure. On peut choisir cette heure. Temps 1/e vie élimination 13h durée action : 24h

Dorosz : « l'effet de ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer le CMax et l'A³ des médicaments administrés par voie orale. Les médicaments à marge thérapeutique étroite ou les médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis. Ces médicaments devront être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection. Les médicaments oraux dont l'efficacité dépend des seuils de concentration : antibiotiques, médicaments gastro-résistants, inhibiteurs de la pompe à protons, doivent être pris au moins une heure avant l'injection. Les patients devront en être informés. »

Diamicron à libération modifiée :

Une prise au petit déjeuner, ne pas croquer, ne pas mâcher. On obtient un plateau de concentration plasmatique au bout de 5 h et pendant 12h. Absorption complète non modifiée par l'alimentation.

Metformine :

³ A= absorption ; F= biodisponibilité.

Administration au cours du repas : le pic plasmatique est rapidement obtenu, la biodisponibilité est incomplète et saturable. La dose journalière doit être administrée en plusieurs prises aux repas.

Explication des points importants :

La fréquence des prises :

- **L'intervalle de prise** est en rapport avec le temps de demi vie qui est le paramètre le plus important. Cela permet d'obtenir autant que possible le maintien de la concentration plasmatique dans l'intervalle thérapeutique. Et la régularité de l'effet clinique. Les **horaires de prise** doivent être respectés et réguliers. **Une prise le matin pour le Lévothyrox et le Diamicron et le Liraglutide et trois prises pour la metformine.**

L'heure des prises

Elle est en rapport avec le mécanisme d'action du médicament. Pour le Diamicron, il faut que la sécrétion d'insuline coïncide avec les prises alimentaires. L'idéal serait : 1 heure avant le petit déjeuner ce qui est irréaliste! Par contre, pour le Lévothyrox, elle garantit une meilleure absorption d'une molécule dont l'effet est très sensible à la dose : à jeun 1/2 h avant le petit déjeuner.

L'injection de liraglutide qui est « pharmacologiquement » indifférente devrait être choisie à distance des médicaments administrés par voie orale;

L'impact de ces deux paramètres s'atténue en cas de prises répétées car on atteint l'état d'équilibre. La condition majeure devient alors : « **S'en tenir toujours à la même fréquence et aux mêmes heures.** »

Le rapport au repas (effets indésirables ; nature des aliments ; hydratation)

La metformine et le gliclazide ont une **tolérance digestive médiocre** : pour diminuer les effets digestifs qui peuvent être une cause d'abandon, il est préférable de prendre les médicaments mélangés au bol alimentaire, donc au début, en cours ou à la fin des repas. Le gliclazide est assez bien toléré, il faut le prendre au **début du repas. Pour la metformine au cours ou à la fin.**

La nature des aliments :

Les glucides alimentaires : Pour éviter les **hypoglycémies**, il est indispensable d'ingérer une quantité suffisante (mais calculée) d'un mélange de glucides simples à assimilation rapide et de glucides complexes à assimilation lente. Cette association permet d'assurer une quantité suffisante durant le nyctémère. (Sauf en cas de stress ou d'exercices physiques prolongés).

L'alcool est prohibé; il aggrave dangereusement les hypoglycémies en inhibant la voie des lactates de la neoglucogénèse hépatique. Il peut avoir un effet antabuse avec les SHG; il perturbe la stratégie antidiabétique du traitement. Il a, par ailleurs, un effet direct sur le métabolisme des médicaments sensibles aux enzymes du cytochrome P 450 ; il est inhibiteur en aigu et inducteur enzymatique en chronique.

L'eau : il est nécessaire de maintenir une **hydratation suffisante** en particulier parce que la metformine a une élimination rénale et tout ce qui réduit le flux sanguin rénal peut provoquer une accumulation de biguanide et un risque d'acidose lactique. Par ailleurs c'est seulement la partie solubilisée des médicaments qui est absorbée; il est donc nécessaire d'absorber les médicaments avec de l'eau en quantité appropriée, (le liquide stomacal n'est pas suffisant).

Le rapport aux autres médicaments : le liraglutide

Comme cette molécule ralentit la vidange gastrique, la meilleure heure de prise serait à distance des prises. Cela est possible pour le Lévothyrox et le gliclazide pris une fois par jour, mais difficile pour la metformine à trois prises par jour. Par contre, une fois choisi cet horaire doit être respecté. Je proposerais au malade, soit vers 11h (le matin) soit vers 16h.

L'explication de l'usage du lecteur de glycémie.

Il est dommage que le praticien n'ait pas explicité sur la prescription le rythme d'utilisation. Il est possible que le malade le connaisse. Mais il est important de coordonner son usage dans le plan de prise dont il fait partie.

(Cf le tableau du plan de prise assorti de recommandations essentielles.)

Adaptation du plan de prise propositionnel au profil du patient :

C'est une **étape décisive**. Il doit être adapté au patient : capacités objectives et subjectives : compréhension des enjeux en particulier, capacité de mémoire, de lecture, de type de travail et horaire, de mode de vie...

Conclusion.

Le plan de prise **agréé par le patient** garantit de bonnes conditions pour atteindre la régularité des objectifs thérapeutiques. J'ai montré qu'il n'est pas une copie de la prescription. Il responsabilise le patient et favorise l'observance. Il conforte le lien thérapeutique entre le prescripteur et le dispensateur dans l'intérêt du patient. Il lui permet de mieux suivre son patient et donc facilite son travail d'adaptation posologique ou thérapeutique. Dans la durée qui est le problème crucial de l'observance, il permet de conforter l'implication du patient. À chaque dispensation ou à chaque consultation, le patient est invité à exprimer ses difficultés, ses échecs ou ses réussites. À chaque nouveau traitement ou auto médication le patient est invité à revoir avec le praticien son plan de prise.

J'ajoute que le pharmacien doit remettre ce plan au malade et en envoyer une copie au prescripteur.

Le plan de prise propositionnel

Médicaments	À jeun	midi	diner	autre	conseils
Lévothyrox 50µg comprimé	Un comprimé 1/2h avant le petit déjeuner				Avec un demi verre d'eau
Diamicron L M 60mg comprimé	Deux comp. au début du petit déjeuner				Avec un demi verre d'eau Ne pas mâcher, ne pas croquer toujours avec ne repas riche en glucides.
Metformine 1g	Un comprimé au milieu ou à la fin	Un comprimé au milieu ou à la fin	Un comprimé au milieu ou à la fin		Avec un demi verre d'eau
Victoza inj. 1,8ml				Soit vers 11h soit vers 16h	Désinfection ; bras ? abdomen ? douleurs au point d'injection ?
Accu-Check ?					Timing ?

Régularité : **Expliquer** au patient les raisons de cet horaire de prise pour chaque médicament. Ne pas sauter une prise; ne pas doubler une prise; en cas de doute utiliser un pilulier hebdomadaire.

Respecter le minutage une fois accepté par le patient. Insister sur la **régularité des repas** (qui est une condition suspensive à la prescription de SHG).

Les recommandations associées :

Infos sur le risque hypoglycémie, symptômes et traitements (apports sucres. intercurrentes, canicules...)

A adapter au profil du patient au cours d'un entretien avec le patient et dans tous les cas le revoir tous les mois pour conforter le suivi, l'observance et la vigilance. En particulier les difficultés d'observance : par exemple les difficultés de déglutition des comprimés de grande taille, des risques de confusion pour des comprimés d'apparence similaire.