

Thérapeutiques cliniques et prescription

La prescription de médicaments est le principal outil utilisé par les médecins pour rétablir ou préserver la santé des patients. Les bénéfices thérapeutiques doivent être évalués en fonction du coût, des effets indésirables et des interactions. Des effets nocifs peuvent aussi résulter de décisions de prescription inappropriées et d'erreurs de prescription. Le nombre croissant de médicaments disponibles et des indications thérapeutiques, en plus de la complexité des régimes de traitement individuels (« polypharmacie »), sont des défis pour le prescripteur moderne. Ce chapitre souligne les principes et la pratique d'une bonne prescription (**Encadré 2.1**).

Principes de pharmacologie clinique

Les prescripteurs ont besoin de comprendre l'effet du médicament sur l'organisme (pharmacodynamie) et l'effet de l'organisme sur le médicament (pharmacocinétique) (**Fig. 2.1**). La plupart des médicaments sont de petites

i

2.1 Étapes de la bonne prescription

- Faire un diagnostic
- Considérer les facteurs qui peuvent influencer la réponse du patient au traitement (âge, traitement médical concomitant, fonctions rénale et hépatique, etc.)
- Établir le but thérapeutique^a
- Choisir la conduite à tenir^a
- Choisir le médicament et sa formulation (la « médication »)
- Choisir la dose, la voie et la fréquence
- Choisir la durée du traitement
- Écrire une prescription sans ambiguïté (ou « ordonnance médicale »)
- Informer le patient du traitement et de ses effets probables
- Surveiller les effets du traitement, aussi bien bénéfiques que nocifs
- Revoir/changer la prescription

^a Ces étapes prennent en particulier en considération les avis du patient, en établissant de cette façon un partenariat thérapeutique (décision partagée aboutissant à un « accord »).

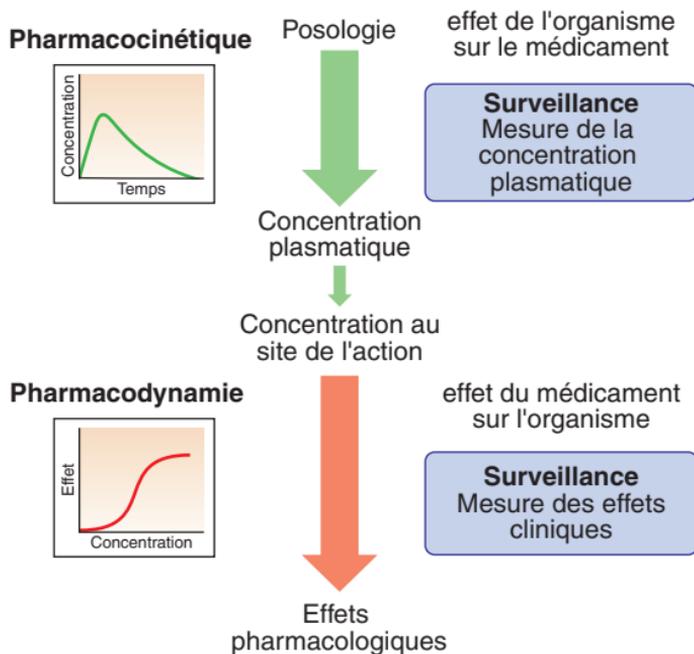


Fig. 2.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie.

molécules synthétiques, mais les mêmes principes s'appliquent à des traitements « biologiques », incluant les peptides, les protéines et les anticorps monoclonaux.

Pharmacodynamie

Cibles du médicament et mécanismes d'action

En général les médicaments stimulent ou bloquent la fonction d'une cible moléculaire spécifique correspondant à une maladie particulière (Enca-dré 2.2). D'autres médicaments ont des propriétés chimiques moins sélectives, tels les chélateurs (p. ex. pour une surcharge en fer), les agents osmotiques (pour l'œdème cérébral) ou les anesthésiques généraux (qui altèrent les propriétés biophysiques des membranes). Les interactions médicamenteuses avec des récepteurs dépendent :

- de l'*affinité* : comment le médicament se lie au récepteur, témoignant de l'« accès moléculaire » et de la force de la liaison. Certaines de ces interactions sont irréversibles, traduisant une forte affinité, ou parce que le médicament modifie sa cible ;
- de la *sélectivité* : comment le médicament se lie à une cible plutôt qu'à une autre. Les médicaments qui ciblent un sous-type touchent communément aussi d'autres sous-types. Par exemple, les bêtabloquants « cardio-sélectifs » ont des effets antiangineux (β_1) mais peuvent aussi déclencher un bronchospasme (β_2) ;

i
2.2 Exemples de molécules cibles pour médicaments

Cible du médicament	Description	Exemples
Récepteurs		
Récepteurs liés au canal	Liaison de ligand, contrôle un canal ionique ligand dépendant	Récepteur nicotinique acétylcholine
GPCR	Liaison de ligand, touche une « protéine G » « médiateur de transduction du signal »	Bêta-adréno-récepteurs, récepteurs opioïdes
Récepteurs kinase-liés	Liaison de ligand, active une protéine kinase intracellulaire, déclenchant la phosphorylation	Récepteur insulinaire Récepteurs cytokines
Récepteurs de facteurs de transcription	Intracellulaire ; liaison de ligand, favorise ou inhibe la transcription génique	Récepteurs stéroïdiens Récepteurs rétinoïdes
Autres cibles		
Canaux ioniques en rapport au voltage	Signalisation électrique moyenne dans le muscle et le système nerveux	Canaux Na ⁺ et Ca ⁺
Enzymes	Réactions de catalyse biochimique ; les médicaments interfèrent avec des liens de substratum	ECA Xanthine oxydase
Transporteurs de protéines	Transport d'ions ou molécules à travers les membranes cellulaires	Na ⁺ /K ⁺ ATPase
Cytokines/autres signalisations moléculaires	Petites protéines importantes pour la signalisation cellulaire, en particulier les réponses immunitaires	Facteurs de nécrose tumorale Interleukines
Antigènes de surfaces cellulaires	Blocage de reconnaissance des molécules à la surface cellulaire	CD20, CD80
<i>ECA : enzymes de conversion de l'angiotensine. GPCR : récepteur couplé à la G-protéine.</i>		

- des *agonistes* : se lient aux récepteurs produisant une réponse proportionnelle à la concentration des agonistes et la proportion de récepteurs occupés. Des *agonistes partiels* ne peuvent pas produire de réponse maximale, même si tous les récepteurs sont occupés ;
- des *antagonistes* se lient à un récepteur sans déclencher de réponse. Des *antagonistes compétitifs* font concurrence à des liants endogènes pour occuper les récepteurs, et leur puissance dépend des affinités et concentrations relatives du médicament et du liant. Des *antagonistes non compétitifs* inhibent les effets agonistes par d'autres mécanismes (p. ex. par signal post-récepteur).

Rapports dose-réponse

En traçant le logarithme de la dose du médicament par rapport à sa réponse, il apparaît typiquement une courbe dose-réponse sinusoïdale (Fig. 2.2). Des doses croissantes produisent des réponses croissantes, mais seulement dans une certaine limite. Au-delà, l'augmentation ne produit qu'un faible effet supplémentaire. Les réponses médicamenteuses sont caractérisées par :

- l'*efficacité* : dans la mesure où un médicament produit une réponse spécifique lorsque tous les récepteurs disponibles sont occupés. L'efficacité est maximale pour un agoniste complet ; un agoniste partiel d'un même récepteur a une efficacité plus faible ;
- l'*efficacité thérapeutique* : c'est l'effet d'un médicament à un point d'arrivée biologique souhaité. Elle est utilisée pour comparer des actions médicamenteuses par des mécanismes différents (p. ex. la diurèse par diurétiques de l'anse comparativement aux thiazidiques) ;

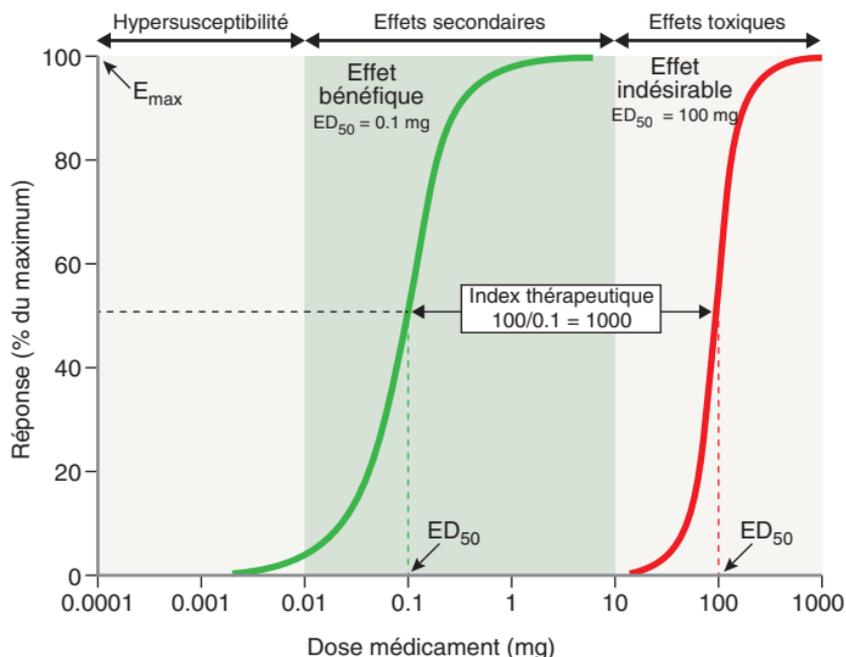


Fig. 2.2 Courbe dose-réponse. La courbe verte représente l'effet bénéfique du médicament. La dose ou concentration produisant la moitié de la réponse maximale ($E_{max}/2$) est le ED₅₀ (ou EC₅₀). La courbe rouge est le rapport dose-réponse de l'effet indésirable qui se produit à des doses plus élevées. Les effets indésirables survenant au-delà de la limite thérapeutique sont appelés « effets toxiques », alors que ceux apparaissant dans la limite thérapeutique sont des « effets secondaires ».

- la *puissance* : c'est la quantité de médicament nécessaire pour une réponse donnée. Des médicaments plus puissants agissant à des doses plus faibles.

Le rapport dose-réponse varie selon les patients en raison de variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le prescripteur ne peut pas connaître la courbe dose-réponse selon les individus. La plupart des médicaments sont de ce fait brevetés dans une posologie prévue pour atteindre presque la meilleure dose-réponse chez la plupart des patients.

Index thérapeutique

Les effets indésirables des médicaments, comme les effets bénéfiques, sont souvent fonction de la dose, bien que la courbe dose-réponse pour les effets indésirables soit déplacée à droite (Fig. 2.2). Le rapport de l'effet de la dose chez 50 % des patients est appelé « index thérapeutique ». Beaucoup de médicaments ont de multiples effets indésirables ; l'index thérapeutique est ainsi habituellement basé sur ceux qui nécessitent une réduction de la dose ou une interruption. Pour la plupart des médicaments, l'index thérapeutique est supérieur à 100, mais certains ont un index thérapeutique inférieur à 10 (p. ex. digoxine, warfarine, insuline, phénytoïne, opiacés). Ceux-ci doivent être titrés pour en tirer le maximum de bénéfices en évitant la toxicité.

Perte de sensibilité et effets de manque

La perte de sensibilité signifie que la réponse au médicament diminue avec la répétition des doses. Parfois, la réponse peut être rétablie en augmentant la dose ; cependant, les tissus vont finalement être complètement réfractaires au médicament.

- La *tachyphylaxie* décrit une très rapide perte de sensibilité, parfois dès la dose initiale. Ceci implique un épuisement des produits chimiques nécessaires pour l'activité médicamenteuse (p. ex. un dépôt de neurotransmetteur) ou une phosphorylation du récepteur.
- La *tolérance* décrit une perte progressive de réponse sur des jours à des semaines. Ceci implique une modification du nombre de récepteurs ou des modifications physiologiques irrégulières compensant l'effet médicamenteux.
- La *résistance au médicament* signifie la perte d'efficacité d'un médicament antimicrobien ou de chimiothérapie.

Une réponse plus faible peut aussi provenir d'une plus faible concentration du médicament résultant d'une altération de la pharmacocinétique (voir plus loin).

Lorsque des médicaments produisent des modifications chimiques, hormonales et physiologiques qui compensent leur action, l'arrêt peut causer des effets de « rebond » (Encadré 2.3).

i

2.3 Exemples de drogues avec effets de manque

Drogue	Symptômes	Signes	Traitement
Alcool	Anxiété, panique, délires paranoïdes, hallucinations visuelles et auditives	Agitation, délire, tremblements, tachycardie, ataxie, désorientation, absences	Traitement immédiat du syndrome de manque par benzodiazépines
Barbituriques, benzodiazépines	Semblables à l'alcool	Semblables à l'alcool	Substitution par benzodiazépines à action prolongée, puis sevrage progressif
Glucocorticoïdes	Faiblesse, fatigue, anorexie, perte de poids, nausée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales	Hypotension, hypoglycémie	Un traitement prolongé supprime l'axe HAS, provoquant une insuffisance surrénalienne. Sevrage progressif nécessaire.
Opiacés	Rhinorrhée, éternuements, bâillements, larmoiement, crampes abdominales et des membres, nausées, vomissements, diarrhées	Pupilles dilatées	Transfert de l'addiction sur la méthadone, agoniste à action prolongée
ISRS	Vertiges, sudation, nausées, insomnies, tremblements, confusion mentale, cauchemars	Tremblement	Réduction lente pour éviter un effet de sevrage

HAS : hypothalamus hypophyse surrénale.
ISRS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.

Pharmacocinétique

La compréhension de « ce que l'organisme fait au médicament » permet de choisir la voie d'administration et la posologie optimales, et explique la majorité des variations interindividuelles de réponse aux médicaments.

Voies d'administration et absorption du médicament

La manière dont les molécules médicamenteuses accèdent au flux sanguin dépend de la voie d'administration (Fig. 2.3). La « bioviabilité » représente la proportion de la dose qui arrive à la circulation systémique.

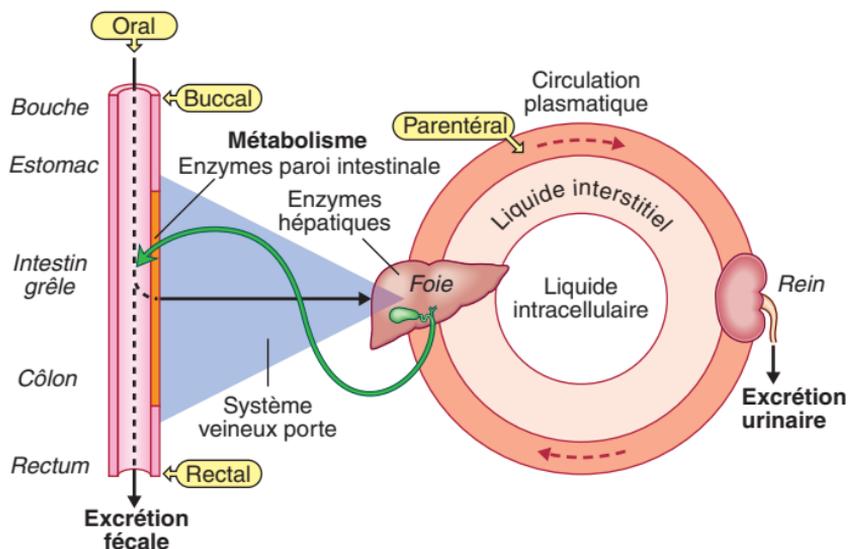


Fig. 2.3 Résumé de pharmacocinétique. La plupart des médicaments sont pris par voie orale, absorbés par l'intestin et dirigés vers le foie par le système porte. Ils y subissent une première phase de métabolisme et/ou une excrétion par la bile. La médication active entre alors dans la circulation systémique, à partir de laquelle elle peut diffuser (ou parfois être transportée activement) dans les compartiments liquidiens interstitiel et intracellulaire. La médication dans le plasma subit un métabolisme hépatique et une excrétion rénale. Les médicaments excrétés par la bile peuvent être réabsorbés, créant une circulation entérohépatique. Le premier passage métabolique dans le foie est évité lorsque les médicaments sont administrés par voie muqueuse buccale ou rectale ou en injection.

Administration entérale (gastro-intestinale)

Orale : elle est simple et facile pour les patients, mais l'effet d'une dose orale peut être altéré par une déglutition inefficace, l'acidité gastrique, la liaison à des aliments, une maladie touchant l'absorption intestinale, et par le métabolisme entérique et hépatique (« premier passage métabolique »).

Buccale, intranasale et sublinguale : ces voies permettent une absorption rapide dans la circulation systémique, évitant les complexités de l'administration orale. Elles sont utilisées communément pour les nitrates dans l'angor.

Rectale : elle est utilisée occasionnellement, lorsque la voie orale est aléatoire en raison de nausées, vomissements ou inconscience (p. ex. diazépam dans l'état de mal épileptique).

Administration parentérale

Intraveineuse : cette voie permet de faire entrer de façon fiable la totalité de la dose dans la circulation systémique, sans être touchée par l'absorption ou le premier passage métabolique. Elle est idéale lorsqu'une concentration plasmatique élevée est rapidement nécessaire (p. ex. la benzylpénicilline dans une méningite à méningocoques).

Intramusculaire : plus facile que la voie IV (p. ex. adrénaline (épinéphrine) pour une anaphylaxie), mais l'absorption est moins prévisible.

Sous-cutanée : idéale pour l'autoadministration parentérale de médicaments (p. ex. insuline, héparine).

Patchs transdermiques : ils permettent aux médicaments d'être absorbés dans la circulation à travers la peau (p. ex. œstrogènes, nicotine, nitrates).

Autres voies d'administration

Topique : administration directe au site d'action (p. ex. peau, œil, oreille). Réussit une concentration suffisante à ce site, tout en minimisant l'exposition systémique et les effets indésirables.

Inhalée : cette voie permet d'atteindre directement les voies aériennes (p. ex. salbutamol, béclométasone). Cependant, une proportion significative de la dose peut être absorbée par le poumon ou déglutie, et peut arriver à la circulation systémique. Une utilisation correcte d'un aérosol-doseur est difficile pour beaucoup de patients. Un aérosol-doseur à autodéclenchement ou un système d'inhalation de poudre peut améliorer la délivrance du médicament. Des nébuliseurs utilisent l'oxygène sous pression ou l'air pour produire un aérosol à partir d'un médicament liquide, qui peut être inhalé directement avec un embout buccal ou un masque.

Répartition du médicament

La répartition est le processus selon lequel les molécules du médicament se déplacent dans et hors du sang. Elle est influencée par la taille des molécules, la solubilité dans les lipides, la liaison avec les protéines plasmatiques, l'affinité avec les transporteurs de médicaments et la liaison avec les cibles moléculaires et autres protéines cellulaires. La plupart des médicaments diffusent passivement à partir du plasma dans le liquide interstitiel jusqu'à l'égalité de concentration. Lorsque la concentration plasmatique chute par métabolisme ou excrétion, le médicament rediffuse de l'interstitiel vers le sang et est éliminé, jusqu'à ce qu'une nouvelle dose entre dans le plasma.

Vd (volume de distribution)

C'est le volume dans lequel un médicament a été réparti après injection intraveineuse. Il est calculé comme suit :

$Vd = \text{dose donnée} / \text{concentration plasmatique initiale}$.

Les médicaments qui se lient aux protéines plasmatiques (p. ex. warfarine) ont un Vd en dessous de 10 L ; ceux qui entrent dans le liquide interstitiel mais pas dans les cellules (p. ex. gentamicine) ont un Vd de 10 à 30 L. Les médicaments liposolubles et à lien tissulaire (p. ex. digoxine) peuvent avoir un Vd supérieur à 100 L. Les médicaments avec un Vd élevé ont une demi-vie plus longue que ceux avec un Vd plus faible et sont plus longs à atteindre l'état d'équilibre lors d'administrations répétées.

Élimination du médicament

Métabolisme du médicament

Le métabolisme est le processus par lequel les médicaments sont dégradés en forme liposoluble convenant à l'absorption et la répartition en forme hydrosoluble nécessaire pour l'excrétion. Certains médicaments, connus comme « promédicaments », sont inactifs lors de l'administration mais sont transformés *in vivo* en métabolites actifs.