

Represcrire

tout un défi à l'admission !

par François LeBlanc et Martin Parent

Un diagnostic de pneumonie est posé pour un patient de 74 ans souffrant d'athérosclérose coronaïre accompagnée d'insuffisance cardiaque (fraction d'éjection = 28 %), de fibrillation auriculaire, d'insuffisance rénale chronique (créatinine de base à 145 µmol/l), de diabète, d'arthrose et de bronchopneumopathie chronique obstructive. Les résultats des analyses de laboratoire sont les suivants : créatinine–233 µmol/l, urée–29 mmol/l, potassium–5,5 mmol/l, glycémie–12,4 mmol/l, RIN–6,2.

Le patient prend les médicaments suivants : Altace® (10 mg, 1 f.p.j.), Lasix® (40 mg, 1 f.p.j.), Glucophage® (500 mg, 2 f.p.j.), DiaBeta® (10 mg, 2 f.p.j.), Lanoxin® (0,125 mg, 1 f.p.j.), Aldactone® (25 mg, 1 f.p.j.), Monacor® (2,5 mg, 1 f.p.j.), Coumadin® (2,5 mg, 1 f.p.j.), Vioxx® (25 mg, 1 f.p.j.) et Combivent® (4 bouffées, 4 f.p.j.).

Doit-on tout represcrire à l'admission ?

LA REPRESCRIPTION des médicaments d'un patient à l'admission nécessite une réflexion sur l'indication réelle de chaque molécule ainsi qu'une analyse sérieuse des risques et des avantages qui y sont associés. Elle doit aussi tenir compte de la nouvelle affection du patient (une décompensation aiguë, dans notre exemple).

Quelle est l'approche systématique pour les prescriptions à l'admission ?

Antécédents médicamenteux

La recherche des antécédents médicamenteux constitue une composante essentielle de la collecte des données. Dans bien des cas, ces antécédents font partie intégrante de la maladie actuelle. La recherche doit être exhaustive et congruente aux antécédents médicaux du patient. On cherchera à connaître avec précision les médicaments consommés, notamment les nouveaux médicaments ou ceux que le patient ne prend plus depuis peu. La pharmacie d'officine du patient est une source objective et pré-

cieuse de renseignements à consulter.

Examens de laboratoire

Le clinicien doit cibler les paramètres physiologiques et biochimiques modifiés par les médicaments du patient. Certaines molécules peuvent être dosées en regard d'un indice thérapeutique étroit. Il est donc raisonnable d'en vérifier le taux sérique à l'admission, surtout en présence d'un effet secondaire soupçonné ou en l'absence d'un effet clinique recherché.

En cas d'insuffisance rénale, une révision des doses ou un arrêt de traitement médicamenteux est nécessaire pour bon nombre de médicaments. La formule de Schwartz, les équations de Levey et la formule de Cockcroft et Gault, bien qu'imparfaites, nous permettent d'estimer la capacité ponctuelle des reins à éliminer les médicaments¹⁻³. En pratique, pour un adulte, c'est la formule de Cockcroft et Gault qui est la plus utilisée. Il est donc de bonne pratique de demander, dès l'admission, l'évaluation du taux de créatinine sérique et la pesée afin d'estimer la clairance de la créatinine.

Enfin, l'évaluation de la fonction hépatique peut s'avérer utile lorsqu'on soupçonne un trouble hépatique, surtout lorsque le patient prend un médicament reconnu

Le Dr François LeBlanc, interniste et intensiviste, et M. Martin Parent, pharmacien, exercent au CHA–Hôpital de l'Enfant-Jésus, à Québec.

pour ses effets délétères sur le foie.

Prescrire, modifier, cesser ou reporter

À la suite de l'analyse de l'ensemble du tableau, le clinicien déterminera le devenir de chaque molécule. Un médicament sera re-prescrit intégralement à la posologie usuelle si l'indication est clairement présente et son innocuité objectivée. Une modification de la dose ou de la fréquence sera parfois nécessaire pour moduler un effet clinique, pour corriger un effet indésirable ou pour tenir compte de la capacité du patient à éliminer le médicament.

Le clinicien devra parfois cesser temporairement ou même définitivement la prise d'un médicament au moment de l'admission. Un effet secondaire majeur, l'absence d'indication, une interaction cliniquement significative, un meilleur choix thérapeutique, une mauvaise observance, une duplication et un traitement donné pour contrer les effets secondaires d'un autre produit représentent tous d'excellentes raisons d'épurer le profil d'un patient. Une liste des médicaments qu'il faut particulièrement réévalués à l'admission est disponible au *tableau I*. Cette liste n'est pas exhaustive, mais résume bien des situations cliniques fréquentes pour lesquelles il est pertinent de réévaluer certains traitements. De plus, le clinicien doit garder à l'esprit qu'il est possible de cesser temporairement l'administration d'un médicament et de la reprendre au moment du congé sans porter préjudice au patient. Enfin, un plan de surveillance adapté devra être prévu pour s'assurer que le médicament consommé ou nouvellement prescrit n'a pas

d'effets néfastes. Par exemple, un suivi des ions et du taux de créatinine sera essentiel si un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est prescrit.

Comment ajuster le traitement médicamenteux en fonction de différentes variables ?

Plusieurs variables peuvent influencer sur le choix et la

E N C A D R É

Outils pour corriger la posologie des médicaments en présence d'insuffisance rénale

Manuels de référence

1. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*
2. *Drug Information Handbook*
3. *AHFS Drug information*
4. *Drug Prescribing in Renal Failure—Dosing Guidelines for Adults*

Programmes pour ordinateur de poche – Type Palm

1. Epocrates Rx (disponible au www.epocrates.com)
2. Lexi-drugs (disponible au www.lexi.com)
3. MedCalc (disponible au <http://medcalc.med-ia.net>)
4. MedMath (disponible au www.palm.com)

Formules utiles servant à évaluer la clairance de la créatinine

1. Formule de Cockcroft et Gault (adulte)* :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{140 - \text{âge (an)} \times \text{poids idéal (kg)} \times 1,2}{\text{Taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})}$$

2. Formule de Schwartz (enfant) :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{K \times \text{taille (cm)} \times 88,4}{\text{Taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})}$$

- où K = 0,33 (prématuré, ≤ 1 an)
 0,45 (né à terme, ≤ 1 an)
 0,55 (fille ou garçon de 2 à 12 ans) ou (fille de 13 à 21 ans)
 0,70 (garçon, de 13 à 21 ans)

* Le résultat doit être multiplié par 0,85 pour une femme.

La recherche des antécédents médicamenteux du patient constitue une composante essentielle de la collecte des données. Dans bien des cas, ces antécédents font partie intégrante de la maladie actuelle.

Plusieurs variables peuvent influencer sur le choix et la posologie des médicaments. Dans la pratique, on en retiendra quatre importantes : l'âge, le poids, la fonction rénale et la fonction hépatique.

T A B L E A U II

Échelle de Child-Pugh (modifiée)

A. Critères	Bilirubine totale (µmol/l)	Albumine sérique (g/l)	RIN
	Si < 34 : 1 point Si de 34 à 51 : 2 points Si > 51 : 3 points	Si > 35 : 1 point Si de 28 à 35 : 2 points Si < 28 : 3 points	Si < 1,7 : 1 point Si de 1,7 à 2,2 : 2 points Si > 2,2 : 3 points
	Ascite	Encéphalopathie	
	Aucune : 1 point Contrôlée : 2 points Non contrôlée : 3 points	Aucune : 1 point Contrôlée : 2 points Non contrôlée : 3 points	
B. Calcul	Additionnez les points pour les cinq critères		
C. Interprétation	Child-Pugh A (de 5 à 6 points) = insuffisance hépatique légère Child-Pugh B (de 7 à 9 points) = insuffisance hépatique modérée Child-Pugh C (de 10 à 15 points) = insuffisance hépatique grave		

Source : Riley TR, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Phys* 2001 ; 64 (10) : 1735-40.

T A B L E A U III

Caractéristiques d'un patient nécessitant une attention accrue

- Patient très jeune ou très âgé
- Alcoolisme
- Dénutrition
- Déshydratation
- Épilepsie
- Greffé (prise d'immunosuppresseurs)
- Hypotension
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Maladies chroniques multiples
- Antécédents d'interactions médicamenteuses / effet(s) secondaire(s) cliniquement significatifs
- Consommation de médicaments à indice thérapeutique étroit
- Consommation de médicaments inhibiteurs du métabolisme hépatique
- Obésité
- Polypharmacie*
- Sida

* Risque d'interactions médicamenteuses proportionnel au nombre de principes actifs dans le profil médicamenteux du patient (risque de 6 %, de 50 % et de 100 % si le patient prend de 2 à 4, 5 ou 8 médicaments respectivement)⁹

posologie des médicaments. Dans la pratique, on en retiendra quatre importantes : l'âge, le poids, la fonction rénale et la fonction hépatique.

Les reins représentent une voie d'élimination importante pour un très grand nombre de médicaments. D'un point de vue clinique, l'ajustement des doses se fait en fonction du calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault. Il est essentiel de se rappeler qu'en l'absence d'un taux de créatinine plasmatique stable, cette formule est imprécise et non valide.

Si la créatininémie est à la hausse, le clinicien doit considérer la possibilité que la clairance soit de beaucoup inférieure à l'estimé ponctuel. En conséquence, il ajustera la posologie des médicaments de façon plus sécuritaire lorsqu'il le juge pertinent.

En mai 2003, la Food and Drug Administration a publié un guide à l'intention de l'industrie pharmaceutique qui établit les balises en matière de recherche médicamenteuse chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ces lignes directrices utilisent la classification de Child-Pugh pour établir des recommandations de dosage pour cette clientèle⁴. Un grand nombre de médicaments (Avelox®, Ezetrol®, Bextra®, par exemple) font déjà l'objet de restrictions posologiques en fonction de cette classification. Le clinicien doit donc bien connaître cet outil qui nécessite l'évaluation de certains paramètres cliniques et biochimiques (*tableau II*).

Il n'est pas possible d'obtenir des recommandations

aussi précises pour tous les médicaments. Une approche clinique réaliste et pratique de révision posologique en cas d'insuffisance hépatique doit donc être basée sur l'efficacité et l'absence d'effets indésirables. À moins d'une contre-indication reconnue par la compagnie pharmaceutique, le clinicien utilisera une dose minimale du médicament qu'il titrera en fonction de la réaction obtenue et des effets secondaires. Au besoin, le dosage du taux sérique du médicament (si possible) et des marqueurs hépatiques sera demandé.

De plus, il est intéressant de retenir que certains médicaments sont contre-indiqués lorsque certains paramètres, comme le taux de transaminases ou de bilirubine, sont anormalement élevés. Enfin, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, les benzodiazépines, les narcotiques et les neuroleptiques peuvent avoir un effet plus marqué sur le SNC. Il est donc préférable d'éviter ces agents ou d'en réduire la posologie au minimum.

Comment reconnaître les principales combinaisons explosives ?

L'interaction médicamenteuse peut être définie comme une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament engendrée par l'ajout d'une autre substance. Un effet synergique, antagoniste ou idiosyncrasique peut ainsi en résulter. On estime que de 3 % à 30 % des admissions de personnes âgées en milieu hospitalier sont attribuables aux effets secondaires et aux interactions médicamenteuses⁵⁻⁷.

À ce jour, on dénombre plusieurs centaines d'interactions potentiellement significatives et explosives. En pratique, il est souvent difficile pour le clinicien de les cibler et d'en interpréter de façon objective la portée clinique. Il est cependant rassurant de savoir que les logiciels pharmaceutiques servant à la saisie des ordonnances sont conçus pour les détecter et que certains outils (Epocrates Rx, Drug-Facts and Comparison : Drug Interactions, Micromedex, etc.) aident à déterminer leur signification ainsi qu'une conduite clinique appropriée.

Certains patients ont nettement plus de risques d'être ex-

posés aux complications résultant des combinaisons médicamenteuses^{5,8}. Il s'agit de patients vulnérables chez qui la marge de manœuvre thérapeutique est étroite (*tableau III*).

Combinaisons potentiellement explosives

Il est possible d'isoler des familles de médicaments qui peuvent engendrer des effets secondaires importants lorsqu'elles sont associées à d'autres produits. Nous mentionnons ici celles qui nous semblent les plus importantes en clinique :

- Tous les médicaments dont l'indice thérapeutique est étroit, combinés à d'autres substances qui en influencent l'absorption ou l'élimination.
- Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) associés à la déshydratation, aux diurétiques ou aux AINS.
- Les médicaments ayant des effets généraux communs. Par exemple, l'effet sédatif d'une benzodiazépine sera probablement amplifié par l'ajout de certains médicaments (des neuroleptiques, certains antidépresseurs, des narcotiques, etc.) Un autre exemple est l'effet bradycardisant d'un bêtabloquant associé à un inhibiteur des canaux calciques ne faisant pas partie de la classe des dihydropyridines. Enfin, notons les risques accrus de saignement résultant de l'association d'un anticoagulant et d'un antiplaquettaire, combinés ou non avec certains médicaments ulcérogènes (AINS, corticostéroïdes, biphosphonates, par exemple).

Il est important pour le clinicien « hospitaliste » de connaître les combinaisons explosives classiques et de reconnaître les patients les plus vulnérables. Si ces combinaisons doivent être utilisées, elles doivent procurer un bénéfice clair. Un suivi serré de l'évolution clinique et paraclinique est alors essentiel.

Retour au cas clinique

Le cas clinique présenté au tout début est un exemple classique d'une décompensation aiguë conduisant à la nécessité de réévaluer l'entière pharmacothérapie du patient. Ce dernier souffre d'une pneumonie et semble déshydraté.

Certains patients ont nettement plus de risques d'être exposés aux complications résultant des combinaisons médicamenteuses. Il s'agit de patients vulnérables chez qui la marge de manœuvre thérapeutique est étroite.

Il présente également une insuffisance rénale aiguë sur fond chronique. Il s'alimente peu ou pas.

Il faut cesser l'administration du diurétique de l'anse (Lasix®) et de la spironolactone (Aldactone®). En effet, le patient étant déshydraté, les diurétiques ne peuvent qu'accroître son état de déshydratation. De plus, la spironolactone est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie en installation. L'état volémique et la concentration en électrolytes devront être suivis de façon quotidienne, et l'indication de réintroduire les médicaments doit être réévaluée en fonction du rapport risque-bénéfice.

L'IECA (Altace®) ne peut être represcrit en présence d'une insuffisance rénale aiguë. Il ne pourra l'être que lorsque le patient sera bien hydraté et qu'il aura récupéré sa fonction rénale. On devra, au préalable, s'assurer que la pression artérielle est bonne et qu'il n'y a pas d'hyperkaliémie. Au moment de la réintroduction, un suivi serré des électrolytes et de la fonction rénale est essentiel.

La prise d'antihyperglycémiant oraux (HGO) (DiaBeta® et Glucophage®) devraient être cessée, et une échelle d'insuline devrait être prescrite et ajustée pour maintenir la glycémie entre 7 mmol/l et 11 mmol/l. En effet, le patient qui ne s'alimente que peu ou pas ou encore celui qui présente une insuffisance rénale importante devrait éviter les HGO parce qu'ils peuvent, entre autres, provoquer une hypoglycémie prolongée. À l'inverse, une corticothérapie entreprise pour maîtriser le bronchospasme risque de faire grimper la glycémie, et ce, malgré les HGO. Encore une fois, l'insulinothérapie sera la seule façon de maintenir la glycémie à un taux adéquat et sécuritaire. L'insuline se manipule mieux que les HGO en milieu hospitalier, surtout chez le patient dont l'alimentation est irrégulière.

La prise de Coumadin® devra certainement être réévaluée et peut même être cessée. En effet, l'apport en vitamine K étant réduit chez le patient qui ne mange pas, l'effet du Coumadin sera potentialisé. De plus, certains médicaments peuvent eux aussi potentialiser son effet. Si le patient a besoin d'examen effractifs (*invasifs*) ou d'un cathéter central, l'effet prolongé du Coumadin risque de retarder les interventions. Si le Coumadin est maintenu, les doses devront initialement être diminuées d'au moins la moitié, puis ajustées en fonction du RIN quotidien. S'il est cessé, il peut être remplacé par de l'héparine standard par voie intraveineuse ou de l'héparine de faible poids moléculaire par voie sous-cutanée. Comme l'héparine standard agit beaucoup moins longtemps, elle permet de nor-

maliser la coagulation beaucoup plus rapidement en cas de complication hémorragique ou si des procédures effractives deviennent nécessaires.

Le Lanoxin®, éliminé par le rein, devra être dosé et ajusté en conséquence. La prise de Vioxx® devrait être cessée en présence d'insuffisance rénale aiguë, d'hypovolémie et de la prise d'un IECA.

Le bêtabloquant (Monacor^{MD}), bien qu'ayant la réputation d'être plus cardio-sélectif, peut contribuer au bronchospasme. D'un autre côté, ce patient souffre d'une maladie coronarienne et bénéficie probablement de l'utilisation d'un bêtabloquant. La décision de cesser ou non la prise de ce médicament relève du jugement du clinicien qui doit faire la part des choses. Ce dernier doit également réévaluer sa décision en fonction de l'évolution clinique du patient.

LA SCIENCE MÉDICALE est souvent muette sur l'innocuité et l'efficacité de nombreux médicaments lorsqu'ils sont utilisés en situation de décompensation aiguë.

Le clinicien doit réaliser l'importance d'une utilisation judicieuse et rationnelle de ces produits en milieu hospitalier pour éviter des complications et optimiser, par le fait même, les chances de guérison du patient. On doit se rappeler que l'état général du patient est complètement différent en situation de décompensation aiguë que lorsque les affections du patient sont compensées et que le patient est sur pied.

C'est l'équilibre entre les risques et les avantages qui font de la médecine l'art d'utiliser la science, l'expérience et la prudence au bénéfice de nos patients. ❧

Date de réception : 18 novembre 2003

Date d'acceptation : 7 avril 2004

Mots clés : prescrire, polypharmacie, interaction médicamenteuse

Bibliographie

- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Amer* 1987 ; 34 (3) : 571-90.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 (6) : 461-70.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.

S U M M A R Y

The art of represcription in hospital setting. Polymedication is a frequent problem for hospitalised patients. Many studies justify new drugs, resulting in complex and heavy medication profiles. In the other hand, many pills are not well studied in patients with acute diseases and should be carefully re-evaluated when admitting a patient to hospital. This article reviews the importance of a scientific and responsible approach before represcribing in admission setting. Some clinical tools are given for adjusting medication depending on renal and hepatic function. Finally, some combinations of drugs judged potentially explosives are discussed.

Key words: prescribe, polymedication, drug interaction

4. Food and Drug Administration (US). *Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis and impact on dosing and labeling*. Rockville : FDA ; 2003.
5. Pottie K, Koshman S. Drug interactions : Coping with Chaos ! *Can J Diagn* 2003 ; 20 (11) : 74-80.
6. Hohl CM, Dankoff J, Calacone A, Afilalo M. Polypharmacy: adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001 ; 38 (6) : 666-71.
7. Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: A prospective study. *Ann Pharmacother* 1999 ; 33 (12) : 1252-7.
8. Anastasio GD, Cornell KO, Menscer D. Drug interactions: keeping it straight. *Am Fam Phys* 1997 ; 56 (3) : 883-95.
9. Stein BE. Avoiding drug reactions: seven steps to writing safe prescriptions. *Geriatrics* 1994 ; 49 : 28-36.



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Septembre 2004

16 et 17 **La psychiatrie**
Centre Mont-Royal, Montréal

Octobre 2004

21 et 22 **La gériatrie**
Hôtel Delta Québec

Novembre 2004

du 8 au 12 **L'omnipratique
d'aujourd'hui à demain**
Hôtel Delta Québec

du 20 au 27 **La FMOQ sous d'autres cieux**
République dominicaine

Décembre 2004

9 et 10 **L'omnipraticien
et la santé publique en action**
Hôtel Bonaventure-Hilton, Montréal