

# COMMENT JE TRAITE ...

## Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** L'instauration d'un nouveau traitement pharmacologique est une étape importante de la démarche médicale. Il s'agit d'un acte qui doit résulter d'une réflexion approfondie et respecter certaines règles dans le but de garantir la plus grande efficacité tout en offrant la meilleure sécurité. Il s'agit de vaincre l'inertie thérapeutique tout en adhérant aux fondements de la médecine factuelle. Cet article synthétise quelques grands principes élémentaires et quelques mises en garde que devrait respecter tout praticien lors de l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux.

**MOTS-CLÉS :** *Contre-indications - Indications - Médicament - Posologie - Thérapie*

### INTRODUCTION

La pharmacothérapie est une des pierres angulaires de la pratique médicale. La prescription d'un médicament fait partie de la plupart des consultations et cet acte, normalement fruit d'une réflexion intellectuelle intense, est sans doute trop souvent banalisé (1). L'instauration d'un nouveau traitement pharmacologique est une étape particulièrement cruciale qui risque de conditionner l'avenir du patient et de l'ensemble de sa prise en charge.

Le but de cet article est de donner quelques conseils pratiques pour éclairer le clinicien en ce qui concerne la meilleure façon de débiter un nouveau traitement médicamenteux pour obtenir le meilleur rapport efficacité/sécurité (tableau I). Nous verrons dans deux autres articles ultérieurs, d'une part, les recommandations pour surveiller et ajuster au mieux un traitement pharmacologique en cours (2), et d'autre part, celles à respecter lorsque la décision est prise d'interrompre un traitement médicamenteux (3).

### SURMONTER L'INERTIE CLINIQUE

L'observation de la pratique médicale dans les conditions de vraie vie fait apparaître qu'il existe une inertie thérapeutique endémique dans le cadre de nombreuses maladies asymptomatiques. Les raisons expliquant cette situation sont multiples et ont été analysées antérieurement (4). L'instauration d'un traitement médi-

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

### HOW I TREAT ... RECOMMENDATIONS WHEN STARTING A PHARMACOLOGICAL THERAPY

**SUMMARY :** Initiating a new pharmacological therapy is an important step in the global medical approach. Such a decision is the final step of a careful reasoning and should respect some rules in order to guarantee the best efficacy, but also safety for the patient. Clinical inertia should be avoided, but the essential principles of the evidence based medicine should also be taken into account. This concise article summarizes the main fundamental rules and cautions that should be respected by any clinician when initiating a new pharmacological therapy.

**KEYWORDS :** *Contra-indications - Dosing - Drug - Indications - Therapy*

camenteux participe donc à réduire cette inertie thérapeutique. Il n'est sans doute pas tout à fait inutile, lorsque le médecin a décidé d'instaurer un traitement médicamenteux, qu'il se pose la question de savoir si ce médicament n'aurait pas dû être prescrit plus précocement.

Cependant, l'expérience clinique montre également que de nombreux médicaments sont prescrits alors que la justification de cette prescription est, pour le moins, discutable. L'exemple le plus souvent cité est celui de la prescription d'une antibiothérapie alors que le patient a, manifestement, une infection virale et non bactérienne. La meilleure façon de s'assurer que la pharmacothérapie est justifiée est de vérifier qu'il existe bien des données de médecine factuelle en faveur de l'intervention envisagée.

### SE BASER SUR LA MÉDECINE FACTUELLE

La médecine factuelle («Evidence-Based Medicine» ou EBM) a pris une ampleur consi-

TABLEAU I. QUELQUES QUESTIONS À SE POSER LORS DE L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

- 1) Ce traitement aurait-il dû être mis en train plus précocement ?
- 2) Ce médicament est-il indispensable ou accessoire ?
- 3) Ce médicament a-t-il fait ses preuves en médecine factuelle ?
- 4) Ce traitement est-il curatif ou symptomatique ?
- 5) Ce médicament sera-t-il donné de façon temporaire ou chronique ?
- 6) Ce médicament peut-il remplacer un autre ou doit-il être ajouté ?
- 7) Ce médicament nécessite-t-il une titration posologique initiale ?
- 8) La posologie doit-elle être ajustée (si insuffisance rénale) ?
- 9) Ce médicament est-il sujet à des interactions médicamenteuses ?
- 10) Ce médicament a-t-il des contre-indications à son utilisation ?
- 11) Ce médicament est-il soumis à des critères de remboursement ?
- 12) Ce traitement a-t-il été bien expliqué au patient (et à son entourage) ?

dérable au cours des 20 dernières années (5). Dans le domaine de la pharmacothérapie, elle est censée apporter les meilleures preuves (données probantes) ayant démontré l'efficacité, mais aussi la sécurité, d'un traitement médicamenteux (6). Ces données informatives ont été obtenues dans des essais contrôlés, généralement réalisés en comparaison avec un placebo ou un autre médicament actif (considéré comme une référence), dans des conditions strictes où les traitements sont distribués de façon aléatoire («randomisation») et le suivi est assuré selon la méthode dite du double aveugle («double blind») sur de grands groupes de patients (pour obtenir une puissance statistique suffisante) (7). On connaît, cependant, les limites de la médecine factuelle, notamment en raison du fait que les patients enrôlés dans les essais cliniques ont été sélectionnés et suivis de façon stricte, dans des conditions «expérimentales» souvent éloignées de celles rencontrées en vie réelle. Dès lors, il n'est pas toujours aisé de passer de la médecine factuelle (de groupe) à une médecine individualisée. Néanmoins, idéalement et dans toute la mesure du possible, le praticien devra choisir un médicament qui a été validé selon les critères de la médecine factuelle. Dans de nombreux cas, le médecin peut choisir entre plusieurs stratégies médicamenteuses. Chaque médicament peut avoir des avantages ou des inconvénients sur le plan de l'efficacité, de la tolérance, de la sécurité, de la facilité d'administration et du coût. Les difficultés inhérentes au choix thérapeutique ont été discutées récemment dans cette rubrique «Comment je traite» de la revue à propos du choix entre un sulfamide et une gliptine, après échec de la metformine, pour le traitement du diabète de type 2 (8). La médecine factuelle pourra, ici aussi, aider le clinicien dans son choix, en particulier si des essais comparatifs directs entre les différentes molécules actives possibles sont disponibles.

#### TRAITEMENT CURATIF *VERSUS* SYMPTOMATIQUE

Le praticien peut avoir le choix entre un traitement curatif ou symptomatique. Le traitement curatif, généralement fondé sur une approche étiologique, a pour objectif de guérir la pathologie sous-jacente. Il peut donc contribuer à améliorer la survie. Par définition, ce traitement est transitoire puisqu'il peut généralement être interrompu lorsque le patient est considéré comme guéri (3). Le traitement

symptomatique vise, quant à lui, à diminuer les symptômes liés à la maladie sous-jacente et donc, principalement, à améliorer la qualité de vie du patient. Il est important que le praticien soit bien conscient des objectifs thérapeutiques et que l'instauration du traitement choisi soit réalisée en toute connaissance de cause. C'est, *a fortiori*, également le cas lorsque le médecin s'engage dans la prescription d'un traitement palliatif.

#### TRAITEMENT TRANSITOIRE *VERSUS* CHRONIQUE

Au moment de l'instauration du traitement, il est important que le médecin prescripteur sache si le patient devra prendre ce traitement transitoirement ou au long cours. Le traitement temporaire concerne les pathologies aiguës. Dans ce cas, la durée escomptée du traitement peut souvent être estimée dès l'instauration de celui-ci. Cette durée devra cependant être adaptée en fonction de la réponse individuelle et le traitement pourra être quelque peu prolongé en cas de réponse incomplète. Le traitement chronique concerne, bien évidemment, toutes les pathologies chroniques, qu'elles soient symptomatiques ou non. Dans ce dernier cas, il s'agit souvent de «traiter» un facteur de risque connu pour exposer le patient qui en est porteur à un risque significativement accru d'une pathologie à court ou moyen terme. C'est particulièrement bien connu dans la prise en charge des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle ou hypercholestérolémie, par exemple).

#### TRAITEMENT NOUVEAU, EN AJOUT OU EN REMPLACEMENT

Le nouveau médicament peut être prescrit pour traiter une pathologie de découverte récente qui, par définition, ne bénéficiait d'aucune autre thérapeutique antérieure. C'est le cas lorsque le praticien doit, par exemple, prescrire un antibiotique pour une infection aiguë. Dans de nombreuses situations, cependant, le nouveau médicament sera prescrit pour améliorer la prise en charge d'une pathologie déjà connue et traitée avec un succès imparfait. La décision devra alors être prise de savoir si le nouveau médicament proposé doit s'ajouter au traitement pharmacologique en cours ou, au contraire, s'il peut être utilisé en remplacement d'un autre médicament prescrit préalablement et qui sera alors interrompu. Ces deux situations, très fréquentes dans la prise en charge des

pathologies chroniques, seront discutées dans deux articles ultérieurs (2, 3).

#### **TITRATION INITIALE *VERSUS* PLEINE DOSE D'EMBLÉE**

Le choix de la posologie est important lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux. Deux cas de figure peuvent être envisagés. Dans le premier, le traitement est débuté d'emblée à la dose usuelle maximale recommandée. C'est le cas lorsque le médicament est, en général, bien toléré et les règles de prescriptions bien codifiées. Citons, à titre d'exemple, un traitement antibiotique pour une infection bactérienne. Dans le second, le traitement est débuté à une posologie qui sera progressivement augmentée dans les jours ou semaines qui suivent l'instauration de la thérapeutique. Cette stratégie peut s'avérer nécessaire pour minimiser certaines manifestations indésirables qui peuvent apparaître en début de traitement. Citons, à titre d'exemple, la titration initiale recommandée pour débiter un traitement par metformine ou par agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1, dans le but d'améliorer la tolérance digestive chez un patient diabétique de type 2. Ou encore la titration recommandée lors de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par bêta-bloquant chez le patient avec insuffisance cardiaque pour s'assurer de la bonne tolérance hémodynamique. La titration peut être également utile pour ajuster au mieux la posologie en fonction de la réponse individuelle au traitement, comme par exemple lors de la prise en charge d'un patient diabétique de type 2 où la posologie de l'antidiabétique oral pourra être progressivement ajustée selon la réponse glycémique ou encore chez le patient hypertendu où la dose du médicament antihypertenseur pourra être augmentée en fonction de la réponse tensionnelle jusqu'à atteindre l'objectif fixé en termes de niveau de pression artérielle.

#### **POSOLOGIE USUELLE *VERSUS* POSOLOGIE AJUSTÉE**

La notice scientifique décrit en détail la posologie usuelle recommandée pour chaque médicament. Néanmoins, certaines situations cliniques et certains médicaments requièrent un ajustement de la posologie. La situation clinique la plus commune est l'insuffisance rénale puisque de nombreux médicaments sont éliminés par filtration glomérulaire ou, plus

rarement, par sécrétion tubulaire. Les médicaments les plus concernés sont ceux avec un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire ceux où la concentration potentiellement toxique est relativement proche de la concentration thérapeutique («fenêtre thérapeutique» étroite). Dès lors, la prescription d'un médicament à élimination rénale devra faire ajuster la posologie en fonction de la diminution de la filtration glomérulaire, *a fortiori* si la fenêtre thérapeutique est étroite.

Le second organe intervenant dans l'élimination des médicaments est le foie. Dans ce cas, cependant, l'ajustement posologique est moins bien documenté et le praticien se trouve plutôt confronté à la problématique des précautions d'utilisation à prendre ou des contre-indications à respecter.

Parfois, il est recommandé de diminuer la dose d'attaque d'un médicament chez le patient âgé, plus fragile, susceptible de répondre de façon excessive ou de présenter des manifestations indésirables potentiellement plus graves qu'un sujet plus jeune (9).

#### **EXCLURE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Compte tenu de la prévalence croissante des maladies chroniques, de nombreux patients prennent régulièrement plusieurs médicaments au quotidien et le risque d'interactions médicamenteuses doit donc être analysé (10). Les interactions médicamenteuses peuvent être pharmacocinétiques (principalement, interférences dans le métabolisme hépatique) ou pharmacodynamiques (généralement recherchées pour potentialiser l'activité thérapeutique, mais pouvant aussi conduire à certaines manifestations indésirables). Les interactions pharmacocinétiques sont extrêmement nombreuses mais, heureusement, la plupart n'ont pas de conséquences cliniques dommageables. Le clinicien devra donc se focaliser sur les médicaments à index thérapeutique étroit et ceux connus pour être des inducteurs ou des inhibiteurs puissants de certaines isoformes du système des cytochromes P450 (en particulier, l'isoforme CYP3A4 qui intervient dans la métabolisation de plus de la moitié des médicaments couramment prescrits). Il faudra, plus particulièrement, se méfier d'instaurer un médicament inhibiteur du CYP3A4 alors que le patient est déjà traité par un médicament substrat de ce CYP3A4 et doté d'un index thérapeutique étroit car il existe, dans ce cas, un risque accru de surdosage et de

toxicité (10). A l'inverse, la prescription d'un inducteur enzymatique puissant aboutirait à un sous-dosage de l'autre médicament et, donc, à une perte d'efficacité.

### EXCLURE LES CONTRE-INDICATIONS

Chaque notice scientifique comprend une section spécifiquement consacrée aux contre-indications lors de la prescription d'un médicament. Il convient de les respecter lors de l'initiation d'un traitement. Cependant, il est sans doute important de rappeler qu'il existe deux grands types de contre-indications : 1) celles justifiées par la démonstration d'un risque significativement accru de complications lors de la prescription du médicament chez tel type de patients (par exemple, insuffisants rénaux ou hépatiques, patients avec certaines déficiences enzymatiques, ...); et 2) celles reposant simplement sur le principe de précaution, expliquées par le manque de données disponibles dans la population concernée (par exemple, enfants et adolescents, femmes enceintes ou allaitantes). Les contre-indications peuvent également être divisées en contre-indications absolues (là où la prescription est formellement proscrite) et en contre-indications relatives (dans ce cas, une prescription, dûment réfléchie, peut être envisagée, mais uniquement après une analyse soignée de la balance bénéfices/risques).

### VÉRIFIER LES CRITÈRES DE REMBOURSEMENT

La Belgique se caractérise par le fait que nombre de médicaments, notamment les médicaments plus récents et plus onéreux, sont soumis à des critères de remboursement. La demande doit se faire *a priori* pour avoir l'accord du médecin conseil de la mutuelle (médicaments du chapitre IV). Dans certains cas, pour alléger les procédures administratives, le médicament peut être prescrit si le patient remplit les conditions requises, à condition de dûment colliger dans le dossier médical toutes les informations nécessaires démontrant que le patient remplit bien toutes les conditions pour bénéficier du remboursement, informations qui seront susceptibles de faire l'objet d'un contrôle *a posteriori*.

Une difficulté majeure réside dans le fait que les critères de remboursement sont souvent plus limités que les indications officielles reconnues par l'agence européenne du médicament (EMA) et ce, généralement pour des raisons économiques. Le praticien devra donc

être informé d'un hiatus possible et décider, en toute connaissance de cause, l'instauration du traitement, en informant si nécessaire le patient des éventuelles contraintes administratives et financières.

### INFORMER ET MOTIVER LE PATIENT

La décision d'instaurer un nouveau traitement médicamenteux aboutit obligatoirement à la rédaction de l'ordonnance correspondante (11). Celle-ci doit être suffisamment explicite pour que le pharmacien puisse donner au patient les informations complémentaires nécessaires à la bonne conduite du traitement proposé.

Il est capital d'informer le patient sur les objectifs du traitement (curatif ou symptomatique), les modalités pratiques de prise du médicament (prise à jeun ou non, fréquence de prises par jour, durée du traitement) et les éventuelles manifestations indésirables. Ces dernières peuvent parfois survenir en début de traitement, puis s'atténuer ou même disparaître par la suite. Citons, à titre d'exemple, l'effet sédatif associé à certains antidépresseurs tricycliques (amitriptyline). Si c'est le cas, il est important d'en informer le patient pour qu'il n'arrête pas prématurément le traitement (sauf en cas de manifestations indésirables sévères). Il peut aussi s'avérer utile d'informer l'entourage immédiat pour qu'il puisse mieux surveiller le patient en début de traitement et l'encourager à poursuivre celui-ci malgré certains désagréments passagers. Comme déjà discuté, une titration initiale progressive pourra, au moins partiellement, limiter cette problématique.

Il convient aussi de motiver le patient à respecter la prescription médicale. L'expérience clinique montre, en effet, que le défaut d'observance est extrêmement fréquent dans la population générale. Elle s'accroît avec la durée du traitement et contribue, de façon non négligeable, aux échecs thérapeutiques constatés (12). Cette problématique peut concerner aussi bien les maladies aiguës que les pathologies chroniques. Ainsi, nombre de patients avec une infection bactérienne aiguë arrêtent la prise de leur antibiotique avant la fin théorique du traitement, par négligence ou sous prétexte que la symptomatologie a disparu (plus de fièvre) ou que certains effets indésirables sont apparus (par exemple, troubles digestifs). Dans les pathologies chroniques, *a fortiori* asymptomatiques, la problématique de la non-observance peut s'avérer majeure, comme déjà discuté antérieurement (12). C'est, par exemple, le cas

lors du traitement d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension artérielle, d'un diabète de type 2. Dans tous les cas de figure, il conviendra d'insister, dès l'initiation de la thérapie, sur l'importance d'une bonne adhésion au traitement médicamenteux au long cours.

## CONCLUSION

L'initiation d'un nouveau traitement médicamenteux doit résulter d'une mûre réflexion de la part du praticien en répondant aux deux questions principales : pourquoi prescrire ce nouveau médicament et comment le prescrire au mieux ? En respectant une série de règles élémentaires rappelées dans cet article, le rapport efficacité/sécurité et la balance bénéfices/risques seront influencés favorablement, au profit du patient bien sûr, mais aussi du praticien et, *in fine*, de la sécurité sociale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, sous presse.
3. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations lors de l'arrêt d'un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, sous presse.
4. Scheen AJ.— Inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
5. Delvenne C, Pasleau F.— Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 226-232.
6. Scheen AJ.— La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
7. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
8. Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 476-484.
9. Scheen AJ.— Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 282-286.
10. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
11. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
12. Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.

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