

COMMENT JE TRAITE ...

Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Tout traitement pharmacologique doit, idéalement, s'avérer à la fois efficace et bien toléré. La surveillance d'un traitement en cours doit donc vérifier, d'une part, l'atteinte des objectifs thérapeutiques; d'autre part, la bonne tolérance et sécurité d'emploi. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, il convient d'abord de rechercher les raisons de l'échec (exclure, notamment, une mauvaise observance), puis il faut optimiser le traitement par un ajustement posologique du médicament déjà prescrit, l'ajout d'un autre médicament (combinaison à visée synergique) et/ou le changement de classe pharmacologique. Dans certains cas, le recours à un monitoring thérapeutique peut s'avérer utile, voire indispensable, pour ajuster au mieux les posologies d'un traitement médicamenteux et garantir ainsi efficacité et sécurité.

MOTS-CLÉS : *Médicament - Monitoring thérapeutique - Observance - Posologie - Thérapie*

HOW I TREAT ... RECOMMENDATIONS FOR CONTROLLING AND OPTIMIZING A PHARMACOLOGICAL THERAPY

Summary : Any pharmacological treatment should ideally be effective and safe. The supervision of an ongoing therapy should control that individualized goals are reached while tolerance and safety are present. In case of not reaching the predefined objectives, the causes of failure should first be screened (for instance, exclusion of poor patient compliance), and the treatment should be then optimized : dose adjustment, add-on of another drug (if possible synergistic combination) and/or shift to a more effective pharmacological therapy. In some cases, therapeutic monitoring may be useful or even mandatory in order to better adjust drug dosing and thus guarantee both efficacy and safety.

KEYWORDS : *Compliance - Dosage - Drug - Monitoring - Therapy*

INTRODUCTION

Nous avons vu, dans un précédent article, comment instaurer un traitement médicamenteux, en insistant sur quelques recommandations d'usage susceptibles de garantir le meilleur taux de succès (1). Une fois le traitement mis en place, il convient de vérifier que les objectifs sont atteints et, si ce n'est pas le cas, de proposer des adaptations pour optimiser la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, il est également indispensable d'exclure la survenue de manifestations indésirables liées au traitement pharmacologique prescrit. Si ces dernières sont silencieuses, et relativement fréquentes ou dangereuses, elles doivent être recherchées de façon systématique par des stratégies adaptées.

VÉRIFIER L'ATTEINTE DES OBJECTIFS

Une fois le traitement instauré, il convient de vérifier que celui-ci permet d'atteindre les objectifs fixés (fig. 1). Si ce point peut sembler être le bon sens même, il faut reconnaître qu'en pratique clinique, cela est loin d'être toujours le cas, notamment en ce qui concerne le traitement de maladies chroniques asymptomatiques. Le constat de carence concerne souvent la prise en

charge des facteurs de risque cardio-vasculaire (pression artérielle, cholestérol, glycémie). La procédure de vérification de l'atteinte des objectifs impose deux étapes successives. Tout d'abord, le praticien doit connaître l'objectif qu'il convient de fixer préalablement devant un patient en fonction des caractéristiques individuelles de celui-ci. Cet objectif peut généralement se baser sur les recommandations internationales émises par les sociétés savantes correspondantes. A titre d'exemple, la Revue Médicale de Liège a publié plusieurs articles reprenant les recommandations actualisées pour traiter l'hyperglycémie (2) l'hypertension artérielle (3), ou encore l'hypercholestérolémie (4). La seconde étape consiste à se doter des moyens pour vérifier que l'objectif fixé est bien atteint. Cette étape impose que le praticien vérifie régulièrement les paramètres servant de critère d'évaluation d'efficacité, à savoir, respectivement, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) (5), la pression artérielle (au cabinet, à l'auto-mesure et/ou lors d'un monitoring ambulatoire de 24 heures) (6), ou encore la concentration de cholestérol LDL (mesurée ou, plus souvent, calculée) (7). Ainsi, lors d'un traitement par statine, il convient de vérifier si la cible absolue de cholestérol LDL est atteinte ou si une réduction d'au moins 50 % de la valeur initiale a été obtenue (7).

Si les objectifs fixés initialement ne sont pas atteints, plusieurs attitudes peuvent être envisagées. Nous décrirons succinctement les principales recommandations proposées.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

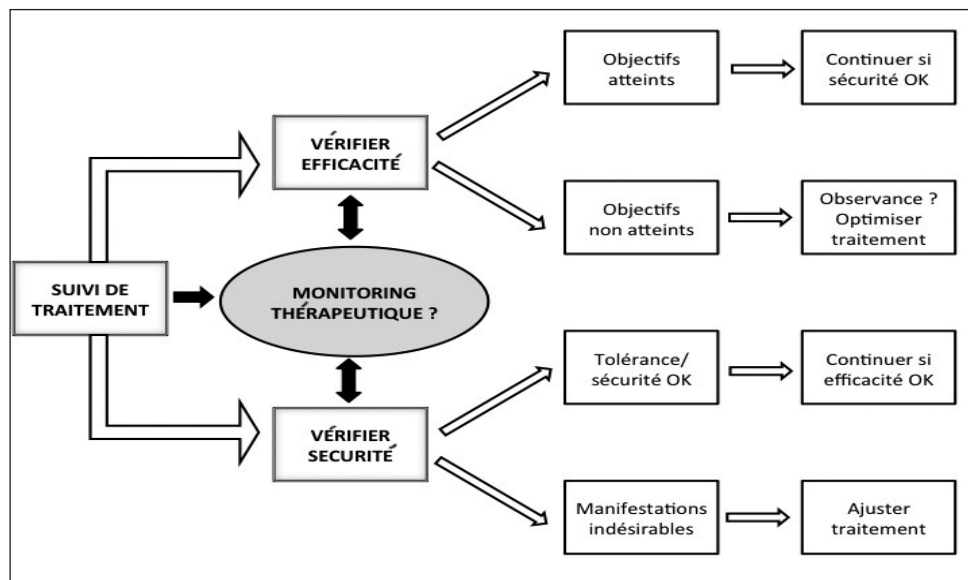


Figure 1. Stratégie proposée lors du suivi d'un traitement médicamenteux en pratique clinique.

1) VÉRIFIER L'ADHÉSION AU TRAITEMENT PRESCRIT

Une des causes les plus fréquentes de non-obtention des résultats thérapeutiques escomptés est le défaut d'observance (8). Il est donc essentiel de vérifier l'adhésion du patient au traitement prescrit avant d'envisager toute modification du traitement médicamenteux. Les raisons de non-observance peuvent être multiples et ont déjà été envisagées dans un article précédent (9). Elles peuvent concerner le médicament (manque d'efficacité, mauvaise tolérance, prises quotidiennes multiples ou coût élevé), mais aussi impliquer le type de maladie (symptomatique ou non), le profil psychologique du patient ou l'attitude du médecin prescripteur (9).

2) DÉCIDER D'AUGMENTER LA POSOLOGIE

Une des raisons de non-atteinte des objectifs est l'utilisation d'une posologie insuffisante. Cette situation est fréquente lorsqu'il est conseillé de débiter le traitement à une dose infra-maximale de façon à améliorer la tolérance. Le risque existe alors d'une certaine inertie thérapeutique de telle sorte que le praticien n'ajuste pas la posologie par la suite ou, si c'est le cas, cet ajustement se fait avec un certain retard. Ici aussi, les raisons de l'inertie clinique sont multiples et ont déjà été détaillées dans un article de cette revue (10). Cette inertie, caractérisée par un retard dans l'intensification du traitement, implique essentiellement le médecin prescripteur, mais est aussi favorisée par les particularités du médicament (crainte d'induire des manifestations indésirables), les réticences objectivées ou supposées de la part

du patient ou encore la complexité des recommandations et du système de soins (10). Selon les principes fondamentaux même de la pharmacologie, une augmentation de la posologie est susceptible d'améliorer l'efficacité, mais aussi de provoquer une intolérance. La relation dose-effet, qu'elle concerne l'efficacité ou la tolérance, varie selon les molécules envisagées.

3) ENVISAGER D'AJOUTER UN AUTRE MÉDICAMENT

Si la posologie est déjà quasi maximale et si le praticien a la conviction que le traitement initial proposé reste utile, même s'il n'atteint pas l'objectif fixé, l'option la plus utilisée est d'ajouter un autre médicament. Idéalement, le choix doit se porter sur un médicament qui exerce un effet pharmacologique complémentaire (et non redondant) de façon à obtenir un effet additif et, si possible, même synergique. Citons quelques exemples. Dans le diabète de type 2, on peut combiner un médicament insulinosécrétagogue (sulfamide) et un médicament plutôt insulinosensibilisateur (metformine) (2). Dans le traitement de l'hypertension artérielle, on peut associer un médicament diurétique à un médicament vasodilatateur (3); ou encore, dans le traitement de l'hypercholestérolémie, on peut combiner un traitement inhibant la synthèse de cholestérol (statine) avec un médicament inhibant son absorption intestinale (ézétimibe) (4). Dans bien des maladies, il a été montré que la combinaison de deux médicaments à action complémentaire est plus efficace que l'augmenter de la posologie du premier médicament prescrit jusqu'à la posologie maximale. Par ailleurs, cette approche permet également de limiter le nombre et l'importance des manifes-

tations indésirables en utilisant des doses moins importantes de chacun des médicaments. Ce type d'associations est devenu tellement fréquent que de nombreuses combinaisons fixes ont été mises sur le marché et sont maintenant largement utilisées par les cliniciens. Elles permettent de réduire le nombre de prises quotidiennes des médicaments et, en conséquence, contribuent à améliorer l'observance thérapeutique (9).

4) *OPTER POUR LE REMPLACEMENT DU MÉDICAMENT INITIAL*

Enfin, le clinicien peut aussi douter de l'efficacité thérapeutique du premier traitement médicamenteux proposé. Dans ce cas, plutôt que de recourir à une combinaison, comme dans la situation précédente, il paraît plus logique d'interrompre le premier traitement et de le remplacer par un autre médicament supposé être plus efficace. Nous rappellerons, dans un prochain article, les quelques recommandations à suivre lors de l'interruption d'un médicament (11). Si c'est l'option choisie, la logique veut, dans toute la mesure du possible, que le nouveau choix se porte sur une classe pharmacologique dont le mode d'action est sensiblement différent du premier traitement. En effet, cette approche donne les meilleures garanties de succès alors que choisir un médicament de la même classe, avec le même mécanisme d'action, expose inévitablement à un risque de nouvel échec. Cette approche raisonnée implique une bonne connaissance à la fois de la physiopathologie de la maladie à traiter et de la pharmacologie des différentes classes de molécules disponibles (12).

CONSIDÉRER L'INTÉRÊT D'UN MONITORING THÉRAPEUTIQUE

Dans bien des cas, l'optimisation du traitement médicamenteux peut s'appuyer sur un monitoring thérapeutique (13, 14). Celui-ci est surtout important pour les médicaments avec un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'écart entre la concentration plasmatique thérapeutique et la concentration potentiellement toxique est réduit. Dans ce cas, il convient de vérifier régulièrement les taux plasmatiques du médicament en cause. Un taux trop bas peut expliquer un manque d'efficacité et imposera une augmentation de la posologie. À l'inverse, un taux trop élevé peut expliquer une toxicité à l'origine de manifestations indésirables et exigera une réduction de la posolo-

gie. De nombreuses classes de médicaments bénéficient de ce type de surveillance comme la digoxine, la théophylline, le lithium, la plupart des anti-épileptiques (acide valproïque, carbamazépine, ...) et des médicaments anti-rejet (ciclosporine, tacrolimus, ...), ou certains antibiotiques (aminoglycosides, ...). Selon les cas, le clinicien sera surtout intéressé par la concentration au pic; dans d'autres cas, c'est la concentration à la vallée qui sera la plus informative.

Dans certains cas de figure, ce n'est pas le dosage du médicament proprement dit qu'il est intéressant de contrôler, mais bien le résultat de son activité pharmacodynamique. L'exemple le plus courant est celui de la mesure de l'INR («International Normalized Ratio») pour surveiller l'efficacité et l'innocuité dans le décours de la prescription d'un anticoagulant indirect de type anti-vitamine K. Ce type de traitement nécessite des contrôles réguliers et des ajustements posologiques en fonction des résultats obtenus si l'on veut garantir un bon effet antithrombotique sans risque hémorragique excessif.

S'ASSURER DE LA BONNE TOLÉRANCE DU MÉDICAMENT

Outre contrôler l'efficacité du traitement, il convient de vérifier sa bonne tolérance et sa sécurité d'emploi (fig. 1). Tout traitement médicamenteux peut engendrer des manifestations indésirables et il convient d'en tenir compte lors du renouvellement d'une prescription (8). Lorsque les manifestations indésirables s'accompagnent de plaintes de la part du patient, elles sont faciles à diagnostiquer et le problème pour le praticien réside dans le fait d'établir une relation de causalité entre la plainte et la prise du médicament. Ainsi, dans le cas de la prescription de statines, de nombreux patients signalent des plaintes musculaires plus ou moins vagues dont la relation causale avec le traitement pharmacologique peut souvent être mise en question en l'absence de documentation objective (par exemple, augmentation des taux de créatine kinase) (4). Si le lien de causalité est établi, l'arrêt du médicament peut être envisagé ou, à tout le moins, une réduction de la posologie doit être proposée si l'effet indésirable est connu pour être dose-dépendant. Dans le cas contraire, le traitement peut être poursuivi et soumis à une surveillance éventuellement renforcée.

Parfois, cependant, des effets indésirables peuvent survenir sans qu'ils s'accompagnent de plaintes évocatrices. Ces manifestations indésirables silencieuses peuvent, le plus souvent, être dépistées par la survenue d'anomalies biologiques. Un problème fréquemment rencontré est celui de l'objectivation d'une perturbation des tests hépatiques en cours de traitement avec la difficulté, ici aussi, d'établir une relation de cause à effet. Pour aider le clinicien dans cette tâche, une stratégie basée sur des critères précis a été établie (15). Citons quelques exemples classiques où une surveillance biologique régulière est conseillée lors d'un traitement médicamenteux. La prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien doit faire surveiller la fonction rénale; celle d'amiodarone ou de lithium doit susciter la prescription d'un contrôle thyroïdien, celle d'antithyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile nécessite une vérification de l'hémogramme; celle d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine impose une mesure de la kaliémie (particulièrement s'il existe une insuffisance rénale ou un traitement concomitant par spironolactone) (16). Dans d'autres cas de figure, les effets secondaires silencieux peuvent induire en anomalies électrocardiographiques comme un bloc de conduction auriculo-ventriculaire ou un allongement excessif de l'espace QT. Cette dernière anomalie est particulièrement redoutable car elle est susceptible d'entraîner des torsades de pointe du même type que celles rapportées dans le syndrome du QT long congénital (17).

La surveillance de la bonne tolérance d'un traitement implique aussi la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses (18). En effet, la polymédication est de plus en plus fréquente, notamment dans la population âgée qui cumule plusieurs maladies chroniques (19). Ce problème doit être pris en compte lors de l'instauration d'un nouveau traitement, comme déjà discuté dans l'article précédent (1), mais aussi lors de la surveillance d'un traitement chronique. En effet, un médicament habituellement efficace et bien toléré peut, à tout moment, voir son profil d'efficacité et de sécurité modifié par l'ajout d'un nouvel agent pharmacologique responsable d'interactions médicamenteuses (déplacement des sites de liaison aux protéines, inhibition ou induction des cytochromes – CYP – impliqués dans le métabolisme du médicament) (18). Rappelons que plusieurs médicaments ont été retirés du commerce (terfénaire, cisapride, ...) suite à un allongement de l'espace QT et à la survenue de troubles du

rythme ventriculaires potentiellement mortels, secondaires à ce type d'interférences médicamenteuses (18).

Lorsqu'un patient est sous traitement médicamenteux, il importe donc que le praticien connaisse les manifestations indésirables pouvant survenir avec le médicament prescrit et qu'il mette en œuvre une surveillance particulière pour détecter les éventuelles anomalies susceptibles d'apparaître, *a fortiori* si celles-ci sont relativement fréquentes, silencieuses et potentiellement dangereuses.

VÉRIFIER LA STABILITÉ DES CONDITIONS INITIALES

Le traitement pharmacologique initial a été instauré en toute connaissance de cause (1). Cependant, au cours du temps, la situation clinique peut évoluer, imposant des ajustements thérapeutiques. Une situation fréquente est la détérioration de la fonction rénale qui nécessitera de réduire la posologie des médicaments éliminés dans les urines, généralement en fonction de la diminution du débit de filtration glomérulaire, voire même d'interrompre certains médicaments si leur utilisation devient dangereuse en cas d'insuffisance rénale trop sévère. Une telle évolution est relativement fréquente dans des pathologies susceptibles d'interférer avec la fonction rénale comme l'hypertension artérielle, le diabète sucré ou encore l'insuffisance cardiaque. Ainsi, pour ce qui concerne le traitement de l'hypertension artérielle, la dégradation de la fonction rénale peut imposer une réduction de la posologie des médicaments bloquant le système rénine-angiotensine. Pour ce qui concerne le traitement du diabète de type 2, une dégradation de la fonction rénale peut amener à interrompre un traitement par metformine ou encore à réduire la posologie de certaines gliptines (20).

L'instabilité de la condition clinique est particulièrement présente dans les unités de soins intensifs. Les médecins en charge de ces malades particulièrement fragiles vérifient régulièrement les paramètres, souvent quotidiennement, en particulier la fonction rénale, de façon à pouvoir procéder rapidement à des ajustements posologiques, si nécessaire. Ici également, un monitoring thérapeutique pourra se révéler utile, par exemple pour gérer au mieux une antibiothérapie (aminoglycosides, bêta-lactamines, ...).

VÉRIFIER LES ÉVENTUELS CRITÈRES DE REMBOURSEMENT DE LA PROLONGATION DU TRAITEMENT

Nous avons rappelé dans l'article précédent la problématique des critères de remboursement à respecter lors de l'initiation d'un nouveau traitement médicamenteux du chapitre 4 (1). Pour ces médicaments, il existe également des critères pour la prolongation du remboursement après un certain délai suivant le début du traitement. Généralement, les critères de prolongation sont basés sur la démonstration de l'atteinte de l'objectif fixé. Si ces critères ne sont pas atteints, le traitement devra être adapté suivant la stratégie proposée ci-dessus. Cependant, dans le cas présent, l'option de remplacer le traitement initialement prescrit par un autre médicament est celle qui est généralement imposée par la réglementation.

CONCLUSION

Tout traitement médicamenteux nécessite une surveillance régulière au long cours. L'intensité de celle-ci dépend, bien entendu, des caractéristiques du traitement pharmacologique (notamment de son index thérapeutique), mais aussi du profil de risque du patient. Le but est de vérifier que l'objectif thérapeutique est atteint et que les conditions de sécurité sont garanties, permettant de poursuivre le traitement sans problème. Si tel n'est pas le cas, il conviendra d'envisager d'interrompre le traitement, autre situation clinique parfois délicate qui sera considérée dans un prochain article (11).

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 526-530.
2. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
3. Xhignesse P, Krzesinski JM.— Quoi de neuf pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en 2013 ? *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 511-520.
4. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al.— Les nouvelles recommandations Européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 118-127.
5. Sepulchre E, Lutteri L, Cavalier E, et al.— A propos de l'hémoglobine glyquée : les limites de son interprétation. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 497-503.
6. Krzesinski JM, Saint-Remy A.— Comment je mesure la pression artérielle au cabinet de consultation. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 492-498.
7. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
8. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
9. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
10. Scheen AJ.— Inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
11. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations lors de l'arrêt d'un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, sous presse.
12. Scheen AJ.— Comment je traite.... De la pharmacologie spéciale à la thérapeutique médicale : plaider pour un enseignement privilégiant l'apprentissage au raisonnement thérapeutique, de la décision à la prescription. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 811-816.
13. Marquet P.— Le suivi thérapeutique : aspects analytiques, pharmacocinétiques et cliniques. *Acta Clin Belg*, 1999, **1** (Suppl), 2-12.
14. Abdessadek M, Magoul R, Amarti A, et al.— Personnalisation posologique des médicaments. Quel apport du suivi thérapeutique pharmacologique ? *Ann Biol Clin (Paris)*, 2014, **72**, 15-24.
15. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al.— Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury : summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2010, **52**, 730-742.
16. Krzesinski JM.— L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 222-226.
17. Garweg C, D'Orio V, Melon P, et al.— Le syndrome du QT long congénital. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 628-633.
18. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
19. Scheen AJ.— Pharmacothérapie du sujet âgé : *primum non nocere* ! *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 282-286.
20. Scheen AJ.— Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, **9**, 529-550.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.