

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Choix médicamenteux influencés par les comorbidités connues et nouvellement diagnostiquées chez un patient à risques multiples

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le patient obèse souffrant de gonarthrose, d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, d'hyperuricémie, de dyslipidémie mixte et d'insuffisance rénale modérée est fréquemment rencontré dans la pratique médicale. Outre les mesures hygiéno-diététiques, la prise en charge optimale de ce type de patient impose le recours à une polymédication dont le choix doit tenir compte des synergies pharmacologiques pour garantir la meilleure protection possible, mais aussi des éventuelles contre-indications imposées par la présence des comorbidités ou encore le risque d'interférences médicamenteuses.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Hypertension artérielle - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Insuffisance rénale - Interactions médicamenteuses*

DRUG SELECTION GUIDED BY KNOWN AND NEWLY DIAGNOSED COMORBIDITIES IN A MULTI-RISK PATIENT

SUMMARY : The obese patient with osteoarthritis, arterial hypertension, type 2 diabetes, hyperuricaemia, mixed dyslipidaemia and moderate renal insufficiency is commonly seen in clinical practice. Besides life-style changes, the optimal management of such patient requires the use of a polymedication therapy whose choice should take into account not only possible pharmacological synergistic effects to warrant the best protection, but also contra-indications due to the presence of comorbidities or the risk of drug interferences.

KEYWORDS : *Arterial hypertension - Type 2 diabetes - Nonsteroidal antiinflammatory drugs - Renal insufficiency - Drug interactions*

INTRODUCTION

De nombreux patients, lorsqu'ils avancent en âge, présentent diverses comorbidités qui les exposent à recevoir plusieurs médicaments. C'est particulièrement le cas en présence d'une obésité. D'une façon générale, le choix d'un médicament doit se faire en fonction de 4 critères principaux, à savoir 1) l'efficacité escomptée sur la problématique mise en évidence; 2) la sécurité et la tolérance, à court et long termes; 3) la facilité d'emploi; et 4) le coût, en ce compris les critères d'accès et de remboursement propres à chaque pays. Par ailleurs, diverses comorbidités contre-indiquent la prescription de certains médicaments en raison d'un risque accru de toxicité. Enfin, la prescription simultanée de plusieurs médicaments expose le patient à un risque d'interactions médicamenteuses dont certaines peuvent aboutir à des manifestations indésirables graves. Tous ces facteurs doivent être pris en compte pour optimiser la prescription médicamenteuse (1).

Cette vignette clinique, sélectionnée comme question ouverte pour l'examen de thérapeutique de 4^{ème} master en Médecine durant l'année académique 2007-2008, rapporte finalement un cas assez banal, susceptible d'être fréquemment rencontré dans la pratique médicale courante. Nous avons décidé de sélectionner ce cas clinique car il est supposé illustrer ces différentes problématiques importantes à maîtriser par l'étudiant futur médecin.

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

PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

Monsieur X, 63 ans, 85 kg pour 172 cm, présente une gonarthrose, traitée par piroxicam (Feldene® 20 mg/jour) et paracétamol si nécessaire, et une hypertension artérielle traitée par une combinaison bêta-bloquant-diurétique (Tenoretic® 1 co/jour) avec des valeurs habituelles aux environs de 145/90 mm Hg. Une biologie faite par le médecin généraliste met en évidence différentes anomalies dont une glycémie à jeun accrue à 145 mg/dl, une créatinine sanguine accrue à 16 mg/l, un ionogramme normal, un acide urique élevé à 90 mg/l, un cholestérol total modérément accru à 215 mg/dl. Une biologie de contrôle faite une semaine plus tard confirme ces données et les complète avec un taux d'HbA_{1c} à 7,8%, une protéinurie à 500 mg/l et une dyslipidémie (HDL 35 mg/dl, LDL 125 mg/dl, triglycérides 220 mg/dl).

QUESTIONS POSÉES

- 1) Quels changements thérapeutiques proposez-vous ? Justifiez-les brièvement d'un point de vue physiopathologique et rapport efficacité/sécurité.
- 2) Rédigez l'ordonnance que vous allez remettre au patient à la sortie de votre cabinet de consultation à l'intention du pharmacien.
- 3) Rédigez une petite note manuscrite explicative destinée au patient avec les conseils pratiques que vous donnez pour la gestion de son traitement.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) QUELS CHANGEMENTS THÉRAPEUTIQUES PROPOSEZ-VOUS ? JUSTIFIEZ-LES BRIÈVEMENT D'UN POINT DE VUE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET RAPPORT EFFICACITÉ/SÉCURITÉ.

Avant d'envisager les changements thérapeutiques à proposer, il est d'abord essentiel de lister, de façon aussi précise que possible, les différents problèmes posés par le patient ainsi que les traitements pharmacologiques en cours.

Le patient est connu pour avoir une gonarthrose pour laquelle il reçoit un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), du piroxicam. Il présente par ailleurs une hypertension artérielle traitée par une combinaison fixe d'un bêta-bloquant cardio-sélectif, l'aténolol, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide, tous deux associés dans la spécialité Tenoretic®.

La première question qui se pose est de savoir si ces traitements pharmacologiques paraissent les mieux adaptés chez ce patient. Les AINS sont souvent utilisés de façon excessive dans le traitement de l'arthrose, même s'ils peuvent avoir une place spécifique en cas de poussées inflammatoires. Souvent le traitement est purement symptomatique et vise à soulager le patient des douleurs d'origine arthrosique. Il convient plutôt de privilégier des anti-douleurs, en commençant par le paracétamol. De façon plus chronique, un traitement à base de glucosamine peut aussi être envisagé (2). Par ailleurs, le patient présente une hypertension artérielle et il est connu que l'usage régulier d'AINS tend à atténuer l'activité des antihypertenseurs (voir ci-dessous). La combinaison diurétique-bêta-bloquant a longtemps été considérée comme un premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le recours à un bêta-bloquant en première intention n'est cependant plus conseillé, notamment chez une personne en surpoids et éventuellement à risque de diabète. On lui préférera des molécules plus neutres sur le plan métabolique, comme les antagonistes calciques ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (3).

La biologie réalisée chez le patient met en évidence différentes autres anomalies qui peuvent être résumées comme suit :

- la glycémie à jeun est accrue (au-dessus du seuil de 125 mg/dl), confirmée une semaine plus tard, avec en outre une élévation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) : le patient présente donc un diabète de type 2 méconnu jusqu'à présent, en accord avec son âge et son excès pondéral;

- la créatininémie est accrue à 16 mg/l, ce qui signe une insuffisance rénale (la formule de Cockcroft estime la filtration glomérulaire à 56 ml/min);

de plus, le contrôle urinaire met en évidence une protéinurie à 500 mg/l, plaidant pour l'existence d'une néphropathie diabétique (diabète probablement présent de façon silencieuse, depuis de nombreuses années), aggravée par l'hypertension artérielle imparfaitement contrôlée;

- le taux d'acide urique est accru, observation assez fréquente chez les hommes de cet âge en surpoids et avec une insuffisance rénale modérée;

- enfin, le patient présente une dyslipidémie mixte avec augmentation des concentrations de cholestérol total et LDL, hypertriglycéridémie et abaissement du taux de cholestérol HDL, anomalies fréquemment observées chez les personnes avec obésité abdominale, *a fortiori* s'il coexiste un diabète de type 2 et une insuffisance rénale.

La question qui se pose à ce stade de la réflexion est double : 1) certaines de ces anomalies biologiques ou pathologies découvertes fortuitement méritent-elles, en tant que telles, un traitement spécifique? et 2) la mise en évidence de ces anomalies doit-elle faire revoir le traitement initialement instauré pour les deux pathologies connues, la gonarthrose et l'hypertension artérielle, ou encore orienter le choix des nouveaux traitements à proposer ? Nous allons discuter successivement ces deux aspects de la problématique en commençant par l'ajout éventuel de nouvelles thérapeutiques spécifiques.

Le patient présente manifestement un diabète de type 2 (4). Le premier traitement doit consister en un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, visant à obtenir une perte pondérale et à abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous de 7 %, voire de 6,5 %. Il n'est pas indiqué de prescrire un médicament «anti-obésité» en première intention. Par contre, les recommandations internationales plaident maintenant pour la prescription d'emblée de metformine, en complément du régime et de la pratique régulière d'une activité physique, de façon à diminuer la production hépatique de glucose et à améliorer la sensibilité à l'insuline. Néanmoins, il est important de vérifier au préalable qu'il n'y ait pas de contre-indication à l'utilisation de ce médicament. Dans le cas présent, le patient présente une insuffisance rénale avérée qui, si elle se confirme, contre-indique le recours à la metformine en raison d'un risque accru d'acidose lactique (si la metformine était utilisée, la dose maximale devrait être réduite de moitié et le médicament devrait être arrêté au cas où l'insuffisance rénale viendrait à s'aggraver). Dès lors, il convient plutôt soit d'attendre les effets d'un programme centré sur le style de vie, soit de recourir à une autre alternative pharmacologique. En Belgique, les thiazolidinediones (ou glitazones, insulinosensibilisateurs) et les gliptines (nouveaux insulinosécrétagogues) ne peuvent être utilisées en

monothérapie tandis que l'acarbose n'est pas remboursé. Aussi, le seul choix restant parmi les antidiabétiques oraux consiste à prescrire une faible dose d'un insulinosécrétagogue de la famille des sulfamides hypoglycémiantes (en donnant la préférence à ceux non prioritairement éliminés par le rein, dans le cas présent puisque le patient a une insuffisance rénale, par exemple la gliquidone ou le gliclazide) ou des glinides (en Belgique le seul glinide disponible est le répaglinide) (5). Le risque principal de ce type de traitement est l'accident hypoglycémique, surtout si l'hyperglycémie de départ n'est pas très élevée, si le patient renforce son régime ou s'il lui arrive de sauter des repas ! Une titration prudente et une bonne éducation thérapeutique s'imposent.

L'hyperuricémie pourrait éventuellement être traitée par un médicament bloquant la synthèse d'acide urique, comme l'allopurinol. La prescription d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase est surtout conseillée en cas d'antécédents de crise de goutte (si c'est le cas, le traitement par allopurinol doit être initié sous couverture de colchicine pour éviter de précipiter une crise de goutte aiguë à l'instauration du traitement) ou de calcinose. Il n'y a pas ce type de notion dans le cas particulier décrit ici. Comme le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique reste controversé, il est proposé de ne pas initier de traitement par allopurinol mais, d'abord, de donner des conseils diététiques appropriés.

Enfin, le patient présente une hyperlipidémie mixte. Il est conseillé de traiter cette dyslipidémie, *a fortiori* chez un patient diabétique de type 2 avec une insuffisance rénale débutante, très exposé à un risque cardio-vasculaire accru. Le premier choix est incontestablement une statine (6). Si, sous ce traitement, il persiste une hypertriglycéridémie avec un taux de cholestérol HDL abaissé, l'ajout complémentaire d'un fibrate (préférentiellement le fénofibrate) peut être envisagé pour essayer de diminuer le risque résiduel sous statine seule.

Comme le patient cumule plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, un traitement anti-agrégant plaquettaire doit également être considéré. Les recommandations internationales proposent la prescription d'acide acétylsalicylique à la dose de 80 à 160 mg/jour (7).

Discutons maintenant de la nécessité éventuelle de modifier le traitement en cours compte tenu des anomalies biologiques mises en évidence. La mise en évidence d'une insuffisance rénale contre-indique formellement l'utilisation régulière d'un AINS. En effet, ces médicaments, en bloquant la cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices, exercent un effet vasoconstricteur au niveau glomérulaire, dommageable pour la fonction rénale et par ailleurs susceptible de contribuer à aug-

menter la pression artérielle (8). Il y a donc intérêt à stopper l'AINS, en espérant une amélioration de la filtration glomérulaire à l'arrêt de ce traitement, et à le remplacer, en cas d'algies d'origine arthrosique, par du paracétamol en première intention. Par ailleurs, la découverte d'un diabète de type 2 fait que le bêta-bloquant n'est pas le premier choix, en l'absence d'insuffisance coronaire. L'hyperuricémie peut aussi être aggravée par la prise du diurétique thiazide. Il faut donc envisager de modifier le traitement antihypertenseur, d'autant plus que la pression artérielle reste imparfaitement contrôlée (l'objectif chez un patient diabétique est d'abaisser la pression en dessous de 130/80 mm Hg, et même en dessous de 120/80 en cas d'insuffisance rénale). L'élément déterminant, dans le cas particulier, est la mise en évidence d'une élévation de la créatininémie et d'une protéinurie, plaidant pour l'existence d'une néphropathie diabétique. Toutes les recommandations internationales vont dans le même sens et plaident alors pour la prescription d'un médicament inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (9). Le premier choix est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et, en cas de toux ou, plus rarement, d'angio-œdème, l'alternative est un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartan). Ces médicaments ont démontré leur capacité à réduire la protéinurie et la progression de la néphropathie diabétique, non seulement par leur effet hypotenseur systémique, mais aussi en modifiant l'hémodynamique intra-rénale et en diminuant la pression intra-glomérulaire. L'IEC ou le sartan sont utilisés seuls ou, plus souvent, en combinaison avec une petite dose de diurétique (généralement 12,5 ou 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour) pour bénéficier du meilleur effet anti-hypertenseur. Plus exceptionnellement, en cas de persistance d'une macroprotéinurie importante, on peut envisager d'associer un IEC et un sartan. Les IEC et les sartans ont également apporté la preuve de leur capacité à diminuer l'incidence des événements cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2 (10,11). L'initiation d'un traitement par inhibiteur du SRAA impose la surveillance régulière de la concentration de créatinine sanguine (qui peut paradoxalement augmenter en cas de sténose méconnue des artères rénales) et de la kaliémie (risque d'hyperkaliémie, un tueur silencieux) (9).

2) RÉDIGEZ L'ORDONNANCE QUE VOUS ALLEZ REMETTRE AU PATIENT À LA SORTIE DE VOTRE CABINET DE CONSULTATION À L'INTENTION DU PHARMACIEN.

L'ordonnance rédigée ci-dessous est donnée à titre indicatif. Il faut noter que d'autres alternatives peuvent être proposées dans chaque classe pharmacologique choisie. Éventuellement certains médicaments pourraient être ajoutés d'emblée ou au contraire ne

pas être prescrits dans un premier temps, dans l'attente des effets des mesures hygiéno-diététiques et de l'arrêt de l'AINS.

R/ Dafalgan co 1g

Dt 1 grande boîte

S/ 3 x 1 g maximum par jour si nécessaire

R/ Coversyl Plus

Dt 1 grande boîte

S/ 1 co le matin

R/ Simvastatine 40 mg

Dt 1 grande boîte

S/1 co le soir

R/ Cardioaspirine 100 mg

Dt 1 grande boîte

S/ 1 co/jour

3) *RÉDIGEZ UNE PETITE NOTE MANUSCRITE EXPLICATIVE DESTINÉE AU PATIENT AVEC LES CONSEILS PRATIQUES QUE VOUS DONNEZ POUR LA GESTION DE SON TRAITEMENT.*

Restreindre l'apport calorique pour perdre du poids, en diminuant la consommation des graisses, des sucreries et de l'alcool. Faire régulièrement de l'activité physique (au moins 30 minutes par jour). Limiter la consommation de sel.

Arrêter le traitement par Feldene® et éviter dorénavant tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent être toxiques pour le rein. En cas de douleur, donner la préférence au paracétamol (Dafalgan®).

Stopper le traitement par Ténoretic® et remplacer par du Coversyl Plus® 1 par jour le matin.

Prendre un médicament abaissant le cholestérol tous les soirs (simvastatine).

Prendre une petite dose d'aspirine tous les jours pour protéger contre les accidents cardio-vasculaires.

Vous avez beaucoup de médicaments à prendre. Il est très important que vous respectiez les consignes et que vous preniez bien votre traitement régulièrement tous les jours.

Revenir dans 15 jours pour un contrôle de la prise de sang (sucre, rein, potassium, ...) de façon à vérifier que les nouveaux médicaments sont efficaces et bien tolérés.

CONCLUSION

Cette vignette clinique attire l'attention de l'étudiant sur la coexistence de diverses pathologies ou anomalies biologiques dont les traitements sont susceptibles d'interférer les uns avec les autres. Le patient considéré comme à haut risque

cardio-vasculaire doit bénéficier d'une approche multi-risques de type «poly-pill» (12). La prise en charge proposée n'est sans doute pas univoque, mais rentre dans les stratégies généralement recommandées pour un patient atteint des diverses maladies concernées. La vignette insiste, en tout cas, sur la nécessité de prendre le patient en charge dans sa globalité et sur la complexité de prendre en compte simultanément l'ensemble des facteurs susceptibles de moduler la prescription médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
2. Reginster JY, Richy F, Bruyère O.— Activité antalgique de la glucosamine dans l'arthrose : quoi de neuf en 2006.? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 169-172.
3. Krzesinski JM, Xhignesse P.— Nouvelles directives en 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 566-574.
4. Numéro spécial.— Le diabète sucré dans tous ses états. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 269-631.
5. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (numéro spécial Synthèse), 40-46.
6. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
7. Legrand DA, Scheen AJ.— L'Aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 682-690.
8. Krzesinski JM, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 582-586.
9. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite ... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
10. Krzesinski JM, Montrieux Ch, Scheen AJ.— Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 en pathologie cardio-vasculaire et néphrologique : que nous dit l'Evidence Based Medicine ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 414-422.
11. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ADVANCE : amélioration de la survie et réduction des complications vasculaires et rénales avec la combinaison fixe perindopril-inda-pamide chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 639-643.
12. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens... les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «Polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 527-533.

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