

COMMENT JE TRAITE ...

Recommandations pour interrompre un traitement médicamenteux

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'interruption d'un traitement pharmacologique est une situation clinique fréquente qui peut paraître plus simple à gérer que l'instauration d'un nouveau traitement, mais qui impose néanmoins de remplir certaines conditions et de respecter certaines précautions : 1) pouvoir expliciter les raisons qui justifient l'arrêt du traitement; 2) vérifier qu'il n'y a pas de danger à interrompre le traitement (même si cette interruption est transitoire); 3) savoir comment gérer au mieux l'arrêt de la thérapeutique, en particulier choisir entre une interruption immédiate et une décroissance posologique progressive; et, enfin, 4) assurer un suivi approprié du patient dûment informé chez lequel le traitement vient d'être stoppé.
MOTS-CLÉS : Médicament - Interruption - Désescalade thérapeutique

HOW I TREAT ... RECOMMENDATIONS FOR STOPPING A PHARMACOLOGICAL THERAPY

SUMMARY : To interrupt a pharmacological treatment is sometimes warranted in clinical practice. It may appear as an easy task, simpler to undertake than the initiation of a new therapy, and, yet, it requires that some conditions be fulfilled and some precautions be taken: 1) the reasons why the medication is interrupted should be clearly explained; 2) the physician should make sure that the interruption, even if transient, is without danger; 3) the modalities of interruption should be clearly determined (immediate cessation vs progressive dose reduction), and, finally, 4) an appropriate follow-up of the duly informed patient should be scheduled.

KEYWORDS : Medication - Interruption - Stopping rule - De-escalation therapy

INTRODUCTION

Nous avons discuté, dans un premier article (1), les recommandations à suivre lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux puis, dans un deuxième article (2), nous avons analysé comment optimiser et surveiller les effets d'un traitement médicamenteux en cours. Dans ce troisième article, nous nous intéresserons à la dernière étape, à savoir les recommandations d'usage concernant l'interruption d'un traitement médicamenteux. Cet arrêt du traitement peut être programmé par le médecin et c'est la situation que nous envisagerons plus particulièrement dans cet article. Rappelons cependant que nombre d'interruptions des traitements médicamenteux peuvent se faire à l'insu du médecin, du fait de la non-observance du patient, et que cet arrêt intempestif peut avoir des conséquences parfois graves (3).

L'expérience clinique montre que de nombreux médicaments sont maintenus alors que leur efficacité s'avère finalement assez limitée. Ainsi, de nombreux patients reçoivent une multitude de médicaments, en particulier dans la population âgée confrontée à diverses pathologies chroniques. Le médecin est donc encouragé à envisager une «désescalade thé-

rapeutique» en se basant sur une balance efficacité/sécurité, tout en intégrant également les notions de coût et de confort du patient. L'interruption d'un traitement impose cependant de suivre une série de règles dont nous rappellerons les plus importantes, en insistant, d'une part, sur le pourquoi et, d'autre part, sur le comment (fig. 1).

JUSTIFIER L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT

L'interruption d'un traitement pharmacologique peut se justifier par plusieurs raisons dont une est généralement dominante, mais pas nécessairement exclusive, dans la décision prise par le praticien. *In fine*, l'arrêt du traitement se justifie par une balance «bénéfices-inconvénients» devenue défavorable (fig. 1).

1) GUÉRISON DE LA MALADIE

La situation idéale, et simple en première analyse, est celle dans laquelle le patient est guéri, ce qui justifie l'arrêt du traitement instauré. Deux commentaires méritent d'être faits concernant cette situation qui, apparemment, ne devrait pas soulever de problèmes particuliers. Le premier est de rappeler que la prise en charge d'un facteur de risque dans les maladies chroniques impose la poursuite du traitement au long cours alors même que le facteur de risque paraît corrigé. En effet, l'arrêt du traitement impliquera inévitablement une nouvelle aug-

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

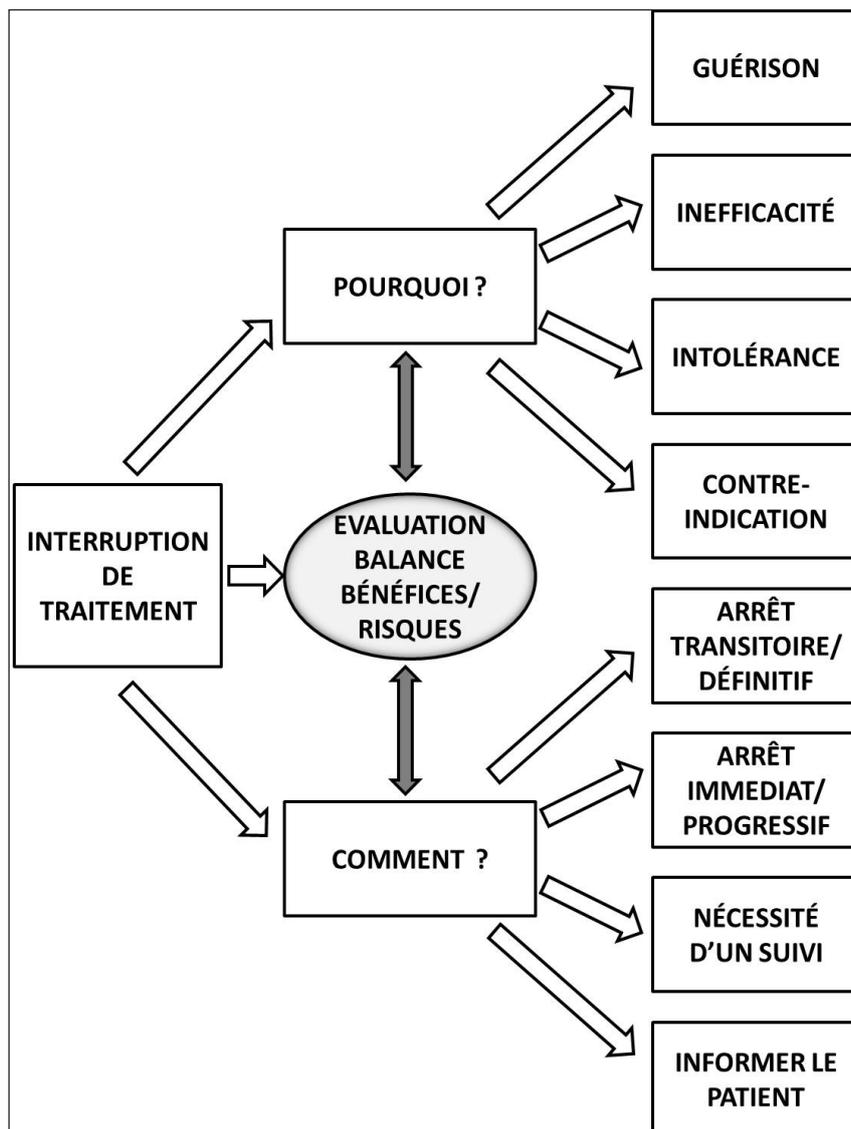


Figure 1. Illustration de la stratégie générale proposée lors de l'interruption d'un traitement médicamenteux.

mentation de ce facteur qui, dans la plupart des cas, reviendra à son niveau initial : c'est le cas pour la cholestérolémie, la pression artérielle, la glycémie (4). C'est également le cas dans des pathologies chroniques avérées. Ainsi, en présence d'une insuffisance cardiaque bien stabilisée, il a été démontré qu'il ne faut pas arrêter le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou bêta-bloquants au risque de voir se détériorer rapidement l'état clinique du patient (5). Le second commentaire concerne le traitement de pathologies aiguës. Ainsi, dans le cas d'une cystite, la symptomatologie qui gêne le patient disparaît rapidement de telle sorte que celui-ci a tendance à interrompre le traitement prématurément (alors que l'infection est toujours présente, si bien que la récurrence de la symptomatologie sera fréquente et rapide). Ce problème a initié le développe-

ment d'un traitement «minute» en une seule prise. Un autre exemple concerne la prise en charge d'une hyperthyroïdie dans le cadre d'une maladie de Graves-Basedow. Habituellement, le traitement par anti-thyroïdiens de synthèse corrige rapidement à la fois la symptomatologie subjective et les anomalies biologiques (élévation de la concentration de T4 libre et effondrement de la valeur de TSH). Un arrêt prématuré du traitement (par le patient ou le médecin) devant cette normalisation apparente entraînera rapidement une récurrence clinique et biologique. Celle-ci s'explique par le fait que la stimulation immunitaire est toujours bien présente et nécessitera un traitement prolongé (généralement d'au moins une année) pour obtenir une accalmie sur le plan immunologique (6).

2) *INEFFICACITÉ DU TRAITEMENT*

Nous avons discuté, dans un article précédent (2), les attitudes recommandées en cas de constat d'un échec thérapeutique. A ce moment le médecin est souvent tenté d'ajouter un médicament, mais une autre option est de remplacer le médicament initialement prescrit par un autre supposé plus efficace. La question qui se pose avant d'interrompre le premier traitement est d'être certain qu'il a bien été prescrit à la bonne posologie, qu'il a bien été pris correctement par le patient (observance thérapeutique) et que, ces conditions étant remplies, il ne pourra pas atteindre l'objectif fixé (2).

Pour certains médicaments soumis à des conditions de remboursement, la prolongation du traitement n'est accordée que si l'objectif thérapeutique est atteint. Dans le cas contraire, le médicament doit être stoppé et remplacé par une autre approche thérapeutique sensée être plus efficace. Dans ces conditions, l'arrêt du premier traitement a rarement des répercussions cliniques puisqu'il est remplacé d'emblée par un autre présumé plus puissant, qui empêche l'exacerbation de la pathologie sous-jacente.

3) *MAUVAISE TOLÉRANCE DU TRAITEMENT*

Une cause fréquente d'arrêt du traitement est la mauvaise tolérance rapportée par le patient ou objectivée par le médecin. Très fréquemment, le patient chez qui un traitement vient d'être initié signale des manifestations indésirables. Il est cependant important de rappeler que le fait que des symptômes surviennent dans le décours d'un traitement médicamenteux ne signifie pas nécessairement que l'agent pharmacologique soit responsable de l'événement rapporté. C'est pour cette raison que l'on préfère utiliser la terminologie «manifestations indésirables» plutôt qu'«effets secondaires». En effet, cette dernière dénomination reconnaît, implicitement, une relation de cause à effet alors que cette relation n'est pas démontrée. Pour ce faire, il faut passer en revue les critères d'imputabilité dont les critères sémiologiques et chronologiques (7).

Par ailleurs, il faut rappeler que certains médicaments présentent des manifestations indésirables transitoires qui s'estompent généralement avec le temps. C'est le cas, par exemple, des troubles digestifs en début de traitement par metformine ou par agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 dans le traitement du diabète de type 2 ou encore l'effet sédatif marqué dans les premiers jours suivant l'instauration d'un traitement par amitriptyline.

Dans ces circonstances, le médecin ne doit pas interrompre d'emblée le traitement, mais plutôt ajuster la posologie et tenter de persuader le malade de «prendre son mal en patience» puisque la tolérance va s'améliorer spontanément de façon progressive. Ainsi que nous l'avons discuté dans un premier article (1), une lente titration posologique en début du traitement permet souvent de limiter cet inconvénient.

4) *APPARITION DE CONTRE-INDICATIONS*

Enfin, la situation clinique a pu évoluer avec le temps de telle sorte que le médicament initialement prescrit à bon escient devient contre-indiqué et doit, dès lors, être interrompu. Une situation fréquemment rencontrée en pratique est la survenue ou l'aggravation d'une insuffisance rénale. Citons, à titre d'exemple, le cas de la metformine, antidiabétique oral de premier choix chez le patient diabétique de type 2, mais qui doit être interrompue si le débit de filtration glomérulaire tombe en-dessous de 30 ml/min/1,73 m² (8). Dans certains cas, une simple réduction de la posologie, éventuellement basée sur les résultats d'un monitoring thérapeutique, peut suffire et permet de poursuivre le traitement dans de bonnes conditions de sécurité, comme discuté précédemment (2).

EVALUER LE RISQUE D'ARRÊTER MOMENTANÉMENT OU DÉFINITIVEMENT UN TRAITEMENT

1) *INTERRUPTION TRANSITOIRE PROGRAMMÉE*

Il est recommandé d'arrêter certains médicaments pour diminuer le risque lors d'une intervention chirurgicale programmée, ou celui lié à certains examens complémentaires ou encore pour optimiser l'interprétation d'examens d'exploration. Le médecin et le patient peuvent être inquiets vis-à-vis de cette interruption, craignant qu'elle ne déclenche une recrudescence de la pathologie sous-jacente avec survenue de complications.

Le problème qui se pose le plus souvent avant une intervention chirurgicale ou un acte exploratoire invasif est l'arrêt d'anticoagulants indirects (9) ou d'antiagrégants plaquettaires (10) pour réduire le risque d'hémorragies. Cette interruption peut, bien évidemment, augmenter le risque thrombotique. Il convient donc d'analyser la situation sur une échelle bénéfices-risques interprétée selon les caractéristiques

individuelles de chaque situation. Ce problème concerne également les nouveaux anticoagulants oraux anti-IIa ou anti-Xa spécifiques (11).

Il a été longtemps recommandé d'interrompre un traitement par metformine, non seulement avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, mais aussi avant un examen d'imagerie médicale recourant à l'injection de produits de contraste iodés. La crainte est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë qui risquerait de provoquer une accumulation de la metformine et, secondairement, une acidose lactique (8). Cette situation peut être discutée du point de vue du risque de voir se déséquilibrer le diabète si on arrête transitoirement le traitement et du risque de survenue d'acidose lactique si on poursuit le biguanide. Le danger de voir se déséquilibrer rapidement le diabète après seulement quelques jours d'arrêt de la metformine paraît assez limité. Quant au risque de provoquer une acidose lactique si le traitement par metformine est maintenu, il semble qu'il ait été largement surestimé. Dès lors, il est de plus en plus admis que la metformine puisse être poursuivie jusque la veille d'un examen invasif radiologique ou d'une chirurgie, mais qu'elle devra être interrompue en cas de problème lors de cet examen qui pourrait entraîner une insuffisance rénale aiguë. Le traitement par metformine ne pourra être repris qu'après récupération de la fonction rénale.

Enfin, l'interprétation d'un test d'effort ou d'une épreuve pharmacologique (échographie de stress avec la dobutamine) chez un patient coronarien à la recherche d'une ischémie silencieuse est facilitée par l'arrêt d'un traitement par bêta-bloquant. Cette classe pharmacologique fait partie du traitement de base de quasi tout patient avec insuffisance coronarienne (et est également prescrite chez de nombreux patients avec hypertension artérielle ou insuffisance cardiaque, à risque coronarien accru). Le bêta-bloquant va limiter la tachycardie recherchée lors du test proposé et risque ainsi d'augmenter le nombre d'examens «faux négatifs». Par contre, l'arrêt d'un bêta-bloquant chez un patient coronarien augmentera la charge de travail myocardique, ce qui est susceptible de déstabiliser l'insuffisance coronaire sous-jacente, avec risque de survenue d'un accident coronaire aigu.

2) ESSAI D'INTERRUPTION A PRIORI DÉFINITIVE

Parfois, le médecin peut décider d'arrêter définitivement le traitement, car il estime que le risque de récurrence est faible et que les désa-

vantages du traitement en termes de manifestations indésirables potentielles, de contraintes pour le patient et/ou de coût dépassent les bénéfices que l'on peut encore espérer de la poursuite du traitement pharmacologique. Les exemples sont multiples dans la pratique médicale où le praticien envisage l'arrêt définitif d'un médicament, mais est réticent, en particulier, en raison de la sévérité de la maladie et des conséquences potentiellement graves que cette interruption pourrait entraîner. Reprenons l'exemple des anticoagulants, déjà cité ci-dessus à propos d'un arrêt transitoire avant une intervention chirurgicale. Cet arrêt peut également s'envisager de façon définitive. C'est le cas après une période de traitement de 6 mois dans les suites d'une thrombose veineuse profonde compliquée d'une embolie pulmonaire chez un patient qui, *a priori*, ne présente pas de facteurs de risque évidents de récurrence (pas de maladie thrombogène sous-jacente connue). La crainte, légitime, est de voir survenir un nouvel accident thrombo-embolique dans les suites de l'arrêt du traitement anticoagulant, mais cette crainte doit être maîtrisée par une approche correcte de la balance bénéfices/risques (fig. 1).

Une autre situation, potentiellement anxio-gène, est l'arrêt d'un traitement anti-épileptique chez un patient (après un traumatisme crânien, une opération neuro-chirurgicale ou une crise apparemment idiopathique) qui est à distance de l'événement irritatif ou qui n'a plus présenté de crise depuis une période relativement prolongée (12).

Certaines maladies chroniques, notamment inflammatoires, intestinales ou rhumatismales, ont bénéficié d'une escalade progressive des traitements proposés, en particulier depuis l'avènement des thérapies biologiques (les plus connues étant les médicaments anti-TNF- α). Lorsque la pathologie paraît stabilisée, le praticien peut se poser légitimement la question de savoir s'il ne peut pas programmer une désescalade progressive d'autant plus que ces traitements sont très onéreux et qu'ils sont grevés de manifestations indésirables dont certaines peuvent être sévères (13).

3) RISQUE NON ÉVALUABLE LORS D'UN ARRÊT INTEMPESTIF

Parfois le médecin n'a même pas l'occasion de supputer quel pourrait être le risque d'un arrêt du traitement médicamenteux, car cette interruption se fait à son insu. La situation la plus fréquente est celle de la non-observance

du patient à propos de laquelle nous avons déjà disserté (3). Une autre situation, non exceptionnelle, est celle d'arrêts de traitements lors d'une hospitalisation, le plus souvent parce que le médecin prenant en charge le patient n'est pas informé des différentes médications prises quotidiennement à domicile. Dans les deux cas de figure, le médecin peut alors être confronté à une aggravation, *a priori* inexplicée, de l'état clinique du patient. Seule une meilleure communication, résultant en une information plus appropriée, pourra remédier à cette problématique qui sort cependant du cadre proprement dit de cet article.

ARRÊT IMMÉDIAT *VERSUS* DÉCROISSANCE PROGRESSIVE

D'une façon générale, le traitement pharmacologique peut être stoppé sans diminution progressive de la posologie. Il existe cependant une série de situations cliniques où il est conseillé de programmer une désescalade progressive.

Un exemple clinique fréquent est l'interruption d'un traitement à haute dose entraînant un effet sédatif sur le système nerveux central. Typiquement, c'est le cas des benzodiazépines, classe de médicaments (trop) largement utilisée dans notre population. Il est bien connu qu'un arrêt brutal peut entraîner un mal-être qui incite le patient à reprendre immédiatement le traitement, ce qui rend tout sevrage difficile. L'expérience la plus communément rapportée est l'insomnie suivant l'arrêt d'une benzodiazépine à usage hypnotique. Une réduction progressive de la posologie est recommandée et, éventuellement, le remplacement de benzodiazépines à courte durée d'action (plus incisive) par des benzodiazépines à durée d'action intermédiaire, ce qui contribue à faciliter le sevrage. Des stratégies assez similaires peuvent aussi être envisagées pour d'autres médicaments à visée psychiatrique comme les antidépresseurs ou les neuroleptiques.

Un autre exemple, bien connu, est celui de l'interruption d'une corticothérapie. Si le traitement s'est fait à haute dose pendant une période suffisamment prolongée, le risque à l'arrêt brutal du traitement est la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë (14). En effet, le traitement par glucocorticoïdes exogènes a entraîné une sidération fonctionnelle des glandes corticosurrénales et la sécrétion endogène ne pourra pas redémarrer immédiatement à l'arrêt du traitement. Dès lors, un sevrage très progressif est recommandé.

Enfin, dans le domaine cardio-vasculaire, l'arrêt brutal d'un traitement bloquant l'activité du système sympathique, qu'il s'agisse de la clonidine (anti-hypertenseur à action centrale) ou de bêta-bloquants à fortes doses, peut exposer le patient à une hyperactivité adrénérgique avec éréthisme cardiaque, à-coup hypertensif ou même accident coronarien aigu. L'explication réside dans le phénomène d'«upregulation» du nombre de récepteurs aux catécholamines à la surface membranaire des cellules lorsque celles-ci sont exposées à un antagoniste de ces récepteurs ou à un blocage de l'activité sympathique. Si le traitement pharmacologique est arrêté brutalement, ces récepteurs surexprimés vont pouvoir être stimulés par les catécholamines endogènes et la situation demandera quelques heures pour se stabiliser à nouveau. Ici encore, un sevrage progressif peut être recommandé, surtout si la dose journalière est élevée, pour éviter ce type d'accident.

ASSURER UN SUIVI APRÈS TRAITEMENT

L'arrêt d'un traitement médicamenteux induit, par définition, une situation nouvelle qui impose un suivi approprié du patient. Il convient, d'abord et avant tout, de vérifier que la maladie ne récidive pas à l'arrêt du traitement. En cas de récurrence, une reprise de celui-ci ou l'instauration d'un nouveau traitement s'impose. Si la situation clinique ne se dégrade pas, l'interruption pourra se poursuivre, mais le patient devra continuer à être suivi à espaces rapprochés au début puis, si tout va bien, à intervalles plus éloignés. Ensuite, le cas échéant, il convient de voir quels ont été les facteurs favorisants à l'origine de la maladie et d'instaurer une approche préventive visant à les éradiquer, dans toute la mesure du possible. Cela peut être le cas lors de l'exposition à un toxique (tabac, alcool, ...) ou encore à un allergène (acariens, ...), par exemple.

BIEN INFORMER LE PATIENT

Tout changement thérapeutique, *a fortiori* l'interruption d'un médicament, nécessite d'informer dûment le patient sur le pourquoi et le comment de cette modification du traitement (fig. 1). Le patient doit devenir un partenaire dans la gestion du traitement de sa maladie et cette approche représente le fondement même de l'éducation thérapeutique (15). Dans le cas présent, il devra comprendre pourquoi le traitement est interrompu, respecter les modalités proposées pour cette interruption (lors d'un

sevrage progressif, par exemple), être attentif à l'apparition éventuelle d'une récurrence (dont il devra immédiatement avertir son médecin traitant) et respecter le suivi proposé par l'équipe médicale à court, moyen et long terme.

CONCLUSION

Nous avons détaillé, dans cette série de trois articles consécutifs, les recommandations pratiques pour instaurer (1), optimiser (2) et interrompre un traitement médicamenteux. Cette série s'inscrit dans une approche pédagogique visant à privilégier l'apprentissage au raisonnement thérapeutique (16). Un exercice d'application pratique de ces recommandations sera proposé dans une vignette thérapeutique rédigée, en première intention, pour les étudiants en médecine, mais qui devrait s'avérer utile pour tout praticien intéressé par le raisonnement thérapeutique, une des clés du succès de la pratique médicale.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 526-530.
- Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 581-585.
- Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
- Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
- Hopper I, Samuel R, Hayward C, et al.— Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure ? Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 2014, **20**, 522-532.
- Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL.— Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, **21**, 415-421.
- Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, et al.— Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*, 2011, **66**, 517-525.
- Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 190-195.
- Douketis JD.— Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy : an evidence-based and practical approach. *Blood*, 2011, **117**, 5044-5049.
- Maeyns K, Legrand V, Piérard LA, et al.— Antiagrégants : doit-on les arrêter avant un acte invasif ? *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 136-140.
- Stebelski L, Brichant JF, Piérard L, et al.— Gestion périopératoire des nouveaux anticoagulants oraux : peu de données mais plusieurs approches ! *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 677-685.
- Braun KP, Schmidt D.— Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol*, 2014, **27**, 219-226.
- Pariante B, Laharie D.— Review article : why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, **40**, 338-353.
- Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al.— Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*, 2013, **24**, 714-720.
- Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M.— L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 250-255.
- Scheen AJ.— Comment je traite... De la pharmacologie spéciale à la thérapeutique médicale : plaidoyer pour un enseignement privilégiant l'apprentissage au raisonnement thérapeutique, de la décision à la prescription. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 811-816.

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