

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Instaurer, surveiller et interrompre des traitements médicamenteux : un exercice pratique en vie réelle

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Certains patients présentent des situations cliniques particulièrement complexes qui imposent une réflexion approfondie sur les indications et contre-indications des traitements médicamenteux en cours et sur les ajustements posologiques ou thérapeutiques à proposer. Cette vignette clinique illustre quelques problèmes rencontrés lors de l'instauration, de la surveillance (pour des médicaments à index thérapeutique étroit) et de l'arrêt de certaines médications essentiellement pour des raisons de sécurité d'emploi. Le cas clinique concerne un patient diabétique de type 2 et hypertendu, coronarien connu, présentant une insuffisance cardiaque dans un contexte de fibrillation auriculaire, compliquée d'une insuffisance rénale sévère.

MOTS-CLÉS : *Anticoagulation - Fibrillation auriculaire - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Metformine - Monitoring - Pharmacothérapie*

HOW TO INITIATE, OPTIMISE AND STOP PHARMACOLOGICAL TREATMENTS : APPLICATIONS IN REAL LIFE

SUMMARY : Some patients are exposed to complex clinical situations, which impose a careful analysis of both the indications and contra-indications of ongoing pharmacological treatments as well as of the dosing or drug adjustments to be proposed. This article illustrates some problems encountered when a new drug therapy is initiated, when medications with narrow therapeutic window should be supervised and when some drugs should be stopped mainly for safety reasons. The clinical case relates the story of a patient with type 2 diabetes, arterial hypertension and coronary heart disease, who presents a congestive heart failure associated with an episode of atrial fibrillation and a severe renal insufficiency.

KEYWORDS : *Anticoagulation - Atrial fibrillation - Congestive heart failure - Metformin - Monitoring - Pharmacotherapy - Renal insufficiency*

INTRODUCTION

Les subtilités de la pharmacothérapie ne sont pas faciles à appréhender pour l'étudiant en médecine et même bon nombre de praticiens (1). La prescription d'un médicament est devenue un geste trop souvent banalisé par le médecin, alors que bien gérer le couple «patient-médicament» n'est pas toujours une tâche aisée (2). La démarche doit, idéalement, se faire en deux étapes, à la fois indispensables et complémentaires. Tout d'abord, il convient de se centrer sur le patient, en posant le bon diagnostic conduisant à la bonne indication, en évaluant le profil de risque général tenant compte des autres comorbidités et en repérant les éventuelles contre-indications à la prescription de tel ou tel médicament. Ensuite, il convient de se focaliser sur le médicament à prescrire en faisant le meilleur choix en fonction de l'évaluation préalable du patient, en connaissant les modalités de son administration, en respectant la bonne posologie, en évitant les interactions médicamenteuses néfastes et en ayant en mémoire les éventuelles manifestations indésirables.

Nous avons vu, dans trois articles didactiques successifs parus récemment dans la revue, comment instaurer un traitement médicamenteux (3), comment surveiller et optimiser ce traitement (4) et, enfin, comment l'interrompre si nécessaire, selon les circonstances (5). Dans cet article, nous proposons une mise en application pratique de ces trois moments-clé en se basant sur une histoire clinique dans laquelle la problématique de la pharmacothérapie est devenue particulièrement complexe, surtout avec la survenue d'une fibrillation auriculaire entraînant une insuffisance cardiaque et l'aggravation d'une insuffisance rénale (6). Ce type d'intrications pathologiques est de plus en plus fréquent, en particulier dans la population âgée, par ailleurs soumise à une polymédication (7).

PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

Monsieur HP, âgé de 68 ans, est hospitalisé pour insuffisance cardiaque symptomatique avec dyspnée au moindre effort (stade III NYHA) et œdème des membres inférieurs. Il signale également des palpitations récentes. On note, dans ses antécédents, une hypertension artérielle connue de longue date et un diabète de type 2 diagnostiqué à l'âge de 60 ans au moment où le patient avait été hospitalisé pour un syndrome coronarien aigu. Son traitement habituel comprend de l'acide acétylsalicylique 100 mg/jour, de la simvastatine 40 mg/jour,

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

du nébivolol 5 mg/jour, du périndopril 10 mg/jour, de l'indapamide 2,5 mg/jour et de l'allopurinol 100 mg/jour. Son diabète est traité par metformine 3 x 850 mg/jour et sitagliptine 100 mg/jour (tableau I). A l'admission, la pression artérielle est de 140/90 mm Hg, mais le pouls est rapide à 108/min et irrégulier. L'examen clinique révèle des râles humides sur un demi-travers de main aux deux bases, un foie de stase débordant de 3 travers de doigt et un œdème des chevilles prenant le godet.

L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire gauche et une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Une échographie transoesophagienne révèle une maladie mitrale avec suspicion d'un thrombus intraauriculaire gauche. La biologie objective une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule MDRD à 28 ml/min/1,73 m². Il n'existe pas de stigmates d'un infarctus du myocarde récent.

La glycémie non à jeun s'élève à 215 mg/dl et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est mesuré à 8,5 % (70 mmol/mol). La concentration de cholestérol LDL est à l'objectif thérapeutique chez un patient coronarien connu (65 mg/dl). Le taux d'acide urique est modérément accru à 70 mg/l. L'ionogramme est normal avec, notamment, un sodium à 139 mmol/l et un potassium à 4,8 mmol/l. Les tests de cytolysse hépatique (transaminases) sont modérément accrus (1,5 à 2 fois la limite supérieure des valeurs normales).

QUESTIONS POSÉES

1) Il est décidé d'instaurer un traitement par digoxine et de débiter une anticoagulation classique. Expliquez les raisons de ces deux traitements et décrivez comment vous allez instaurer l'anticoagulation.

TABEAU I. LISTE DES MÉDICAMENTS (NOMS GÉNÉRIQUES PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE ET NOMS COMMERCIAUX CORRESPONDANTS) CITÉS DANS CET ARTICLE

Nom générique	Nom de spécialité	Classe	Indication
Acénocoumarol	Sintrom®	Anti-vitamine K	Anticoagulant indirect
Acide acétylsalicylique	Aspirine®, Asaflow®	Inhibiteur de la COX	Antiagrégant plaquettaire
Allopurinol	Zyloric®	Inhibiteur de la xanthine oxydase	Hypouricémiant Anti-goutteux
Digoxine	Lanoxin®	Glycoside digitalique	Cardiotonique
Enoxaparine	Clexane®	HBPM	Anticoagulant direct
Furosémide	Lasix®	Diurétique de l'anse de Henlé	Diurétique (insuffisance cardiaque)
Gliclazide	Unidiamicron®	Sulfamide hypoglycémiant	Antidiabétique
Gliquidone	Glurenorm®	Sulfamide hypoglycémiant	Antidiabétique
Indapamide	Fludex®	Diurétique apparenté aux thiazides	Diurétique (HTA)
Metformine	Glucophage®, Metformax®	Inhibiteur de la néoglucogenèse	Antidiabétique
Nébivolol	Nobiten®	Bêta-bloquant	Cardioprotecteur
Périndopril	Coversyl®	Inhibiteur ACE	Vasodilatateur
Pioglitazone	Actos®	Thiazolidinedione	Antidiabétique
Répaglinide	Novonorm®	Insulinosécrétagogue	Antidiabétique
Simvastatine	Zocor®	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase	Hypocholestérolémiant
Sitagliptine	Januvia®	Inhibiteur de la DPP-4	Antidiabétique

ACE : angiotensine convertase. COX : cyclo-oxygénase.
DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4. HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-CoA. HTA : hypertension artérielle.

2) Indiquez pourquoi et comment vous allez surveiller, sur le plan biologique, le traitement par digoxine et par acénocoumarol.

3) Deux traitements médicamenteux sont interrompus, l'indapamide et la metformine. Indiquez-en les raisons et décrivez les alternatives pharmacologiques que vous proposez pour les remplacer.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) Il est décidé d'instaurer un traitement par digoxine et de débuter une anticoagulation classique. Expliquez les raisons de ces deux traitements et décrivez comment vous allez instaurer l'anticoagulation.

Le patient présente une insuffisance cardiaque globale aggravée par une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide. Il existe un danger de remettre le patient en rythme sinusal compte tenu de la suspicion d'un thrombus auriculaire qui pourrait être à l'origine d'une embolie cérébrale. Il est donc décidé de simplement ralentir la fréquence de réponse ventriculaire. Le patient est déjà traité par bêta-bloquant (nébivolol). Le médecin débute un traitement par digoxine, un glycoside à action inotrope positive (utile dans le contexte d'insuffisance cardiaque), mais doté d'effets chronotrope et bathmotrope négatifs (8). Dans le cas présent, il n'y a pas de contre-indication à associer la digoxine au traitement déjà en cours par bêta-bloquant, mais la réponse ventriculaire devra être surveillée.

L'anticoagulation est décidée sur la base de l'existence d'une fibrillation auriculaire. Normalement, il convient de prendre en compte la balance bénéfiques (prévention des embolies) – risques (survenue éventuelle d'hémorragies), en se basant sur les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED, respectivement (9). Ici cependant, la suspicion d'un thrombus intra-auriculaire impose l'anticoagulation, d'autant plus que le patient ne présente pas de risque hémorragique majeur (son seul facteur de risque connu est une hypertension artérielle, qui paraît cependant assez bien contrôlée).

La présence d'une valvulopathie mitrale écarte le recours aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO : agents anti-Xa ou anti-IIa spécifiques), qui, à l'heure actuelle et dans notre pays, sont remboursés uniquement en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale rendrait également l'utilisation de ces NACO soit contre-indiquée,

soit plus délicate (10). Dès lors, une anticoagulation classique est débutée (11).

Il faut d'abord commencer par un anticoagulant direct (héparine) avant de poursuivre par un anticoagulant indirect (anti-vitamine K). En effet, l'effet anti-coagulant des dérivés coumariniques est retardé (le temps que les stocks de vitamine K active soient épuisés) et il existe même un effet procoagulant transitoire suite à l'inhibition plus rapide des protéines C et S (deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation) (11).

L'anticoagulant direct de référence est l'héparine. Alors que l'on a utilisé pendant longtemps l'héparine standard non fractionnée pour les situations d'urgence à visée thérapeutique, il est fait de plus en plus recours aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (pourtant réservées pendant longtemps aux seules indications prophylactiques). Les HBPM offrent l'avantage de la facilité d'administration (par injection sous-cutanée plutôt que par perfusion intraveineuse), d'une posologie fixe et de la non-nécessité d'un monitoring thérapeutique (suivi du Temps de Céphaline Activée ou TCA pour l'héparine standard) (11). Dans les situations où il existe une indication thérapeutique, on utilisera une double dose d'HBPM par rapport aux situations où l'héparine est simplement prescrite à titre prophylactique. Dans ce cas particulier, on pourra, par exemple, utiliser de l'énoxaparine. La dose thérapeutique usuelle est de 1 mg/kg deux fois par jour. Cependant, l'héparine est éliminée par voie rénale et sa posologie doit être ajustée en fonction du DFG. En cas d'un DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73 m² (comme chez le patient de la vignette), la dose recommandée est de 1 mg/kg une fois par jour (ou 0,5 mg/kg deux fois par jour). Une surveillance de l'anti-Xa peut éventuellement être conseillée (11).

Le traitement oral par dérivé coumarinique (par exemple, acénocoumarol) pourra être débuté en même temps que l'héparine (dose initiale recommandée 4 mg par jour). Après environ 4 jours d'héparinothérapie, l'anticoagulation résultant de l'agent anti-vitamine K sera suffisante (vérifiée par un dosage de l'International Normalized Ratio ou INR) et l'héparinothérapie pourra être interrompue (11). Le dosage de l'acénocoumarol devra être ensuite ajusté régulièrement.

2) Indiquez pourquoi et comment vous allez surveiller, sur le plan biologique, le traitement par digoxine et par acénocoumarol.

La digoxine est un médicament à index thérapeutique étroit, ce qui impose un suivi biologique soigneux (monitoring thérapeutique). Son utilisation est d'autant plus délicate que le patient présente une insuffisance rénale déjà avancée et que la digoxine est un médicament avec élimination rénale. Dès lors, un contrôle régulier des taux sanguins de digoxine est recommandé. La biologie devra également surveiller la créatinine sanguine et la kaliémie, *a fortiori* chez un patient avec une insuffisance rénale connue et sous diurétique (éviter tout risque d'hypokaliémie qui aggrave la toxicité cardiaque de la digoxine en cas de surdosage).

L'acénocoumarol est un autre médicament à index thérapeutique étroit qui nécessite également un monitoring thérapeutique. Dans le cas présent, plutôt que de doser le taux plasmatique du médicament (comme pour la digoxine), on mesure l'effet pharmacodynamique du médicament. La mesure du taux de Quick a été remplacée par celle de l'INR, mieux standardisée. La cible à atteindre (généralement entre 2 et 3) dépend ici aussi de la balance entre le risque thrombotique du patient et son risque hémorragique (11). Au vu du risque thrombotique élevé avec un risque hémorragique jugé assez limité, un INR de l'ordre de 3 (plutôt que 2) paraît un objectif raisonnable.

La digoxine et les dérivés coumariniques sont des médicaments à index thérapeutique étroit, par ailleurs sujets à des interactions médicamenteuses via des interférences au niveau de la p-glycoprotéine ou des cytochromes P450 (12). Vu le nombre important de médicaments déjà pris par le patient, le praticien devra être attentif au problème des interactions médicamenteuses susceptibles de modifier fortement les concentrations plasmatiques et, donc, d'entraîner des manifestations indésirables (13). Tout ajout d'un nouveau médicament demandera une réflexion appropriée pour éviter ce type de problème. D'une façon générale, le risque d'interactions doit amener à un renforcement du monitoring thérapeutique des médicaments à index thérapeutique étroit (13). Rappelons également que l'efficacité des anticoagulants anti-vitamine K, comme l'acénocoumarol, peut varier en fonction des apports alimentaires de vitamine K, ce qui doit faire donner des conseils diététiques, mais surtout renforcer le monitoring thérapeutique.

3) *Deux traitements médicamenteux sont interrompus, l'indapamide et la metformine. Indiquez-en les raisons et décrivez les alter-*

natives pharmacologiques que vous proposez pour les remplacer.

Dans un contexte d'insuffisance cardiaque congestive avec une insuffisance rénale de stade 4, il paraît préférable d'interrompre l'indapamide, un diurétique relativement peu puissant utilisé davantage dans le traitement de l'hypertension artérielle. Chez ce patient décompensé cardiaque, il est préférable de remplacer l'indapamide par un diurétique de l'anse de Henlé (comme le furosémide), plus puissant et mieux validé en cas d'insuffisance cardiaque. L'indapamide peut être remplacé par le diurétique de l'anse sans transition et sans précaution bien particulière, mis à part un contrôle de la pression artérielle et éventuellement de la diurèse. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie devra, bien entendu, être poursuivie.

L'insuffisance rénale de stade 4 contre-indique formellement la poursuite du traitement par metformine. En effet, le biguanide peut être utilisé avec précaution jusqu'à un DFG de 45 ml/min/1,73 m² et à dose réduite de moitié jusqu'à une valeur seuil de 30 ml/min/1,73 m² (14). Même si la metformine peut être utilisée chez un patient cardiaque, ici l'insuffisance cardiaque relativement sévère est un facteur aggravant d'hypoxie tissulaire et d'hypoperfusion hépatique (15). Il existe donc plusieurs raisons d'interrompre la metformine chez ce patient. L'insuffisance rénale représente un risque d'accumulation du médicament. Des concentrations trop élevées de metformine peuvent bloquer la gluconéogenèse hépatique dont un des substrats principaux est le lactate. Le lactate va alors s'accumuler d'autant plus qu'il existe une hypoxie tissulaire favorisant la glycolyse anaérobie (et donc la production de lactate) et une hypoperfusion hépatique (limitant la captation de lactate par le foie). Le risque est donc celui d'une acidose lactique, surtout si certaines circonstances favorisent une déshydratation (ou un choc) qui initie alors un cercle vicieux souvent irrémédiable (16).

Comme le contrôle du diabète est déjà insuffisant (HbA_{1c} = 8,5 %) sous une dose maximale de metformine, il est évident que l'arrêt de ce médicament entraînera une dégradation supplémentaire de l'équilibre glycémique. Par ailleurs, l'altération de la fonction rénale devrait faire réduire la posologie journalière de sitagliptine au prorata de la diminution du DFG (pour un DFG < 30 ml/min/1,73 m², la dose doit être réduite à 25 mg/jour). Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque concomitante devrait même conduire à l'interruption de l'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) en

raison des incertitudes concernant cette classe de médicaments et le risque de décompensation cardiaque (17). On ne peut pas non plus utiliser une thiazolinidinedione (pioglitazone), formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque (alors que cette classe pharmacologique peut théoriquement être utilisée en cas d'insuffisance rénale) (18). Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 sont également contre-indiqués au vu de la sévérité de l'insuffisance rénale (19). Certains sulfamides (gliclazide, gliquidone) ou le répaglinide pourraient éventuellement être utilisés avec prudence puisqu'ils ne sont pas formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (19). Cependant, compte tenu de la situation hémodynamique instable, il est sans doute préférable de recourir, au moins transitoirement, à une insulinothérapie. Cette dernière peut débuter avec une injection d'insuline basale par jour (éventuellement complétée par des suppléments d'insuline rapide au repas) ou par une injection d'une préparation d'insuline prémixée deux fois par jour.

Il n'est pas exclu que le traitement approprié de l'insuffisance cardiaque permette une meilleure stabilisation hémodynamique et une certaine récupération de la fonction rénale (si la composante fonctionnelle pré-rénale était importante). Si c'est le cas, un réajustement du traitement antidiabétique pourra éventuellement être envisagé ultérieurement en fonction du niveau du DFG récupéré (19).

CONCLUSION

Cette vignette clinique met en exergue toute la complexité de la pharmacothérapie dans certaines situations cliniques précaires. Elle illustre l'importance de prendre en compte à la fois la situation clinique et biologique du patient et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments utilisés. Les traitements pharmacologiques doivent être sans cesse réévalués en fonction de la mouvance de la situation clinique et l'apport du monitoring thérapeutique est évident pour les médicaments à index thérapeutique étroit. Dans ce cas particulier, la coexistence d'une insuffisance cardiaque et d'une insuffisance rénale, chez un patient présentant par ailleurs d'autres comorbidités, complique fortement la prise en charge et donne au raisonnement thérapeutique toute sa valeur (1).

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
3. Scheen AJ.— Comment je traite ... Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 526-530.
4. Scheen AJ.— Comment je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 581-585.
5. Scheen AJ.— Comment je traite ... Recommandations pour interrompre un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 644-649.
6. Kulbertus H, Lancellotti P.— La fibrillation auriculaire: une épidémie du troisième âge ? *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 301-308.
7. Scheen AJ.— Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 282-286.
8. Melon P, Garweg C, Pierard L, et al.— Premier épisode de fibrillation auriculaire. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 224-227.
9. Melon P, Lancellotti P.— Recommandations Européennes 2010 pour le traitement anti-thrombotique de la fibrillation auriculaire : nouveaux scores pour l'évaluation des risques d'accident vasculaire cérébral et de saignement. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 580-582.
10. Peters P, Defraigne JO, Gothot A.— Anticoagulants oraux : nouveaux horizons. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, Num Spéc, 37-44.
11. Frank M, Fischer AM.— Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. *Rev Prat*, 2012, **62**, 849-857.
12. Scheen AJ.— Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, **7**, 1065-1082.
13. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
14. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 190-195.
15. Scheen AJ, Paquot N.— Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 1527-1533.
16. Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
17. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.
18. De Flines J, Scheen AJ.— Insuffisance cardiaque et diabète de type 2 : une relation à double sens. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 112-117.
19. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.