

COMMENT JE TRAITE ...

UN ÉCHEC DE LA PHARMACOTHÉRAPIE

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : L'échec thérapeutique peut faire partie de toute intervention médicale. Il est mal vécu tant par le médecin que par le patient. En ce qui concerne l'échec de la pharmacothérapie, les raisons peuvent être attribuées au médecin, au patient, au médicament ou encore à la sévérité de la pathologie elle-même. Après avoir posé le diagnostic de l'échec, il convient d'en identifier rapidement les causes avant de trouver la parade car plusieurs solutions peuvent souvent être apportées.

MOTS-CLÉS : *Pharmacothérapie - Echec thérapeutique - Observance*

HOW I MANAGE DRUG THERAPY FAILURE

SUMMARY : Drug therapy failure may occur with any medical intervention. It is badly accepted by both the physician and the patient. Drug failure may be attributed to the physician, the patient, the medication or the severity of the disease itself. Once drug failure is confirmed, causes should rapidly be identified in order to find a solution because several ones may often be offered.

KEYWORDS : *Drug therapy - Drug failure - Compliance*

INTRODUCTION

Le médecin est souvent confronté, dans sa pratique quotidienne, à un échec thérapeutique après la prescription d'un traitement pharmacologique. Cet échec peut avoir des conséquences graves quant au pronostic du patient. Il est une cause de frustration chez le soignant et de perte de confiance chez le soigné, si bien qu'il peut rendre la relation médecin-malade plus difficile. La pharmacorésistance est loin d'être un phénomène rare. Elle reconnaît plusieurs causes, dont certaines sont évitables (1). Parmi celles-ci, l'inertie clinique qui engendre un retard dans l'instauration du traitement adéquat et le défaut d'observance de la part du patient représentent certainement des causes importantes pour lesquelles des solutions doivent être proposées (2). Nous avons eu l'occasion de dissenter récemment à propos de la pharmacorésistance relative au cas particulier du diabète de type 2 (3, 4).

Le but de cet article est de discuter les façons les plus habituelles de reconnaître un échec thérapeutique, d'analyser les raisons les plus souvent rencontrées et de proposer des solutions qui peuvent s'avérer utiles dans la pratique.

DIAGNOSTIC

L'instauration d'un traitement médicamenteux doit, idéalement, se fonder sur une démarche intellectuelle structurée (5, 6). Une fois le traitement appliqué, il convient de s'assurer de son efficacité. Le diagnostic d'échec thérapeutique peut se fonder sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et/ou d'imagerie médicale (**Tableau I**).

En cas de maladie symptomatique, il conviendra de s'intéresser à la persistance ou non des plaintes inhérentes à la pathologie, par exemple la douleur, la dyspnée, la diarrhée, ... L'examen clinique peut également être contributif, par exemple persistance de valeurs élevées de pression artérielle en cas d'hypertension, d'une fièvre en cas de maladie infectieuse, d'oedèmes des membres inférieurs ou de râles de stase aux deux bases pulmonaires en cas d'insuffisance cardiaque.

En cas de maladie asymptomatique, le médecin pourra se baser sur l'atteinte ou non de valeurs cibles. C'est le cas pour les niveaux de pression artérielle, mais aussi pour divers paramètres biologiques comme la glycémie (ou mieux le taux d'hémoglobine glyquée en cas de diabète avéré), la cholestérolémie, ...

En cas de maladie infectieuse ou inflammatoire, le suivi des taux de la C-réactive protéine (CRP) est un bon indicateur de la réponse thérapeutique à l'antibiotique (infection bactérienne) ou aux corticoïdes (maladie de Horton ou de Forestier, par exemple). En cancérologie, le suivi des marqueurs tumoraux s'avère très utile pour apprécier la réponse au traitement instauré.

(1) Professeur Ordinaire Honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Belgique.

Tableau I. Diagnostic d'un échec thérapeutique

| Critères d'évaluation | Exemples |
|--------------------------|--|
| Anamnèse (symptômes) | Douleur, dyspnée |
| Examen clinique (signes) | Pression artérielle, œdème, fièvre |
| Biologie clinique | Glycémie, cholestérol, CRP, marqueurs tumoraux |
| Imagerie médicale | Volume tumoral |

L'imagerie médicale peut également contribuer à objectiver une réponse thérapeutique excellente ou insuffisante, voire absente. Une simple radiographie du thorax s'avère utile pour apprécier la régression de signes d'insuffisance cardiaque (cardiomégalie, œdème pulmonaire, épanchement pleural) ou d'infections bactériennes (bronchopneumonie, pneumonie). En oncologie, la tomodensitométrie (scanner) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) sont généralement utilisées pour apprécier la régression du volume de la tumeur primitive, des adénopathies, voire des métastases à distance. Toute absence d'évolution positive doit faire craindre un échec du traitement.

CAUSALITÉ

L'échec thérapeutique peut relever de causes diverses qui doivent être identifiées aussi rapidement que possible. Schématiquement, les responsabilités peuvent concerner le médecin, le patient, le médicament ou la maladie elle-même (Tableau II).

En ce qui concerne le médecin, l'échec thérapeutique peut être imputé à un diagnostic erroné, ce qui, *de facto*, conduit à un mauvais choix médicamenteux.

Une autre possibilité réside dans une inertie clinique (7), ce qui peut conduire à un retard dans l'instauration du traitement, mis en route alors que la pathologie est déjà trop évoluée et au-delà de toute ressource.

Enfin, en cas de bon diagnostic posé au moment opportun, avec un traitement *a priori* bien sélectionné, un échec peut résulter de la prescription d'une posologie journalière insuffisante ou d'une mauvaise répartition sur le nyctémère. Ainsi, en antibiothérapie, il convient de faire la distinction entre les antibiotiques «concentration-dépendants», à administrer une fois par jour, et les antibiotiques «temps-dépendants», à répartir en plusieurs administrations quotidiennes (8). Dans certains cas, il peut s'agir d'une durée de traitement trop courte, entraînant une récurrence rapide faisant penser à un échec thérapeutique. Par exemple, la prise en charge d'une maladie de Basedow par des antithyroïdiens de synthèse nécessite un traitement à posologie efficace et pendant une durée suffisamment longue (une interruption trop précoce, même si le bilan thyroïdien apparaît normalisé, entraînera une récurrence immédiate, tant que le processus dysimmunitaire sous-jacent reste actif).

En ce qui concerne le patient, une cause d'échec à ne pas négliger est le défaut d'adhésion au traitement prescrit ou encore un manque de persistance, deux éléments faisant

Tableau II. Principales causes de l'échec thérapeutique

| Responsable | Causes générales |
|-------------|--|
| Médecin | Mauvais diagnostic, d'où mauvais choix médicamenteux Inertie clinique d'où traitement trop tardif Prescription d'une posologie ou d'une durée insuffisante |
| Patient | Mauvaise adhésion, défaut de persistance Non-observance |
| Médicament | Mauvaise biodisponibilité Interférences médicamenteuses |
| Pathologie | Progression inéluctable de la maladie |

partie de la non-observance thérapeutique (9). Cette cause est d'autant plus fréquente que la pathologie est asymptomatique. C'est le cas dans des pathologies fréquentes silencieuses, comme le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou encore les dyslipidémies, tous facteurs de risque cardiovasculaire (10).

En ce qui concerne le médicament, les raisons d'échec sont plus subtiles. Il peut s'agir d'une mauvaise disponibilité du médicament aboutissant à des concentrations sanguines inférieures à celles considérées comme efficaces. Ainsi, certains médicaments ont une biodisponibilité limitée, encore diminuée par la prise concomitante de certains aliments, ce qui impose parfois une prise à jeun pour garantir la meilleure efficacité. Une autre possibilité est la survenue d'une interaction médicamenteuse qui interfère soit avec la pharmacocinétique de la molécule considérée, en l'occurrence elle réduit l'exposition à la médication initialement prescrite, soit avec sa pharmacodynamie. A titre d'exemple, citons le fait que la prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est susceptible d'entraver en partie l'action des anti-hypertenseurs. En effet, les AINS, suite à l'inhibition des prostaglandines à action vasodilatatrice rénale, peuvent entraîner une certaine rétention hydrosodée. Un autre exemple, dans le domaine du diabète, est la déstabilisation habituellement observée lors d'une administration concomitante d'une corticothérapie systémique. Dans ce cas, il s'agit d'un échappement, perdurant pendant toute la période d'administration des glucocorticoïdes, plutôt que d'un véritable échec thérapeutique.

Enfin, en ce qui concerne la pathologie, la cause d'échec thérapeutique la plus habituelle réside dans le fait que la maladie est déjà à un stade trop évolué, au-delà de certaines, voire de toutes, ressources thérapeutiques. Ainsi, dans une maladie commune comme le dia-

bète de type 2, si la maladie est trop avancée, la fonction insulinosécrétoire est quasi épuisée de telle sorte qu'un traitement oral devient inefficace. L'échec thérapeutique doit rapidement être consacré et imposer sans délai le recours à l'insuline, habituellement une insuline basale à optimiser si nécessaire (11). En oncologie, un cancer diagnostiqué tardivement, à un stade métastatique, peut être au-delà de toute possibilité thérapeutique à visée curative et doit alors faire place à un traitement symptomatique, voire palliatif. Il peut enfin s'agir de l'interférence d'une nouvelle pathologie qui se superpose à la première. Ainsi, une surinfection peut déstabiliser un diabète et mimer un échec du traitement anti-hyperglycémiant.

REMÈDES

En cas d'échec thérapeutique, différentes approches doivent être activées pour trouver une solution (**Tableau III**). L'inertie, retardant toute nouvelle initiative, est préjudiciable et doit être évitée (7). Le médecin doit d'abord remettre en doute le diagnostic initial qui avait orienté le choix médicamenteux. Si le diagnostic est confirmé et si le traitement pharmacologique ne remplit pas ses objectifs, il convient soit de l'optimiser, dans toute la mesure du possible (12), soit de l'interrompre et de le remplacer par un autre sensé être plus efficace (13). L'optimisation passe par une révision de la posologie: celle-ci peut-elle être augmentée pour accroître l'efficacité, sans prendre de risque sur le plan de la sécurité ? En cas d'amélioration transitoire suivi d'une récurrence, il faudra s'assurer que la durée du traitement a été suffisante et, le cas échéant, il conviendra de le reprendre et de le prolonger. L'alternative est de remettre en doute le choix du médicament et d'envisager de le remplacer par un autre sensé être plus efficace (13).

Tableau III. Principaux remèdes à l'échec thérapeutique

| Cible | Action |
|---|--|
| Médecin | Réévaluer le diagnostic initial |
| | Augmenter la posologie/ la durée |
| | Changer de médicament |
| | Ajouter un autre médicament (*) |
| Patient | Améliorer l'observance (adhésion et persistance) |
| (*) Cet autre médicament doit avoir un mécanisme d'action différent et complémentaire du premier. Attention à éviter un empilement inutile ! | |

Parfois, un élément nouveau permet d'orienter au mieux ce changement de traitement. C'est le cas, par exemple, lorsqu'un antibiogramme permet de remplacer l'antibiotique instauré de façon empirique par un autre dont l'efficacité vis-à-vis du germe identifié a été démontrée par les tests bactériologiques *in vitro*. Un second médicament peut parfois être ajouté au traitement initial, à condition que les deux molécules aient une action différente et complémentaire, idéalement synergique (12). Il faut cependant éviter l'empilement inutile (14).

En ce qui concerne le patient, l'impact doit, indiscutablement, se focaliser sur l'amélioration de l'observance thérapeutique (9). C'est particulièrement le cas dans les maladies asymptomatiques comme la correction des facteurs de risque cardiovasculaire où les objectifs fixés peuvent apparaître très abstraits et loin de la réalité quotidienne pour le patient (10). Améliorer l'adhésion passe par une information aussi pertinente que possible, une décision partagée quant au choix thérapeutique et un renforcement positif régulier lors de chaque contact médical avec le patient (9).

CONCLUSION

Contrairement à ce que beaucoup de malades croient, ou à tout le moins espèrent, la prescription d'un traitement médicamenteux ne garantit pas nécessairement le soulagement des maux et encore moins la guérison de la maladie. Le médecin est, de façon loin d'être exceptionnelle, confronté à ce qui peut être considéré comme un échec thérapeutique. Celui-ci ne doit cependant pas être vu comme une fatalité lorsqu'il est objectivé. Il doit, au contraire, imposer une remise en question, avec une approche systématique et structurée, de façon à analyser les causes éventuelles de l'échec. Cette analyse devra permettre de modifier la stratégie et de trouver d'éventuels remèdes susceptibles d'améliorer la situation, voire de conduire au succès thérapeutique tant désiré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— A propos du concept de pharmacorésistance. *Rev Med Suisse*, 2017, **13**, 1403-1404.
2. Scheen AJ, Giet D.— Cibler l'inertie et le défaut d'observance thérapeutiques : nouveau défi pour améliorer les performances de la pratique médicale. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 229-231.

3. Scheen AJ.— Pharmacotherapy of 'treatment resistant' type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, **18**, 503-515.
4. Scheen AJ.— Treatment-resistant type 2 diabetes: Which definition for clinical practice? *Diabetes Metab*, 2017, **43**, 295-297.
5. 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 Liege*, 2000, **55**, 811-816.
6. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 526-530.
7. Scheen AJ.— Inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 232-238.
8. Maesschalck J.— Les modalités de prise des antibiotiques. *J Pharm Belg*, 2012, **3**, 4-14.
9. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 232-238.
10. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liege*, 1999, **54**, 914-920.
11. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
12. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 581-585.
13. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour interrompre un traitement médicamenteux. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 644-649.
14. Scheen AJ.— Pharmacothérapie : éviter l'empilement et penser à la désescalade ! *Rev Med Suisse*, 2018, **14**, 1435-1436.

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

E-mail : andre.scheen@chuliege.be