



**HAL**  
open science

## Étude : gestion de prise des médicaments par les patients cardiovasculaires

Laura Benoit

► **To cite this version:**

Laura Benoit. Étude : gestion de prise des médicaments par les patients cardiovasculaires . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01584103

**HAL Id: dumas-01584103**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01584103v1>**

Submitted on 8 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE : 2018

THESE N°1

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 12 juillet 2017

Par **Laura BENOIT**

Née le 17 mai 1991 à Bruges

**ETUDE : GESTION DE PRISE DES  
MÉDICAMENTS PAR  
LES PATIENTS CARDIOVASCULAIRES**

Directeur de thèse : Dr MARTIN-LATRY Karin  
Juge: Mme HERPIN-JOUGLAS Marie-Christine  
Juge : Mlle ABI-NASR Lucie

## **Remerciements**

***Au Directeur et président de thèse, Madame Karin Martin-Latry,***

Merci pour votre aide, vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail.

***A Marie-Christine Herpin-Jouglas, pharmacienne d'officine,***

Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

***A Lucie Abi-Nasr, pharmacienne d'officine,***

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et merci pour ton aide et tes conseils tout au long de ce travail.

***A ma famille,***

Merci maman d'avoir toujours été là pour nous et de nous avoir donné toutes les chances de réussir.

Merci Alexandra d'avoir toujours été là pour moi : nous nous sommes entraïdées pendant toutes ces années ce qui nous a emmené ici aujourd'hui.

Merci Jessica, Fabien et Anna-Lisa de m'avoir soutenue et encouragée ; et pour tous ses bons moments passés ensemble.

Merci à Sarah-Lou pour ces petits moments de complicités partagés ensemble malgré la distance.

Merci à papa, à Antoine et tous ceux que j'ai oubliés.

***A Bérénice,***

Merci de m'avoir encouragée à réaliser cette thèse pendant ces nombreuses séances de kiné passées ensembles.

***A Chloé,***

Merci pour ton aide et ton soutien durant toutes ces années. Et merci pour tous ses bons moments passés ensemble et les nombreux à venir.

***A mes amis, Valentin, Lucie, Audrey, Camille, Laure, Julie, Laetitia et tous les autres,***

Pour tous ces instants passés ensemble et ceux à venir.

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : PRISE EN CHARGE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN POST-INFARCTUS DU MYOCARDE (PREVENTION SECONDAIRE) .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>II. STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN POST AVC (PREVENTION SECONDAIRE) .....</b>  | <b>12</b> |
| A. AVC ISCHEMIQUES ET AIT.....  | 13        |
| B. LES AVC HEMORRAGIQUES.....   | 17        |
| <b>III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN PREVENTION SECONDAIRE POST AOMI (ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS).....</b>        | <b>17</b> |
| <b>IV. LES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES UTILISES EN PREVENTION SECONDAIRE POST INFARCTUS DU MYOCARDE, POST AVC ET POST AOMI.....</b> | <b>19</b> |
| A. LES BETA-BLOQUANTS.....  | 19        |
| B. LES INHIBITEURS CALCIQUES.....   | 26        |
| C. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) .....  | 34        |
| D. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'AT II (ARA II) : LES SARTANS .....  | 38        |
| E. LES DIURETIQUES.....   | 40        |
| 1) Les diurétiques de l'anse.....   | 41        |
| 2) Les diurétiques thiazidiques.....  | 43        |
| 3) Les diurétiques distaux : antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal (TCD) .....             | 44        |
| F. LES STATINES : INHIBITEURS DE L'ENZYME HMG-COA REDUCTASE .....   | 45        |
| G. LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES.....   | 52        |
| 1) Inhibiteurs de la COX 1 : L'Aspirine.....  | 54        |
| 2) Les thiénypyridines.....   | 57        |
| H. LES ANTICOAGULANTS ORAUX.....  | 61        |
| 1) Les Antivitamines K (AVK).....   | 62        |
| 2) Les Anticoagulants Oraux Directs (AODs).....   | 69        |
| <b>PARTIE II : HORAIRES, ALIMENTATION ET MEDICAMENTS.....</b>   | <b>71</b> |
| <b>I. ALIMENTATION ET PHARMACOCINETIQUE.....</b>  | <b>72</b> |
| A. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'ABSORPTION DES MEDICAMENTS .....   | 72        |
| 1) Modification de la sécrétion acide.....  | 72        |
| 2) Stimulation de la sécrétion biliaire.....  | 75        |
| 3) Ralentissement de la vidange gastrique.....  | 75        |

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| B.          | INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS .....                   | 76         |
| C.          | INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LE METABOLISME DES MEDICAMENTS .....                    | 77         |
| D.          | INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS .....                     | 78         |
| 1)          | Sur l'élimination hépatique.....  | 78         |
| 2)          | Sur l'élimination urinaire.....   | 79         |
| <b>II.</b>  | <b>MEDICAMENTS ET BOISSONS .....</b>  | <b>79</b>  |
| A.          | INFLUENCE DE L'EAU.....   | 79         |
| B.          | INFLUENCE DES JUS DE FRUITS .....   | 80         |
| C.          | INFLUENCE DE L'ALCOOL .....   | 81         |
| D.          | INFLUENCE DES BOISSONS CONTENANT DE LA CAFEINE.....                                     | 82         |
| E.          | INFLUENCE DU LAIT.....  | 83         |
| <b>III.</b> | <b>INTERACTION DE L'ALIMENTATION AVEC LES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES.....</b>        | <b>84</b>  |
| A.          | IEC ET ALIMENTATION .....   | 84         |
| B.          | BETABLOQUANTS ET ALIMENTATION .....   | 85         |
| C.          | INHIBITEURS CALCIQUES ET ALIMENTATION .....   | 85         |
| D.          | DIURETIQUES ET ALIMENTATION .....   | 86         |
| 1)          | Les diurétiques de l'anse de Henle.....   | 86         |
| 2)          | Les diurétiques thiazidiques.....   | 86         |
| 3)          | Les diurétiques distaux.....  | 87         |
| E.          | STATINES ET ALIMENTATION.....   | 87         |
| F.          | AVK ET ALIMENTATION.....  | 88         |
|             | <b><u>PARTIE III : ETUDE MENEES A L'HOPITAL HAUT LEVEQUE.....</u></b>                   | <b>90</b>  |
| <b>I.</b>   | <b>CONTEXTE DE L'ETUDE.....</b>   | <b>91</b>  |
| <b>II.</b>  | <b>OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>  | <b>91</b>  |
| <b>III.</b> | <b>METHODOLOGIE .....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>IV.</b>  | <b>RESULTAT DE L'ETUDE .....</b>  | <b>93</b>  |
| A.          | CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION .....  | 93         |
| B.          | CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX .....                                    | 93         |
| C.          | ANALYSE DES MODALITES DE PRESCRIPTION SUR L'ORDONNANCE .....                            | 94         |
| D.          | GESTION DES MEDICAMENTS PAR LES PATIENTS QUAND IL Y A AUCUNE PRECISION SUR L'ORDONNANCE |            |
|             | 103   |            |
| E.          | ANALYSE DES MODALITES DE PRISE SELON LES CLASSES DE MEDICAMENTS.....                    | 109        |
| <b>V.</b>   | <b>DISCUSSION.....</b>  | <b>112</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>PARTIE IV : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE .....</b>  | <b>115</b> |
| <b>I. RÔLE DU PHARMACIEN .....</b>   | <b>116</b> |
| A. ROLES CLASSIQUES DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....  | 116        |
| B. LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN POUR AMELIORER LA GESTION DES MEDICAMENTS PAR LES PATIENTS ..... | 119        |
| 1) Rôle d'accompagnement pharmaceutique .....  | 119        |
| 2) La réalisation d'entretien pharmaceutique.....  | 120        |
| <b>II. QUELLE ATTITUDE DOIT ADOPTER LE PHARMACIEN DEVANT UNE ORDONNANCE ? .....</b>                      | <b>122</b> |
| A. REGLEMENTATION DE LA PRESCRIPTION MEDICALE.....   | 122        |
| B. ATTITUDE A ADOPTER DEVANT UNE ORDONNANCE SANS DETAILS.....  | 124        |
| C. ATTITUDE A ADOPTER DEVANT UNE ORDONNANCE CONTENANT DES DETAILS.....                                   | 125        |

## **INTRODUCTION**

En France, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez la femme et la deuxième chez les hommes. Le nombre d'infarctus du myocarde est estimé entre 100 000 et 120 000 chaque année. En ce qui concerne les AVC, on en compte jusqu'à 150 000 par an en France.

Devant l'augmentation des maladies cardiovasculaires chroniques, la bonne gestion des médicaments par les patients est devenue une priorité de santé publique.

Dans le but d'améliorer la gestion des médicaments par les patients cardiovasculaires, le pharmacien va donc avoir un rôle majeur. Depuis une dizaine d'années, on assiste à une modification du métier de pharmacien d'officine. Son rôle est désormais tourné en plus de la délivrance des médicaments vers la prise en charge thérapeutique globale avec un rôle de conseil important ;

Après avoir décrit les traitements cardiovasculaires utilisés en prévention secondaires des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et des artérites oblitérantes des membres inférieurs, nous verrons l'influence des horaires de prises et des aliments sur ces médicaments.

Ensuite nous présenterons une étude réalisée à l'hôpital Haut-Lévêque visant à évaluer la gestion des médicaments par les patients cardiovasculaires selon le type d'ordonnance avec ou sans détails.

Pour finir, nous nous sommes intéressés en quatrième partie au rôle du pharmacien d'officine.



**Partie I :**

**Prise en charge des maladies  
cardio-vasculaires**

## **I. Stratégie thérapeutique en post-infarctus du myocarde** **(prévention secondaire)**

Les maladies cardiovasculaires restent une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés : on estime que chaque année en France, environ 100 000 personnes sont atteintes d'infarctus du myocarde.

Parmi les patients pris en charge, 7% décèdent dans le premier mois et au total 13% décèdent au cours de la première année. En effet, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire est 3 à 6 fois plus important que celui observé en prévention primaire.

La prévention secondaire après un infarctus du myocarde a pour objectifs :

- La prévention de décès et de récurrences d'IDM
- La diminution de la symptomatologie due à l'insuffisance cardiaque et aux récurrences ischémiques

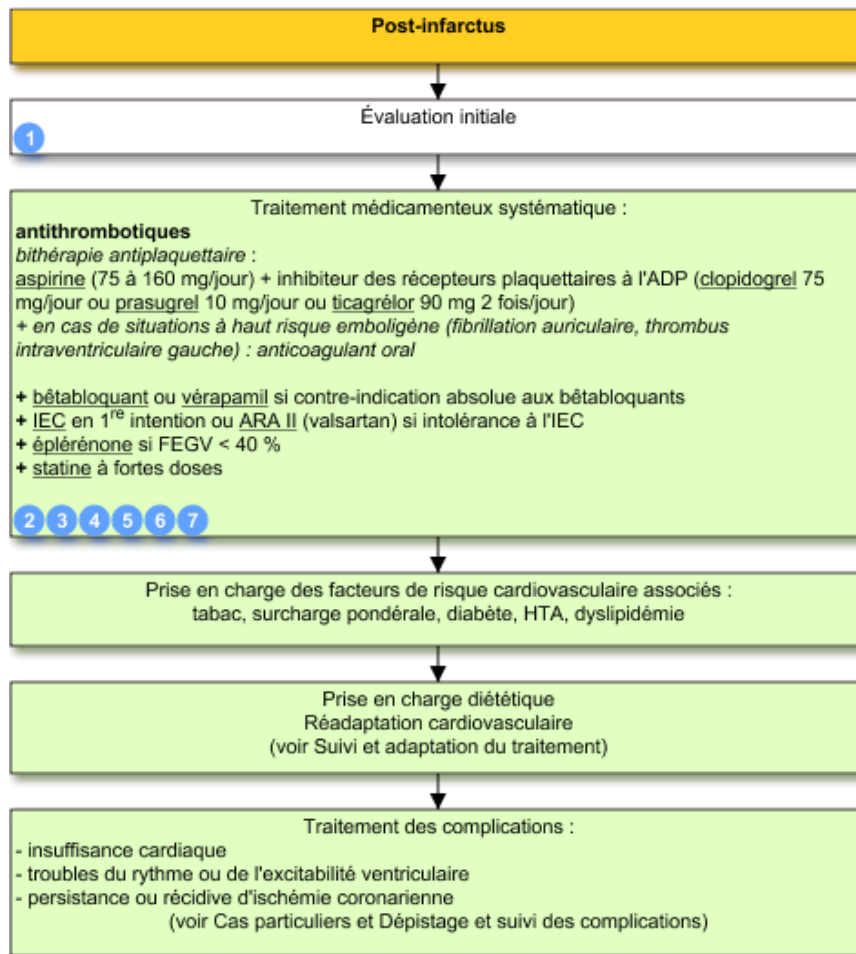


Figure 1 : Prise en charge post Infarctus du Myocarde (IDM) (52)

Pour réduire les risques de récurrence et de complication, une association de médicaments nommée "BASIC" est prescrite. Les initiales BASIC correspondent à :

- **B**êtabloquants : pour réduire la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

Les bêtabloquants sont les molécules les plus étudiées et les plus efficaces dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde (IDM). La première étude concernant l'utilisation des bêtabloquants après un IDM a été rapportée par Snow en 1965.

Les Bêtabloquants diminuent la consommation en oxygène du myocarde et stabilisent le rythme cardiaque ce qui prévient les troubles du rythme généralement responsable des décès tardifs. En effet, ils diminuent de 30% le risque de décès après un premier infarctus du myocarde. Les bêtabloquants ont également un effet anti-

ischémique du fait qu'ils diminuent la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA), la contractilité et la consommation en oxygène du myocarde.

- **Antiagrégants plaquettaires** : pour empêcher la formation d'un nouveau caillot.

A l'instar des anti-vitamines K, l'aspirine a démontré sa capacité à réduire les récurrences ischémiques ou l'atteinte d'autres territoires vasculaires chez les coronariens d'environ 25 % par rapport à l'absence de traitement. Leur efficacité est comparable. Compte tenu de sa plus grande maniabilité et d'un risque hémorragique moindre, l'aspirine à une dose comprise entre 75 et 325 mg/j est préconisée lorsqu'il n'existe pas d'indication formelle aux anti-vitamines K (fibrillation auriculaire persistante, thrombus intraventriculaire gauche).

Le clopidogrel a la même efficacité que l'aspirine dans la prévention secondaire après un IDM ; du fait de son coût élevé, il est utilisé en première intention en cas d'intolérance à l'aspirine. Il est également utilisé en association à l'aspirine en cas de pose de stent actif.

- **Statines** : pour réduire le taux de LDL-cholestérol,

Selon les études, le duo Statine – Antiagrégant plaquettaire donne une diminution de plus de 60% des décès après un IDM.

Lorsque le LDL-c dépasse 1,25 g/L, le bénéfice des statines, en prévention secondaire, est indiscutable et a été démontré quel que soit l'âge et le sexe et indépendamment de l'existence d'un diabète ou d'une dysfonction ventriculaire gauche.

| Essai | Molécule testée (mg/j) | LDL-C initial g/l | Δ LDL-C % | LDL-C sous traitement g/l | RRR <sup>1</sup> Mortalité totale | RRR <sup>1</sup> Evénements coronariens |
|-------|------------------------|-------------------|-----------|---------------------------|-----------------------------------|---|
| 4S    | Simvastatine 20-40     | 1,88              | - 35      | 1,20                      | 30                                | 34                                      |
| CARE  | Pravastatine 40        | 1,39              | - 32      | 0,95                      | 9*                                | 24                                      |
| LIPID | Pravastatine 40        | 1,50              | - 25      | 1,13                      | 22                                | 24                                      |

\* RRR : Réduction du Risque Relatif (en %)

Tableau 1 : Essais de prévention secondaire avec les statines (16)

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** : pour lutter contre l'hypertension artérielle.

Des études récentes ont montré que l'utilisation d'IEC en post infarctus, permettait de réduire de 25% le risque de récurrence d'IDM, d'IC et de mortalité (y compris par mort subite)

Les IEC sont utilisés dans la prévention secondaire après un IDM pour leur effet vasodilatateur. En effet, ils améliorent les conditions de travail du myocarde et empêchent une dilatation progressive du cœur ce qui limite l'évolution vers l'insuffisance cardiaque (IC). Ils diminuent également les résistances périphériques et améliorent le remodelage ventriculaire gauche au décours d'un IDM.

- **Contrôle des facteurs de risque** : arrêt du tabac, perte de poids, activité physique...)

## **II. Stratégie thérapeutique en post AVC (prévention secondaire)**

Plus de 50 millions de patients ont dans leurs antécédents un AVC ou un AIT. La mortalité annuelle liée aux AVC est estimée à 5 millions de patients par an dans le monde. L'hypertension artérielle est le facteur de risque n° 1 des AVC, ischémiques ou hémorragiques.

Après un AVC, les recommandations médicamenteuses sont différentes selon le type d'accident.

## **A. AVC ischémiques et AIT**

L'AVC ischémique est dû à une interruption brutale de la circulation sanguine au niveau du cerveau. Il peut être « thrombotique » lorsque le caillot se forme à l'intérieur d'une artère cérébrale ou « embolique » lorsque le caillot se forme ailleurs dans l'organisme et migre via la circulation sanguine jusqu'au cerveau.

L'accident ischémique transitoire (AIT) est un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure.

Les causes les plus fréquentes d'AVC ischémiques et d'AIT sont les mêmes :

- L'artériopathie cérébrale liée à l'hypertension artérielle et à l'âge,
- L'athérosclérose,
- Les cardiopathies emboligènes : essentiellement la fibrillation atriale.

Après un premier AVC, le risque de récurrence est important, 10 % la première année et 30 % à 5 ans. Ce risque est plus élevé que celui d'un premier AVC dans la même population. L'AVC confère non seulement un risque de récurrence mais également un risque d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire.

La prévention secondaire dépend de la cause de l'AVC :

### **❖ L'Athérosclérose**

La prévention des AVC ischémiques liés à l'athérosclérose repose sur la prise en charge des facteurs de risque vasculaire :

- **Les antihypertenseurs** : Il est recommandé de privilégier les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion associés ou non à des diurétiques thiazidiques**. L'objectif de pression artérielle est : PA < 140/90 mmHg (130/80 mmHg pour les diabétiques).
- **Les hypocholestérolémiants** : L'objectif de cholestérolémie est : LDL-

cholestérol < 1 g/L ; Il est conseiller de privilégier les **statines** qui sont plus efficaces en prévention secondaire post AVC. En effet, il apparait qu'un traitement par statine réduit l'incidence des AVC de 20 à 50 %, y compris chez les patients dont la cholestérolémie initiale est considérée comme normale.

|                    | <b>4S</b>    | <b>CARE</b>  | <b>WOSCOP</b> | <b>LIPID</b> | <b>HPS</b>        | <b>MIRACL</b> |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------------|---------------|
| Prévention         | Coronaire II | Coronaire II | Coronaire I   | Coronaire II | Coronaire I et II | Coronaire II  |
| Molécule           | Simvastatine | Pravastatine | Pravastatine  | Pravastatine | Simvastatine      | Atorvastatine |
| Dose               | 10-40 mg     | 40 mg        | 40 mg         | 40 mg        | 40 mg             | 80 mg         |
| Nombre de patients | 4 444        | 4 159        | 6 595         | 9 014        | 20 536            | 3 086         |
| Âge moyen          | 58 (37-70)   | 59 (21-75)   | 55 (45-64)    | 62 (31-75)   | 65 (40-80)        | 65 (53-77)    |
| RR AVC             | - 19 %       | - 23 %       | - 32 %        | - 11 %       | - 27 %            | - 50 %        |

Tableau 2 : Apport des statines en prévention secondaire post AVC (28)

- **Les antiagrégants plaquettaires** : ils réduisent le risque de récurrence d'infarctus cérébral de 20 % environ : deux traitements ont fait la preuve de leur efficacité ; Cependant l'association de ces traitements n'apporte pas de bénéfice et augmente le risque de complications hémorragiques.
  - aspirine (75 et 160 mg par jour),
  - clopidogrel (75 mg par jour) (Plavix® 1 cp par jour),
- **Les antidiabétiques** : objectif : HbA1c < 6,5 % ;
- **Les règles hygiéno-diététiques** ; activités physiques régulières (30 minutes de marche rapide quotidienne).

## Contrôle des facteurs de risque

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Pression artérielle (PA)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectif de la PA : &lt; 140/90 mmHg. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si insuffisance rénale : &lt; 130/80 mmHg</li> <li>• À moduler si sténose ≥ 70 % ou occlusion d'artère cervicale ou intracrânienne</li> </ul> </li> <li>- S'assurer du contrôle de la PA (auto-mesure ou MAPA)</li> <li>- Le traitement des sujets normotendus (pression artérielle &lt; 140/90 mmHg) peut être envisagé</li> <li>- Traitement : diurétiques thiazidiques ou association diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités ou du niveau tensionnel visé</li> <li>- Diminution des apports en sel : &lt; 6 g/jour</li> </ul> |
| <b>Lipides</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement par statine chez les patients avec IC ou AIT non cardio-embolique et un LDL-cholestérol ≥ 1 g/l, avec cible de LDL-cholestérol à atteindre : &lt; 1 g/l</li> <li>- Bénéfice des statines non spécifiquement étudié pour les IC ou AIT cardio-emboliques</li> <li>- Traitement par statine chez les patients ayant un antécédent coronarien, quel que soit le taux de LDL-cholestérol</li> <li>- Traitement par statine pouvant être envisagé chez les patients avec un LDL-cholestérol &lt; 1 g/l et un IC ou un AIT associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique</li> <li>- Utiliser une statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires chez les patients avec un IC ou un AIT</li> </ul>     |
| <b>Diabète</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectif de la PA : &lt; 130/80 mmHg</li> <li>- Choix de la classe médicamenteuse en cas de microalbuminurie : inhibiteur du système rénine-angiotensine car action complémentaire de néphroprotection</li> <li>- Traitement par statine quel que soit le niveau de LDL-cholestérol et obtention d'un taux de LDL-cholestérol &lt; 1 g/l</li> <li>- Contrôle glycémique : objectif HbA1c &lt; 6,5 %. Cet objectif devra être adapté au profil du patient (âge physiologique, ancienneté du diabète, comorbidités, espérance de vie et risque iatrogène)</li> </ul>  |
| <b>Tabac</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sevrage tabagique avec aides à l'arrêt du tabac en cas de dépendance tabagique</li> <li>- Éviction du tabagisme dans l'environnement du patient</li> </ul>  |
| <b>Alcool</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction ou arrêt de la consommation d'alcool chez les hommes consommant plus de 3 verres de boisson alcoolisée par jour (3 unités d'alcool par jour ou 30 g/j) et les femmes consommant plus de 2 verres par jour (2 unités d'alcool par jour ou 20 g/j)</li> <li>- Méthodes de sevrage appropriées et prise en charge spécifique pour patient alcoolodépendant</li> </ul>  |
| <b>Obésité</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction du poids corporel envisagée si tour de taille &gt; 88 cm chez la femme ou 102 cm chez l'homme</li> <li>- La prévention de l'obésité chez les patients inactifs du fait du handicap occasionné par l'infarctus cérébral doit également être envisagée</li> </ul>   |
| <b>Autres</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Activité physique</b> : régulière d'au moins 30 minutes par jour, adaptée aux possibilités du patient</li> <li>- <b>Traitement hormonal de la ménopause</b> : à arrêter</li> <li>- <b>Contraception hormonale</b> : contre-indication formelle et définitive à une contraception œstroprogestative. Adopter une contraception non hormonale. Si une contraception hormonale est souhaitée, prescrire une contraception par progestatif seul</li> </ul>   |

Tableau 3 : Récapitulatif des recommandations de prévention secondaire AVC (20)



### ❖ Cardiopathies emboligènes

En cas de fibrillation atriale, les anticoagulants oraux (AVK, et AOD) constituent le traitement de référence :

- Les AVK réduisent des deux tiers le risque d'infarctus cérébral ultérieur. L'INR cible se situe entre 2 et 3. En cas de prothèses valvulaires mécaniques, les AVK sont les seuls anticoagulants oraux autorisés. L'INR cible est entre 2,5 et 3,5 pour les valves aortiques et entre 3 et 4,5 pour les valves mitrales.
- Les Anticoagulants oraux directs (AODs) comportent un risque hémorragique cérébral moindre et ont une efficacité identique à celle des AVK. Ils sont contre-indiqués en cas de fibrillation auriculaire valvulaire ou d'insuffisance rénale ;

Cependant, la prescription des anticoagulants doit toujours tenir compte des risques hémorragiques. Ce risque pourra être évalué par le score HAS-BLED. En cas de contre-indication aux anticoagulants (risque de chutes traumatisantes, risque d'erreurs dans les traitements, par exemple du fait de troubles cognitifs), l'aspirine peut être utilisée mais son efficacité est moindre (réduit le risque de récurrence de 20 %).

| <b>Traitement spécifique après IC ou AIT associé à une cardiopathie</b>    |  |
|--|--|
| Le traitement de la cardiopathie n'est pas repris dans ces recommandations |  |
| <b>Fibrillation auriculaire non valvulaire permanente ou paroxystique</b>  | - Traitement anticoagulant avec un INR entre 2 et 3, à maintenir au long cours même en cas de retour en rythme sinusal<br><br>- Si contre-indication avérée aux anticoagulants oraux : traitement par aspirine |
| <b>Infarctus du myocarde</b>   | IC ou AIT compliquant un IDM, un anticoagulant est justifié en cas de fibrillation auriculaire associée ou de thrombus intracardiaque  |

Tableau 4 : Traitement spécifique des AVC ischémiques associés à une cardiopathie (20)

## **B. Les AVC hémorragiques**

L'AVC hémorragique est dû à la rupture d'un vaisseau cérébral, provoquant une inondation sanguine de la boîte crânienne contenant le cerveau.

Contrairement à l'AVC ischémique, l'AVC hémorragique est du ressort du chirurgien et n'a pas de traitement médicamenteux officiel. Le traitement médicamenteux immédiat consistera au traitement de l'hématome intra cérébral au niveau hospitalier.

## **III. Stratégie thérapeutique en prévention secondaire post AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs)**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI.

Le premier traitement des AOMI est préventif par le respect des règles hygiéno-diététiques et le contrôle des facteurs de risques. Cet aspect est valable quel que soit le stade de l'AOMI :

- Contrôle du diabète
- Contrôle de l'hypertension artérielle (HTA)
- Contrôle de l'hypercholestérolémie
- Arrêt du tabagisme
- Perte pondérale

- Activité physique régulière

Au long cours il a été démontré que trois médicaments sont efficaces pour la prise en charge de l'AOMI et surtout de ses facteurs de risques. Il s'agit des anti-agrégants plaquettaires, des IEC et des statines.

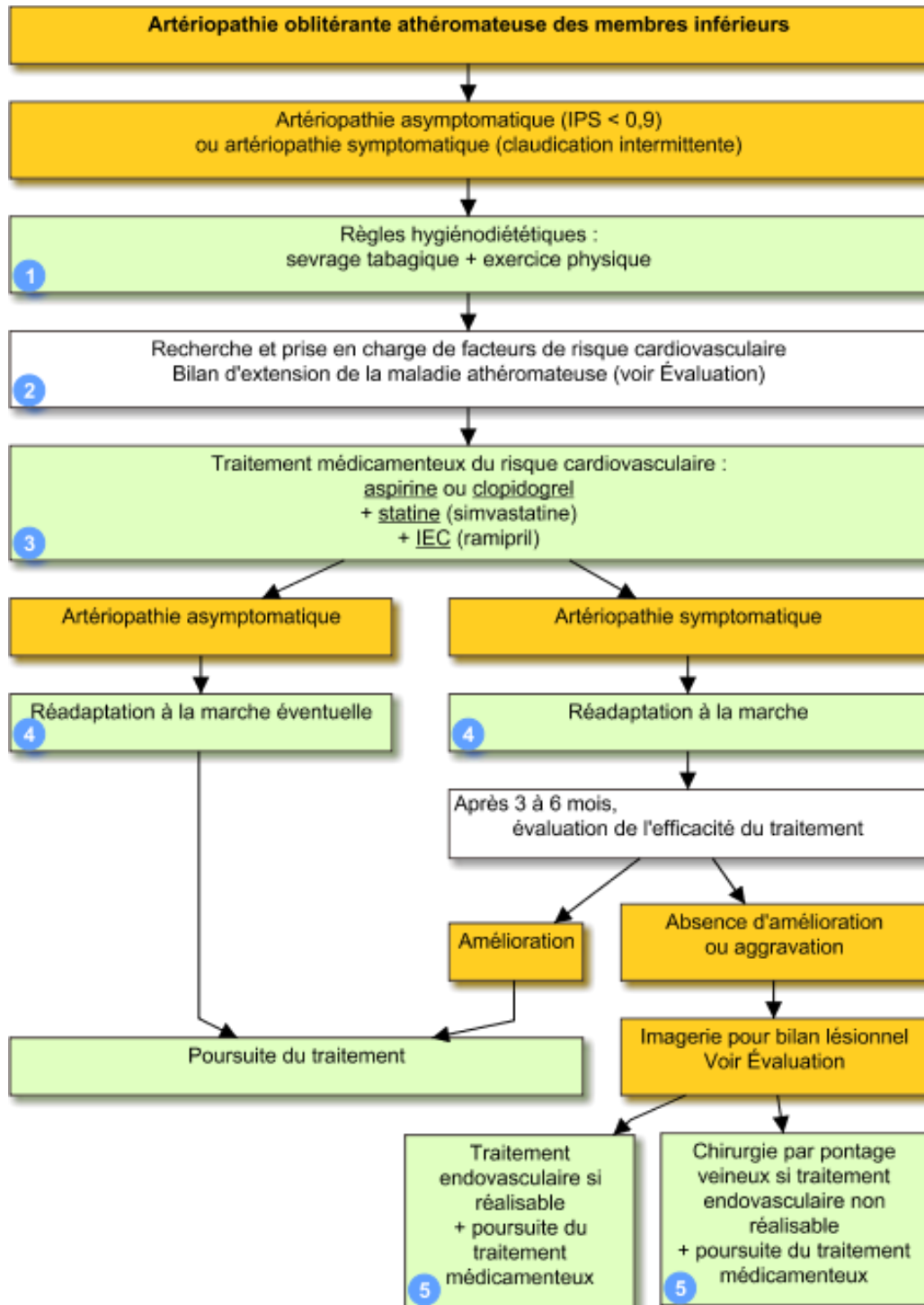


Figure 2 : stratégie thérapeutique post AOMI (54)

## IV. Les médicaments cardiovasculaires utilisés en prévention secondaire post infarctus du myocarde, post AVC et post AOMI

### A. Les Bêta-Bloquants

Découverts en 1958 les bêtabloquants représentent une classe thérapeutique importante utilisée dans les pathologies du système cardiovasculaire (hypertension artérielle, arythmies, angor, infarctus du myocarde...) et dans d'autres pathologies telles que le glaucome, l'anxiété et la migraine.

#### *a) Mécanisme d'action*

Ils ont une base chimique commune dérivée de l'adrénaline :

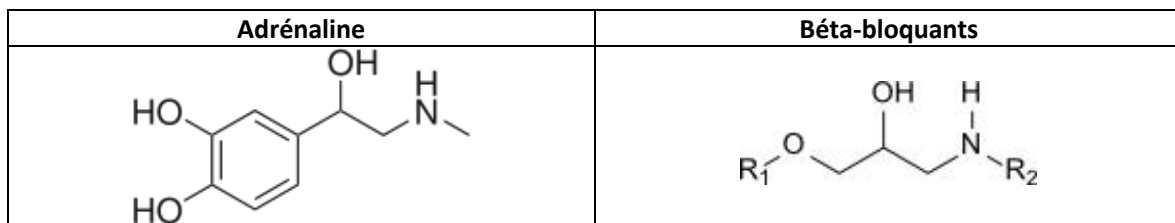


Figure 3 : structure des bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs et réversibles des récepteurs  **$\beta_1$  ou  $\beta_1/\beta_2$** . Ils bloquent soit de manière sélective les récepteurs  $\beta_1$ , soit non sélectivement les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ .

| Tissus et récepteurs                              | Effets de la stimulation des récepteurs sur le tissu   | Effets du blocage des récepteurs par les bêtabloquants   |
|---|--|--|
| <b>Vaisseaux : <math>\beta 2</math></b>           | Relaxation   | Risque de vasoconstriction périphérique (syndrome de Raynaud)  |
| <b>Bronches : <math>\beta 2</math></b>            | Relaxation   | Risque de bronchoconstriction et de troubles respiratoires (asthme)  |
| <b>Cœur : <math>\beta 1</math></b>                | Inotrope Positif<br><br>Chronotrope positif<br><br>Bathmotrope positif<br>Dromotrope positif | Inotrope négatif : la force de contraction cardiaque diminue<br><br>Chronotrope négatif : la fréquence cardiaque diminue -> la pression artérielle diminue<br>= effet anti hypertenseur<br><br>Bathmotrope négatif<br>Dromotrope négatif |
| <b>Rein : <math>\beta 1</math></b>                | ↗ Sécrétion de rénine  | ↘ sécrétion rénine -> ↘ formation angiotensine II -> pression artérielle diminuée = effet antihypertenseur   |
| <b>Œil : <math>\beta 2</math></b>                 | ↗ Sécrétion humeur aqueuse   | ↘ sécrétion humeur aqueuse -> ↘ pression intra-oculaire = effet anti glaucome  |
| <b>Muscle squelettique : <math>\beta 2</math></b> | Tremblements   | ↘ Tremblements   |

Tableau 5: Effets des Bêtabloquants (17)

Les Bêtabloquants ont des effets :

- **INOTROPE NEGATIF** : le récepteur  $\beta 1$  retrouvé sur les cellules cardiaques est couplé par l'intermédiaire de la protéine Gs à l'adenylyl-cyclase. L'inhibition de ce récepteur par un bêtabloquant inhibe la formation d'AMP cyclique (AMPc), avec pour conséquence la non activation des canaux calciques à l'origine de la contraction des cellules du ventricule cardiaque.

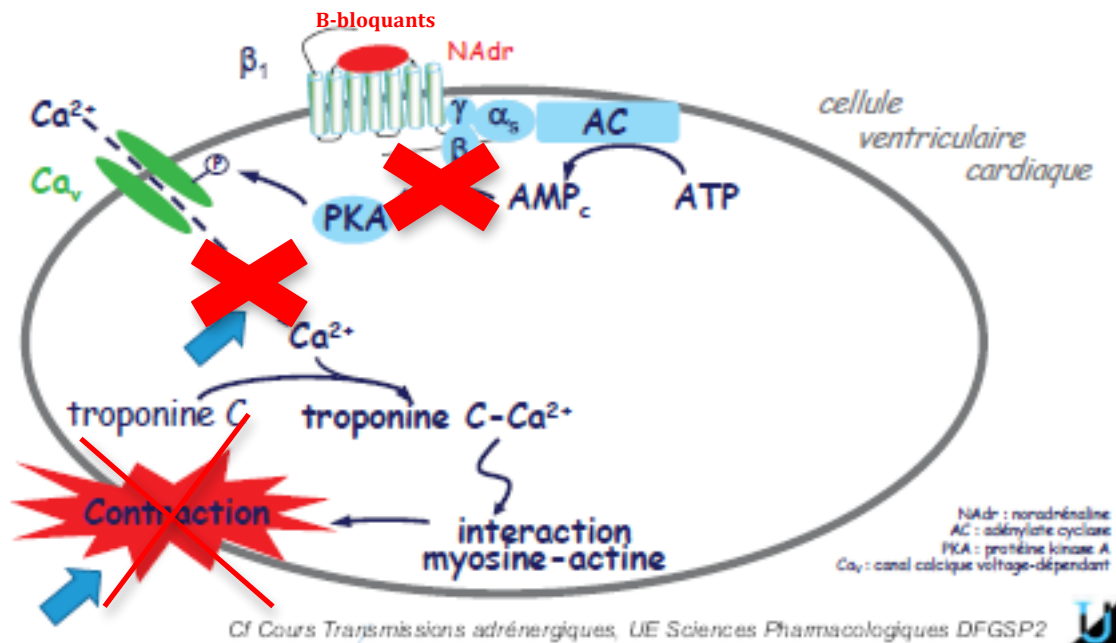


Schéma 1 : Mécanisme d'action des Bêtabloquants : Effet Inotrope négatif (10)

Les Bêtabloquants sont des antagonistes des récepteurs  $\beta_1$  cardiaques, ils bloquent donc l'activation des canaux calciques ce qui est à l'origine de la diminution de la force de contraction du cœur.

- **CHRONOTROPE NEGATIF** : le récepteur  $\beta_1$  retrouvé sur les cellules sinusales cardiaques est couplé par l'intermédiaire de la protéine Gs à l'adénylyl-cyclase. L'inhibition de ce récepteur par un bêtabloquant inhibe la formation d'AMP cyclique (AMPc), avec pour conséquence la non activation des canaux calciques, potassiques et HCN responsables de l'augmentation de la fréquence cardiaque par accélération des phases ascendantes, de repolarisation et des phases descendantes de dépolarisation diastolique.



## b) Classification des bêtabloquants

### ❖ Classification selon l'action pharmacologique

Parmi les bêtabloquants, on distingue plusieurs types :

- Les bêtabloquants cardioselectifs : ils bloquent seulement les récepteurs B1 cardiaques ce qui génère moins d'effets indésirables.
  - Avec ASI : Dans ce groupe certaines molécules possèdent en plus de leur effet bêtabloquant une faible activité agoniste  $\beta$ . Cela permet de diminuer les bradycardies, l'asthénie et l'hypotension : ces molécules sont utilisées chez les patients qui supportent mal les bêtabloquants cardioselectifs sans ASI.
  - Sans ASI
- Les bêtabloquants non cardioselectifs avec ou sans ASI : ils ont une action sur tous les récepteurs  $\beta$  sans affinité particulière.

| <b>NON CARDIOSELECTIFS</b>   |   | <b>CARDIOSELECTIFS</b>  |   |
|--|---|---|---|
| <b>SANS ASI</b>  | <b>AVEC ASI</b>   | <b>SANS ASI</b>   | <b>AVEC ASI</b>   |
| - Carvédilol (KREDEX®)<br>- Labétalol (TRANDATE®)<br>- Nadolol (CORCARD®)<br>- Propranolol (AVLOCARDYL®)<br>- Sotalol (SOTALEX®)<br>- Timolol (TIMACOR®) | -Cartéolol (MIKELAN®)<br>- Oxprénolol (TRASICOR®)<br>- Pindolol (VISKEN®)   | - Aténolol (TENORMINE®)<br>- Bétaxolol (KERLONE®)<br>- Bisoprolol (CARDENSIEL®)<br>- Esmolol (BREVIBLOC®)<br>- Métoprolol (LOPRESSOR®)<br>- Nébivolol (TEMERIT) | - Acébutolol (SECTRAL®)<br>- Céliprolol (CELECTOL®)   |
| <b>CI :</b><br>- syndrome de Raynaud<br>- Asthme<br><br><b>AD :</b> Diabète  | <b>CI :</b> Asthme<br><br>Moins bradycardisant et action anti hypertensive plus progressive -> moins de crises hypertensives (effet rebond) si arrêt brutal du traitement | <b>CI :</b><br>- Syndrome de Raynaud<br>- Asthme<br><br><b>PE :</b> Diabète   | <b>CI :</b> Asthme sauf céliprolol<br><br>Moins bradycardisant et action anti hypertensive plus progressive -> moins de crises hypertensives (effet rebond) si arrêt brutal du traitement |

Tableau 6 : classification des bêtabloquants



## ❖ Classification selon la pharmacocinétique

Les bêtabloquants peuvent être classés en fonction de leur métabolisme, de leur voie d'élimination, de leur temps de demi-vie et de leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

|             | Métabolisme    | Voie principale d'élimination | passage BHE | Temps de demi-vie (heures) |
|-------------|----------------|-------------------------------|-------------|----------------------------|
| propranolol | H              | R                             | O           | 4 - 5                      |
| timolol     | H              | R                             | O           | 4                          |
| sotalol     | non métabolisé | R                             | N           | 10 - 20                    |
| nadolol     | non métabolisé | R                             | N           | 16 - 24                    |
| cartéolol   | peu métabolisé | R                             | N           | 3 - 6                      |
| tertatolol  | H              | R                             | O           | 3                          |
| oxprénolol  | H              | R                             | O           | 1 - 3                      |
| pindolol    | H              | R                             | O           | 2 - 4                      |
| métoprolol  | H              | R                             | O           | 2,5 - 5                    |
| aténolol    | non métabolisé | R                             | N           | 9                          |
| acébutolol  | H              | R                             | N           | 9                          |
| bétaxolol   | H              | H                             | N           | 15 - 20                    |
| bisoprolol  | H              | R                             | NR          | 10 - 12                    |
| céliprolol  | non métabolisé | R                             | N           | 4 - 6                      |
| nébivolol   | H              | H/R                           | O           | 10 - 50 (*)                |
| labétalol   | D/H            | H/R                           | O           | 4                          |
| carvédilol  | H              | H                             | O           | 6 - 10                     |

O : oui ; N : non ; NR : non renseigné ; D : digestive ; H : hépatique ; R : rénal

BHE : Barrière hématoencéphalique.

(\*) jusqu'à 50 heures chez les métaboliseurs lents.

Tableau 7 : Données pharmacocinétiques des bêtabloquants commercialisés en France et administrés par voie orale. (13)

Dans le cas du traitement de patients insuffisants rénaux, il est nécessaire de réduire la posologie des bêtabloquants éliminés par voie rénale, voire de passer à un autre bêtabloquant dont l'élimination sera mixte (nébivolol, labétalol), ou hépatique (bétaxolol, carvédilol).

En cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale marquée, il est préférable

d'utiliser des bêtabloquants non métabolisés s'éliminant par voie rénale : sotalol, nadolol, aténolol, céliprolol. Le cartéolol est faiblement métabolisé.

Afin de limiter la présence d'effets indésirables centraux (dépression, migraine etc.), il est préférable d'utiliser des bêtabloquants ne passant pas à travers la barrière hémato-encéphalique : sotalol, nadolol, cartéolol, aténolol, acébutolol, bétaxolol, céliprolol.

### ***c) Effets indésirables***

Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont liés à l'antagonisme des récepteurs  $\beta$ .

#### **– antagonisme des récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques**

- bradychardie
- hypotension artérielle
- insuffisance du myocarde

Chez ces patients hypersensibles, on peut utiliser un  $\beta$ -bloquant avec ASI, ou alors arrêter du traitement

#### **– antagonisme des récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques :**

- bronchoconstriction-bronchospasme
- vasoconstriction réflexe au niveau des vaisseaux
- troubles métaboliques : augmentation des triglycérides et du cholestérol, accidents hypoglycémiques

Chez ces patients, on peut utiliser un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif.

### ***d) Précautions d'emploi et contre-indications***

Il ne faut jamais arrêter brutalement un bêtabloquant surtout chez les personnes coronariennes qui ont un fort risque de troubles du rythme ou d'infarctus du myocarde : une diminution progressive en une à deux semaines est préconisée.

La surveillance clinique doit être renforcée chez les personnes diabétiques dont les signes des hypoglycémies (tachycardies, palpitations, tremblements...) peuvent être masqués par la prise concomitante de bêtabloquants ; ainsi que chez les personnes ayant des affections bronchiques légères.

Dans la majorité des cas, les contre-indications sont liées à l'antagonisme des récepteurs  $\beta$ .

– **antagonisme des récepteurs  $\beta_1$  :**

- insuffisance cardiaque décompensée
- bradychardie sévère
- bloc auriculo-ventriculaire

– **antagonisme des récepteurs  $\beta_2$  :**

- asthme
- bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
- syndrome de Raynaud

## **B. Les inhibiteurs calciques**

La découverte en 1964 par Fleckenstein des propriétés du vérapamil a donné naissance à une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de flux calcique.

La classe pharmacologique des inhibiteurs de flux calcique se caractérise par sa capacité à bloquer de manière réversible les canaux calciques lents. On distingue trois familles d'inhibiteurs calciques selon leur nature chimique et leur plus ou moins grande sélectivité tissulaire (tropisme vasculaire et/ou cardiaque).

- La famille des Dihydropyridines (DHP) : Inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire.
  - La famille des phénylalkylamines
  - La famille des benzothiazépines
- } Inhibiteurs calciques sélectifs à tropisme cardiaque et coronaire prépondérant.

| Dihydropyridines         |                 | Phénylalkylamines  |                  |  |
|--------------------------|-----------------|--|------------------|--|
| ✓ <u>1ère génération</u> | nifédipine      | Adalate <sup>®</sup> , Adalate LP <sup>®</sup> ,<br>Chronadalate <sup>®</sup> , Gé | Vérapamil        | Isoptine <sup>®</sup><br>Isoptine LP <sup>®</sup> , Gé                             |
| ✓ <u>2ème génération</u> | - félodipine    | Flodil LP <sup>®</sup> , Gé  |                  |  |
|                          | - isradipine    | Icaz LP <sup>®</sup>   |                  |  |
|                          | - nicardipine   | Loxen <sup>®</sup> , Loxen LP <sup>®</sup>   |                  |  |
|                          | - nitrendipine  | Baypress <sup>®</sup> , Nidrel <sup>®</sup> , Gé                                   |                  |  |
| ✓ <u>3ème génération</u> | - amlodipine    | Amlor <sup>®</sup> , Gé  |                  |  |
|                          | - lacidipine    | Caldine <sup>®</sup>   |                  |  |
|                          | - lercanidipine | Lercan <sup>®</sup> , Zanidip <sup>®</sup> , Gé                                    |                  |  |
|                          | - manidipine    | Iperten <sup>®</sup> , Gé  |                  |  |
|                          |                 |  | Benzothiazépines |  |
|                          |                 |  | Diltiazem        | Mono-tildiem LP <sup>®</sup><br>Diacor LP <sup>®</sup><br>Delatzen LP <sup>®</sup> |

#### a) Mécanisme d'action commun

Les inhibiteurs de flux calcique bloquent les canaux calciques de la classe L avec comme cible principale les canaux Ca<sub>v</sub>1.2.

Les Canaux Ca<sub>v</sub>1.2. sont localisés :

- **dans les vaisseaux** de la circulation pulmonaire, systémique et coronaire. Ils régulent le tonus et donc la résistance.
- **Au niveau cardiaque** :
  - Nœud sinusal et auriculo-ventriculaire : rôle dans les potentiels d'actions.
  - Cardiomyocytes cardiaques et CML vasculaire : rôle dans le couplage excitation-contraction.

En limitant l'entrée de calcium dans les cellules, les inhibiteurs calciques ont plusieurs effets :

1. **Effets vasculaires** : vasodilatation générale, à prédominance coronaire ou cérébrale pour certains inhibiteurs.

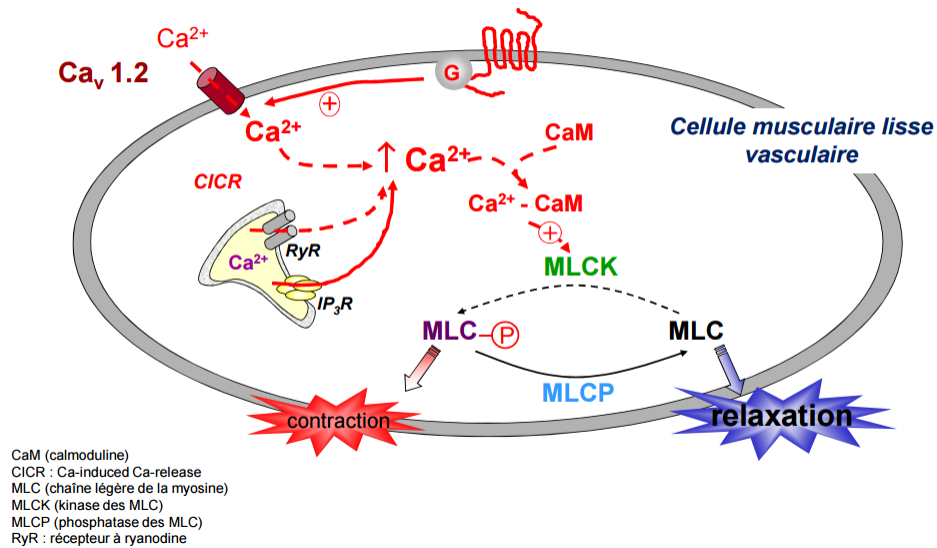


Schéma 3 : mécanisme d'action des inhibiteurs calciques au niveau vasculaire (10)

Au niveau vasculaire, les inhibiteurs calciques bloquant les canaux calciques voltages dépendants situés sur la membrane des cellules. Il y aura alors moins de calcium qui entrera dans la cellule, moins de phénomènes de libération de calcium par le récepteur à la ryanodine, ce qui entrainera une diminution du calcium cytosolique et ce qui favorisera la voie de la relaxation.

## 2. Effets cardiaques :

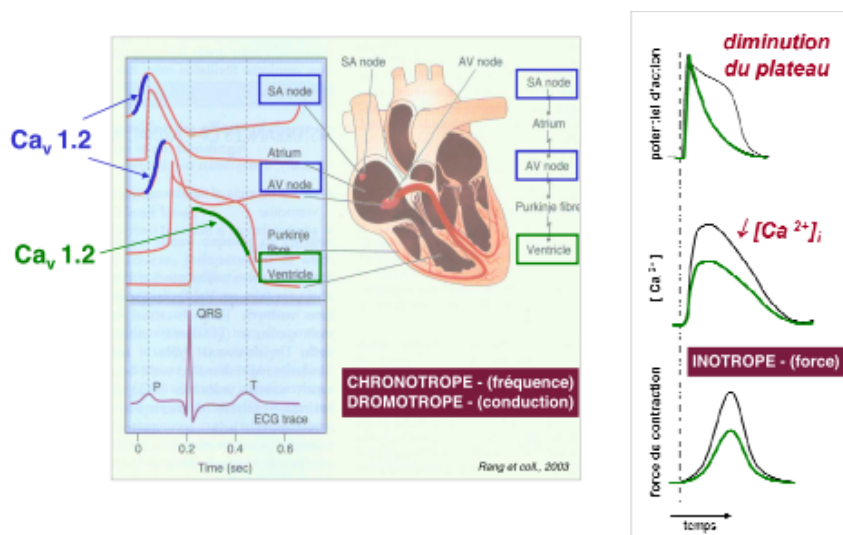


Schéma 4 : mécanisme d'action des inhibiteurs calciques au niveau cardiaque (10)

Le blocage du nœud sinusal (nœud qui impose le rythme) va entrainer une

diminution de la fréquence cardiaque soit un effet chronotrope négatif.

Le blocage du nœud auriculo ventriculaire (nœud qui prend le relais avec le nœud sinusal) va entraîner le blocage de la conduction cardiaque soit un effet dromotrope négatif.

Et enfin le blocage des canaux calciques de la phase plateau du potentiel d'action (PA) va entraîner une diminution de la force de contraction cardiaque soit un effet inotrope négatif.

Les 3 propriétés principales au niveau cardiaque sont :

- **inotrope négatif**
- **chronotrope négatif**
- **dromotrope négatif**

3. **Effets sur les fibres lisses non vasculaires** : relaxation aux niveaux bronchique, gastro-intestinal et utérin.

4. **Effets neurologiques** : diminution de l'excitabilité.

Ainsi, les inhibiteurs de flux calcique diminuent les résistances vasculaires périphériques et la consommation en oxygène du myocarde.

#### **b) Sélectivité cardiaque / vasculaire**

Les inhibiteurs calciques sont tous des bloqueurs des canaux calciques Cav1.2 mais ils ne se fixent pas tous sur les mêmes sites de liaison.

Si on regarde les dihydropyridines, elles se fixent sur les domaines 3 et 4, et plutôt sur la face extracellulaire du canal donc elles se fixent que le canal soit ouvert, fermé, inactivé.

Le vérapamil se fixe sur les 3 et 4 et sur le segment S6 : il s'agit d'un site différent de celui des dihydropyridines situé à l'intérieur du canal. Pour se fixer, il faut que le site soit accessible donc que le canal soit ouvert.

Pour le diltiazem se fixe sur un site proche de celui du vérapamil à l'intérieur du canal.

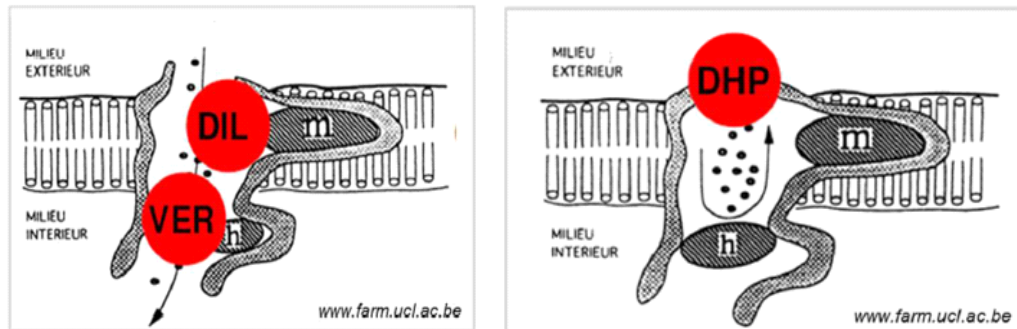


Figure 4 : Site de fixation des inhibiteurs calciques (10)

Au niveau du cœur, il y a une activité rythmique c'est à dire une succession de potentiels d'action. Le nombre de canaux calciques ouverts est supérieur au nombre de canaux calciques inactivés. Le vérapamil et le diltiazem agissent sur les canaux ouverts, ils ont donc une grande affinité pour les canaux calciques cardiaque.

Au niveau des vaisseaux, le nombre de canaux calciques inactivés est supérieur au nombre de canaux calciques ouverts. Les dihydropyridines agissent sur les canaux à l'état inactivé car ils se fixent sur leur face externe, ils ont donc une grande affinité pour les canaux calciques situés sur les muscles lisses des vaisseaux.

| Calcium antagonist   | Sélectivité vasculaire / cardiaque |
|--|------------------------------------|
| Diltiazem  | ~1                                 |
| Verapamil  | ~1                                 |
| <i>1,4-Dihydropyridines</i>                                      |                                    |
| Nifedipine   | ~10                                |
| Amlodipine   | ~10                                |
| Felodipine,<br>isradipine, nitrendipine, nicardipine, lacidipine | ~100                               |
| Nisoldipine  | ~1000                              |

D'après Barrett et coll. (2005) Molecular Interventions 5, 84-93

Tableau 8 : Sélectivité cardiaque des inhibiteurs calciques (15)

Le diltiazem et le vérapamil ont un rapport de 1, cela signifie qu'ils ont des effets cardiaques et vasculaires à peu près identiques.

Les dihydropyridines ont des effets vasculaires plus importants que les effets cardiaques cependant au sein même de la famille des dihydropyridines, on a des différences de sélectivité vasculaire et cardiaque.

### ***c) Propriétés pharmacocinétiques***

La pharmacocinétique des inhibiteurs calciques présente des caractéristiques communes :

- Résorption digestive importante et rapide ;
- Forte fixation protéique (en moyenne 90%) ; Ce sont des molécules qui ont un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques mais cela n'a aucune conséquence clinique
- Métabolisme hépatique (impliquant le cytochrome P450) sans induction ou inhibition des enzymes hépatiques et entraînant :
  - o pour les DHP la formation de métabolites inactifs à élimination rénale ;
  - o Pour le vérapamil et le diltiazem, leur métabolisme hépatique conduit à la formation de nombreux métabolites actifs dont les principaux sont respectivement le norvérapamil et le N-déméthyl diltiazem.
- Biodisponibilité faible (10 à 30%) en raison d'un effet de 1er passage hépatique important (sauf pour l'amlodipine) ;
- Élimination essentiellement rénale (70%) et biliaire (20 à 25%) à l'exception de diltiazem, lacidipine et de nitrendipine, éliminés principalement par voie biliaire.

Les inhibiteurs calciques présentent des demi-vies variables. L'amlodipine est la molécule qui se caractérise par la plus longue demi-vie (35 à 50 h) permettant une administration en une seule prise par jour. Au contraire, diltiazem et vérapamil ont des demi-vies courtes (4 à 8 h) de même que la nifédipine et la nicardipine (2 à 4 h). Pour pallier cet inconvénient et permettre leur administration en une seule prise par jour, des formes galéniques à libération prolongée ont été développées.



|                | Résorption | Biodisponibilité | Fixation protéique | T <sub>max</sub> * | Demi-vie | Métabolite actif |
|----------------|------------|------------------|--------------------|--------------------|----------|------------------|
| Nifédipine     | > 90 %     | 30 - 60 %        | > 90 %             | 0,7 h              | 3 h      | non              |
| Vérapamil      | > 90 %     | 10 - 30 %        | > 90 %             | 1,5 h              | 5 h      | oui              |
| Diltiazem      | > 90 %     | 30 - 60 %        | > 90 %             | 3 h                | 5 h      | oui              |
| Nicardipine    | > 90 %     | 20 - 30 %        | > 90 %             | 0,5 h              | 3 h      | non              |
| Nitrendipine   | > 90 %     | 10 - 30 %        | > 90 %             | 1,5 h              | 8 h      | non              |
| Isradipine     | > 90 %     | 10 - 30 %        | > 90 %             | 6 h                | 8 h      | non              |
| Nimodipine **  | > 90 %     | 10 - 30 %        | > 90 %             | 0,5 h              | 2 h      | non              |
| Félodipine     | > 90 %     | 10 - 30 %        | > 90 %             | 4 h                | 25 h     | non              |
| Lacidipine *** | > 90 %     | 5 - 10 %         | > 90 %             | 1 h                | 2 h      | non              |
| Amlodipine *   | > 90 %     | 60 - 80 %        | > 90 %             | 9 h                | 45 h     | non              |

Tableau 9 : Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques (10)

#### d) Effets indésirables

- Effets vasculaires : ils sont tous liés à l'effet vasodilatateur. On retrouve :
  - o Hypotension
  - o Céphalées, bouffées de chaleur, rougeur de la face
  - o Très gênant et très fréquent avec Vérapamil : des œdèmes de la face et/ou des membres inférieurs (par vasodilatation et non par rétention hydro-sodée, donc insensibles aux diurétiques). C'est pour cela que chez les personnes âgées, qui ont en général déjà des problèmes de retour veineux, on évite le Vérapamil.
  
- Effets cardiaques :
  - o Vérapamil et Diltiazem :
    - bradycardie sinusale
    - trouble de la conduction : bloc auriculo-ventriculaire
  - o DHP non LP à libération courte : en particulier la Nifédipine :
    - Tachycardie réflexe, car il va y avoir une forte dilatation donc une diminution des résistances périphériques. Face à une diminution brutale de pression artérielle, le système cardio-vasculaire va essayer de compenser en activant le système nerveux sympathique.

- Effets digestifs :
  - Gonflement gingival (pas forcément relié au mécanisme d'action)
  - Constipation (effet indésirable gênant du Vérapamil, ça peut s'expliquer par un blocage de l'influx calcique des cellules musculaires lisses du tube digestif et la diminution de la motilité intestinale), nausées, gastralgies, diarrhées

De toutes les molécules, celle qui a le plus d'effets indésirables est le Vérapamil avec des œdèmes marqués, et de la constipation qui sont des effets indésirables gênants.

***e) Précautions d'emploi et contre indication***

- Contre-indications :
  - Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degrés
  - Insuffisance cardiaque non contrôlée
  - Hypotension artérielle (systolique < 90 mmHg) ou bradycardie sévère (< 40 battements par minute)
  - Pathologie veineuse des membres inférieurs pour les DHP
  
- Précautions d'emploi :
  - BAV de 1<sup>er</sup> degré
  - Dysfonction sinusale pour les inhibiteurs calciques induisant une bradycardie

## C. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

### a) Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont apparus aux alentours de 1980, c'est une classe essentielle dans l'arsenal thérapeutique des maladies cardiovasculaires.

Il existe actuellement treize molécules sur le marché.

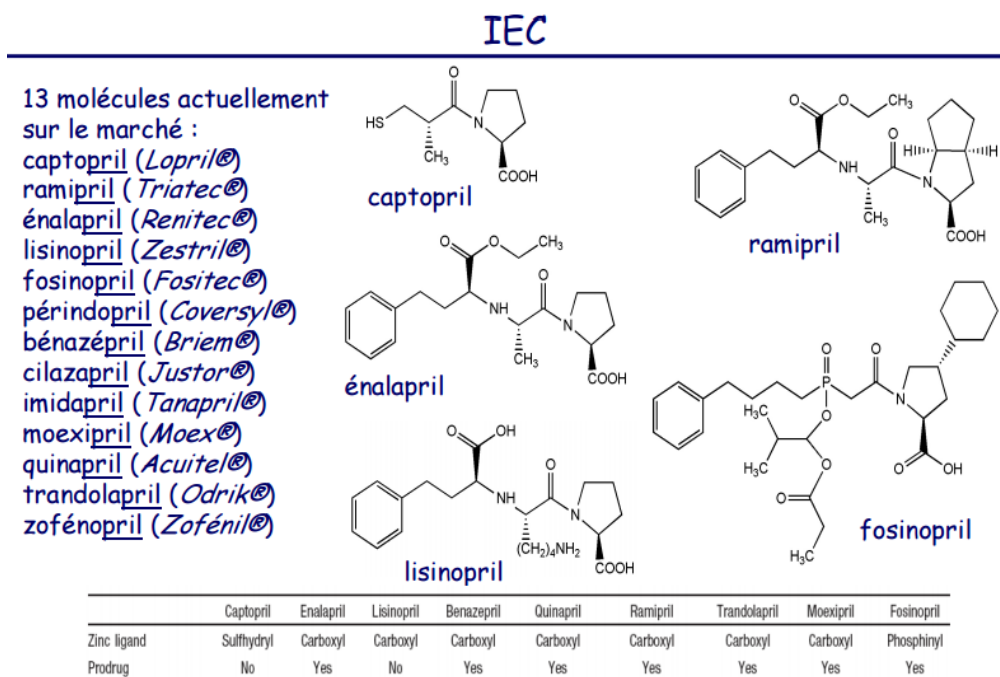


Figure 2 : Structure des IEC (10)

Ils inhibent la conversion de l'angiotensine I (AT) en angiotensine II en bloquant le site catalytique de l'enzyme de conversion.

L'angiotensine II stimule deux types de récepteur (schéma 3)

- les AT<sub>1</sub> (forte affinité)
- les AT<sub>2</sub> (faible affinité).

La plupart des effets délétères de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs AT<sub>1</sub>. En effet, les récepteurs AT<sub>2</sub> sont nettement moins exprimés chez l'adulte dans les conditions physiologiques.

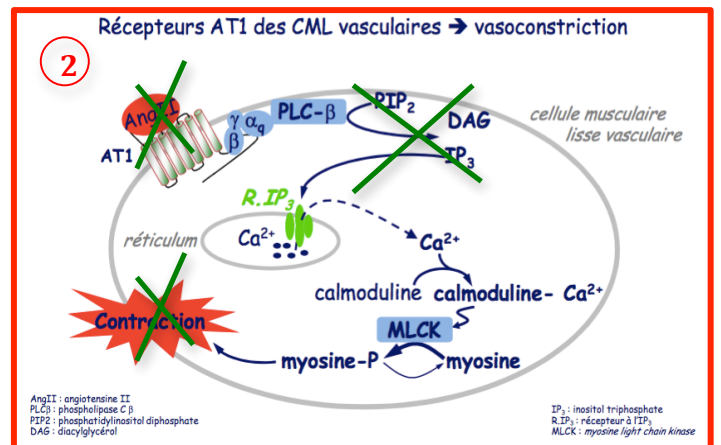
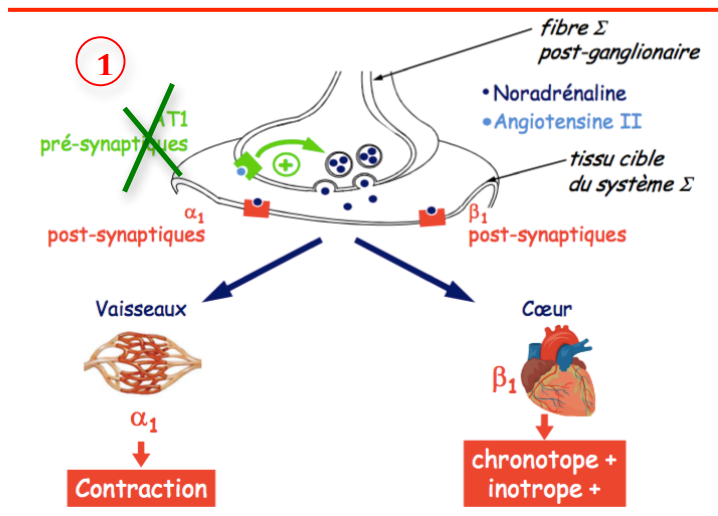
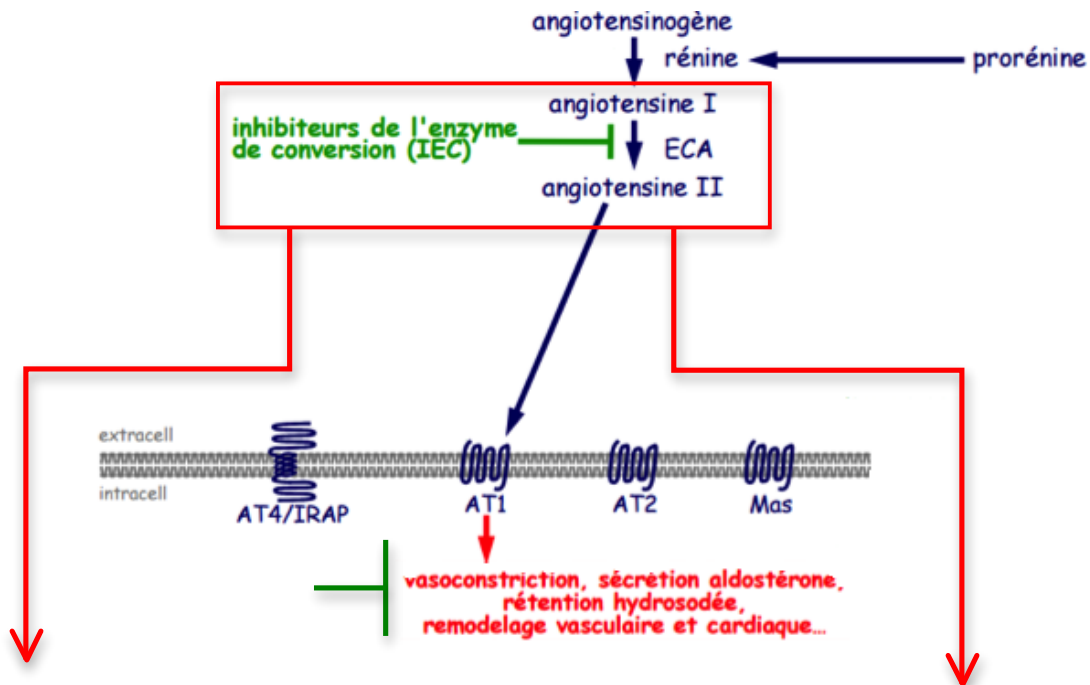


Schéma 3 : Mécanisme d'action des IEC (10)

Les récepteurs AT1 sont exprimés dans de nombreux types cellulaires donc on va avoir plusieurs effets :

- ① Les IEC inhibent la synthèse de l'angiotensine II : Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui au niveau pré-synaptique exerce un rétrocontrôle positif sur la libération de noradrénaline. En inhibant la libération de noradrénaline cela va induire l'inhibition de la vasoconstriction et une diminution du débit cardiaque en agissant sur les cellules  $\beta$  1 situées au niveau du cœur.II,
- ② Les IEC induisent aussi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques (effet sur les cellules musculaires lisses)

On a également des récepteurs AT1 au niveau des surrénales en particulier au niveau des corticosurrénales qui vont sécréter de l'aldostérone qui favorise la rétention hydrosodée et don l'augmentation de la pression artérielle. La non activation des AT1 va diminuer la sécrétion d'aldostérone.

En résumé, Les IEC inhibent la synthèse de l'angiotensine II : Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydro-sodée) par la cortico-surrénale. Ils inhibent également la dégradation de la bradykinine qui a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de d'oxide nitrique (NO) et de prostaglandines vasodilatatrices.

### ***b) Propriétés pharmacocinétiques***

D'une manière générale, les IEC sont bien résorbés par voie orale. Ils sont soit actifs directement (captopril), soit transformés en métabolites actifs par désestérification (enalapril transformé en enalaprilate actif). La plupart des IEC sont des prodrogues.

Leur résorption digestive est de l'ordre de 60 à 70% : elle est modifiée par les aliments sauf pour le captopril, l'imidapril et le périndopril.

Le captopril qui est actif directement agit rapidement : environ 1h. En revanche, les

autres IEC n'agissent qu'après libération de la forme active, ce qui induit un délai d'action supérieur (1 à 4h).

Tous les IEC sont éliminés essentiellement par le rein. Les posologies doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale. Leur demi-vie d'élimination et parallèlement leur durée d'action est variable d'un composé à l'autre, allant de moins de 3 heures pour le captopril à plus de 24 heures pour le lisinopril. Ils sont ainsi administrés en une prise par jour sauf pour le captopril dont la prise est biquotidienne.

| DCI   | captopril   | lisinopril                 | énalapril   | quinapril   | périndopril               | ramipril    | fosinopril                          |
|---|---|----------------------------|---|-------------|---------------------------|-------------|-------------------------------------|
| Durée d'action thérapeutique (heures)                 | 8-12  | 24                         | 12-24   | 24          | 24                        | 24          | 24                                  |
| Biodisponibilité %<br>Effets de l'alimentation sur BD | 65-75<br>Réduction                                | 30<br>néant                | 60-70<br>néant                                    | 60<br>néant | 65-70<br>Légère réduction | 60<br>néant | 30<br>néant                         |
| Métabolisme hépatique                                 | Oui   | non                        | oui   | oui         | oui                       | oui         | Oui<br>(intestinal et hépatique)    |
| Demi-vie plasmatique effective (heures)               | 2   | 12.6                       | 11  | 3           | 9                         | 10.8        | 12                                  |
| Voie et mode d'élimination                            | Rein filtration globulaire et sécrétion tubulaire | Rein Filtration globulaire | Rein filtration globulaire et sécrétion tubulaire | rein        | rein                      | rein        | <b>Rein 44 %<br/>Hépatique 46 %</b> |

Tableau 10 : propriété pharmacocinétiques des IEC (10)

**c) Effets indésirables**

- Insuffisance rénale aigue fonctionnelle en début de traitement : il est conseillé d'augmenter progressivement les doses.
- Hypotension artérielle : expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé.
- Toux : elle est favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Sa fréquence est cependant très variable d'une population de patients à l'autre. Elle oscille entre quelques % à 20 %. Elle impose souvent l'arrêt du traitement. Elle

est croisée avec les différents IEC.

- Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).
- Neutropénie d'origine allergique (surtout si insuffisance rénale) : il est conseillé de réaliser une NFS les deux premiers mois de traitement.

**d) Précautions d'emploi et contre-indications**

- CI absolues :
  - o Allergies,
  - o oedèmes de Quinck
- Contre indications relatives :
  - o Hyperkaliémie
  - o Sténose bilatérale rénale car risque d'insuffisance rénale sévère

**D. Les antagonistes des récepteurs de l'AT II (ARA II) : les**

**Sartans**

**a) Mécanisme d'action**

Les sartans sont des antagonistes soit compétitifs soit non compétitifs des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II.

Le blocage des récepteurs AT<sub>1</sub> entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par un mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va surstimuler les récepteurs AT<sub>2</sub>, vasodilatateurs dans les conditions physiologiques et protecteurs

notamment au niveau cérébrovasculaire.

Les effets pharmacologiques des sartans sont donc similaires à ceux des IEC, à l'exception des effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème.

### ***b) Propriétés pharmacocinétiques***

La biodisponibilité des sartans est souvent moyenne (33 %) et leur demi-vie est courte, environ 2 heures, mais ils subissent une transformation hépatique (15 %) en un métabolite à demi-vie plus longue (6 à 9 heures) qui s'avère dix à quarante fois plus puissant. L'élimination est mixte : biliaire et rénale.

### ***c) Effets indésirables***

Globalement les effets indésirables des sartans sont les mêmes que ceux des IEC, c'est à dire :

- Insuffisance rénale aigue fonctionnelle en début de traitement : il est conseillé d'augmenter progressivement les doses.
- Hypotension artérielle : expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé.
- Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).

D'une manière générale, les sartans peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients intolérants (qui présentent une toux sous IEC) ou allergiques aux IEC.



## **E. Les diurétiques**

Les diurétiques sont des médicaments relativement anciens et remontent aux années 1950 mais ils sont encore très utilisés aujourd'hui dans les pathologies cardiovasculaires. Il existe plusieurs classes de diurétiques présentant des propriétés différentes et indiqués plus spécifiquement dans certaines pathologies, mais ils ont tous en commun de bloquer des transporteurs rénaux impliqués dans la réabsorption du sodium.

La classification des diurétiques repose sur différents principes : soit le mode, soit le site d'action du médicament. Elle permet ainsi d'établir 3 familles.

- Famille des Diurétiques de l'anse : Hypokaliémiants
- Famille des Thiazidiques : Hypokaliémiants
- Famille des diurétiques distaux (les antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du TCD : Hyperkaliémiants.

| <b>Diurétiques</b>                | <b>DCI</b>  | <b>Site d'action</b>                             | <b>Mécanisme</b>   | <b>Durée d'action</b>                 |
|-----------------------------------|---|--|--|---------------------------------------|
| <b>De l'anse</b>                  | Furosémide (Lasilix®)<br>Bumétanide (Burinex®)<br>Pirétanide (Eurelix®)           | Branche ascendante de l'anse de Henlé            | Inhibition du cotransporteur Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> | Courte (quelques heures)              |
| <b>Thiazidiques et apparentés</b> | Hydrochlorotiazide (Esidrex®)<br>Indapamide (Fludex®)<br>Ciclétanine (Tenstaten®) | Tube contourné distal                            | Inhibition du cotransporteur Na <sup>+</sup> /cl <sup>-</sup>                  | Modérée à longue (de 6 à plus de 70h) |
| <b>Distaux</b>                    | Spironolactone (Aldactone®)<br>Eplénérone (Inspra®)                               | Tube contourné distal et surtout tube collecteur | Antagonistes compétitifs de l'aldostérone ou apparentés                        | Longue (24 à 48h)                     |

Tableau 11 : Classification des diurétiques (17)

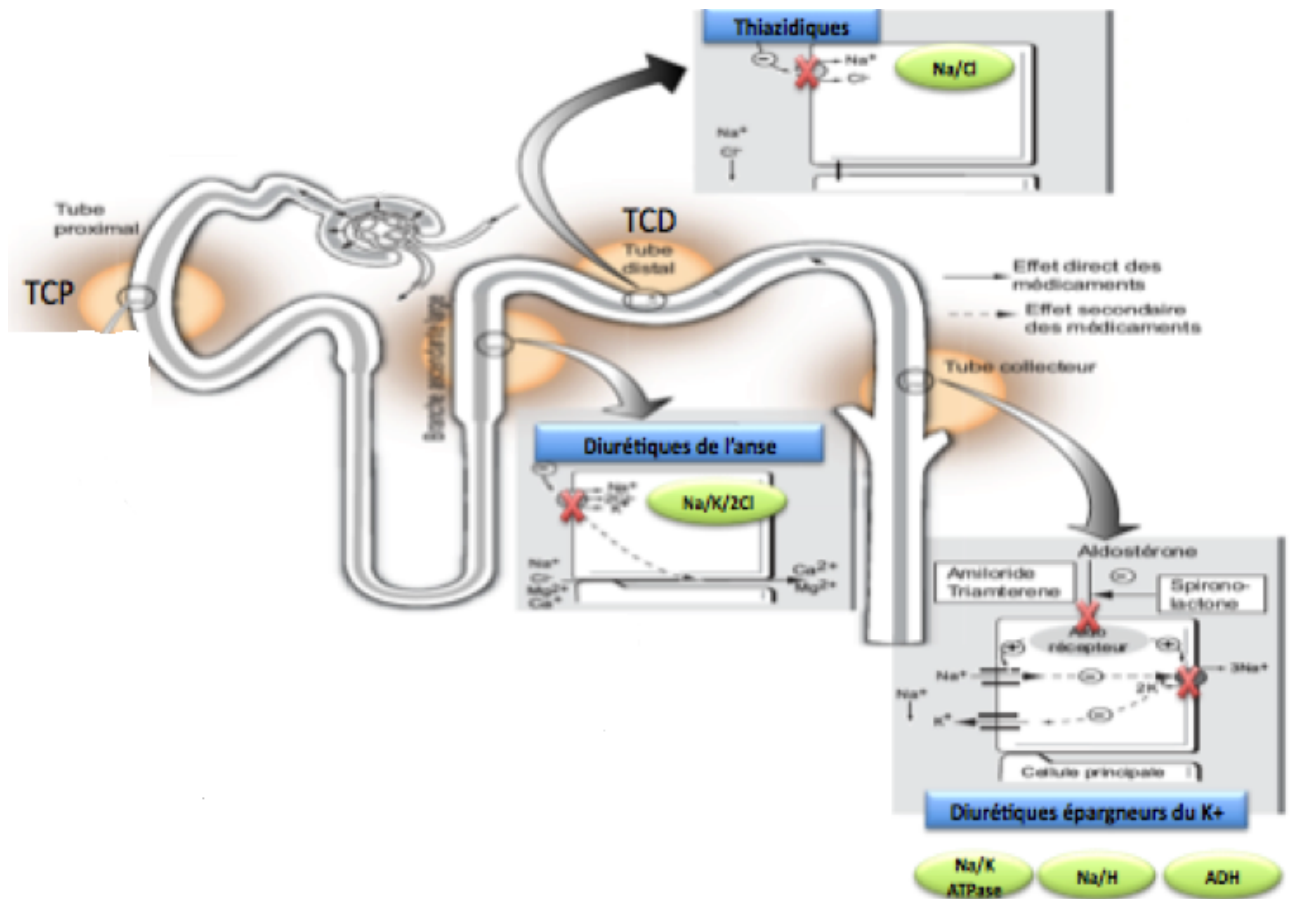


Schéma 4 : Classification et mécanisme d'action des diurétiques (10)

## 1) Les diurétiques de l'anse

### a) Mécanisme d'action

L'action diurétique s'effectue au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé après avoir été sécrété au niveau du tube proximal.

Ils augmentent l'excretion urinaire de l'eau, du sodium et du potassium par inhibition du cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  ce qui a pour conséquence un effet salidiurétique puissant.

### **b) Propriétés pharmacocinétiques**

Leur action est rapide (<5 min par voie IV; 30 à 60 minutes *per os*), mais de durée brève (2 à 3 heures par voie IV ; 6 à 8 heures *per os*). Ils se lient fortement aux protéines plasmatiques. Non métabolisés par le foie, les diurétiques de l'anse sont rapidement éliminés sous forme active dans les urines atteignant leur lieu d'action sur le versant luminal du tubule. Ainsi l'importance de la natriurèse est plus étroitement corrélée à l'excrétion urinaire du diurétique qu'à sa concentration plasmatique. L'excrétion urinaire est dépendante du pH urinaire, ce qui peut expliquer les différences de durée d'action.

- Le furosémide : il exerce un effet puissant, rapide mais de courte durée.
  - o Concentration plasmatique maximale : 60 min
  - o Biodisponibilité *per os* : 50-65%
  - o Élimination : Essentiellement biliaire
- Bumétanide :
  - o Concentration plasmatique maximale : 30 min
  - o Biodisponibilité *per os* : 95%
  - o Élimination : essentiellement rénale

### **c) Effets indésirables**

Par un mécanisme direct, par blocage du symport :

- Hyponatrémie +++
- Hypocalcémie
- Hypomagnésie

Par un mécanisme indirect :

- Hypokaliémie (EI très important donc à surveiller)
- Alcalose métabolique
- Hypovolémie
- Hypotension orthostatique (moins important)

## **2) Les diurétiques thiazidiques**

### **a) Mécanisme d'action**

Ces molécules agissent au niveau du tube contourné distal, sur le co-transporteur Na/Cl. Les thiazidiques vont bloquer ce symport (co-transporteur). Ils augmentent l'excrétion urinaire de l'eau et du sodium.

Ils augmentent également la réabsorption urinaire du calcium ce qui a pour conséquence un effet hypocaciurique et hypercalcémiant.

#### **- Conséquences :**

- Urines enrichies en Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup>
- Augmentation de l'élimination du K<sup>+</sup>
- Augmentation des taux sanguins de Ca<sup>2+</sup>

L'effet est modéré et progressif.

### **b) Propriétés pharmacocinétiques**

Ce sont les caractéristiques pharmacocinétiques qui vont permettre de distinguer les diurétiques thiazidiques entre eux. La caractéristique commune des thiazidiques est d'avoir une durée d'action très supérieure à celle des diurétiques de l'anse. La résorption digestive est rapide et totale. La biodisponibilité varie selon la liposolubilité (60 à 80 % pour l'hydrochlorothiazide [HCTZ], 93 % pour l'indapamide). La liaison aux protéines plasmatiques varie de 40 à plus de 90 %, ceci pouvant avoir pour effet de prolonger la durée d'action. Le délai d'action est en moyenne supérieur à celui des diurétiques de l'anse (2 à 4 heures). Ils peuvent être métabolisés par voie hépatique et sont principalement éliminés par voie urinaire, en majeure partie sous forme inchangée.

**c) Effets indésirables**

- Effets directs :
  - Hyponatrémie : +
  - Hypercalcémie : +
  - Hypomagnésie : +
  
- Effets indirects :
  - Hypokaliémie
  - Alcalose métabolique (provient de l'acidification des urines)

**3) Les diurétiques distaux : antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone du tube contourné distal (TCD)**

**a) Mécanisme d'action**

Ce sont des antagonistes compétitifs de l'aldostérone au niveau du tube contourné distal qui inhibent la réabsorption du sodium et la sécrétion du potassium et des protons ce qui a pour conséquence un effet natriurétique et hyperkaliurétique.

Ces diurétiques ne sont efficaces qu'en présence d'aldostérone et l'importance de leur effet est fonction de la quantité d'aldostérone sécrétée.

**b) Propriétés pharmacocinétiques**

La forte liposolubilité des antialdostérones leur permet la diffusion intracellulaire nécessaire à leurs mécanismes d'action pharmacologiques (liaison sur un récepteur

nucléaire). Leur cinétique est longue (durée d'action = 2 à 3 jours). La résorption digestive est bonne. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques..

L'effet maximal du spironolactone est obtenu au bout de 24 heures. Il est rapidement métabolisé et éliminé par les voies urinaire et fécale.

### **c) Effets indésirables**

- Effets directs :
  - o Hyponatrémie (+)
  - o Hyperkaliémie (+)
  
- Effet indirect :
  - o Acidose métabolique : liée à la diminution de l'excrétion de protons
  
- Troubles hormonaux : gynécomastie, impuissance, troubles des règles (du au blocage des récepteurs androgènes).

## **F. Les statines : inhibiteurs de l'enzyme HMG-COA réductase**

Les statines actuellement commercialisées en France sont présentées dans ce tableau :

| <b>PRINCIPE ACTIF – DCI</b> | <b>PRINCEPS</b>   |
|-----------------------------|-------------------|
| <b>Simvastatine</b>         | Zocor®, Lodales®  |
| <b>Pravastatine</b>         | Vasten®, Elisor ® |
| <b>Fluvastatine</b>         | Lescol®, Fractal® |
| <b>Atorvastatine</b>        | Tahor®            |
| <b>Rosuvastatine</b>        | Crestor®          |

**a) Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase agissent par inhibition compétitive, au niveau hépatique, de l'enzyme responsable de la transformation de la HMG-CoA en mévalonate, précurseur du cholestérol

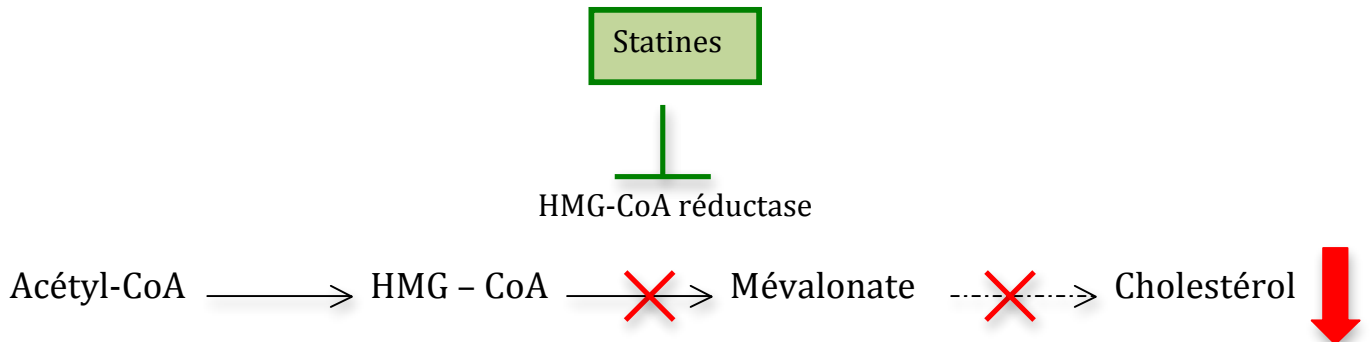


Schéma 4 : Mécanisme d'action des statines

Cette inhibition se traduit par une diminution des taux circulants de LDL, liée à une augmentation des récepteurs hépatiques du cholestérol-LDL, entraînant une potentialisation de son catabolisme. En effet, la diminution de la synthèse du cholestérol endogène implique une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol, ce qui va stimuler la synthèse des récepteurs à LDL. L'expression augmentée de récepteurs LDL augmente ainsi l'endocytose des LDL et diminue la quantité de LDL circulants. La majorité du cholestérol est transportée par les LDL, d'où l'utilité clinique d'augmenter son élimination. Cet effet s'accompagne d'une diminution modérée des triglycérides et d'une faible augmentation du HDL-cholestérol.

Les statines ont, par ailleurs, des activités pléiotropiques expliquant leur efficacité dans la réduction du risque secondaire d'accident coronarien. Cet effet, qui s'inscrit en dehors de tout contexte de réduction d'une hyperlipidémie, serait dû à une stabilisation de la plaque athéromateuse, un effet antiagrégant plaquettaire et une amélioration des fonctions endothéliales.

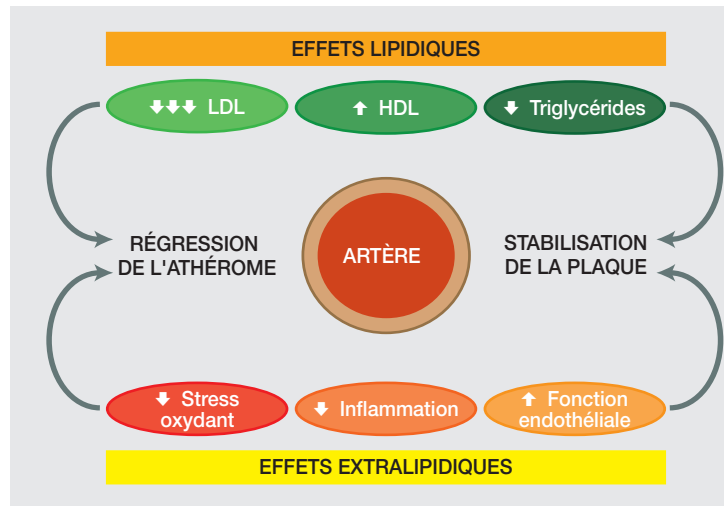


Schéma 5 : mécanismes d'action lipidiques et extra-lipidiques des statines (40)

Pour résumé, le principal effet des statines sur les paramètres lipidiques est une diminution du LDL-Cholestérol. Un doublement de la dose entraîne une diminution supplémentaire moyenne du LDL-cholestérol de 6 %, avec une réduction totale pouvant atteindre, voire excéder les 50 %. La réduction du LDL- cholestérol par les statines peut être potentialisée par l'ajout d'un inhibiteur spécifique de l'absorption intestinale comme l'ézétimibe (INEGY® = Atorvastatine + Ezetimibe). Les statines augmentent modestement (environ 5 %) les taux de HDL-cholestérol mais cet effet favorable peut être perdu à fortes doses ; et diminuent aussi modérément (10 à 15 %) les concentrations de triglycérides.



**b) Propriétés pharmacocinétiques**

Les principales propriétés pharmacocinétiques des statines sont regroupées dans le tableau suivant :

|   | <b>Simvastatine</b> | <b>Pravastatine</b> | <b>Fluvastatine</b> | <b>Atorvastatine</b> | <b>Rosuvastatine</b>              |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------------|
| <b>Prodrogue</b>                                      | Oui                 | Non                 | Non                 | Non                  | Non                               |
| <b>Liaison protéique (%)</b>                          | > 95%               | = 50%               | > 98%               | > 98%                | 90%                               |
| <b>Demi-vie (heures)</b>                              | 2                   | 1,8                 | 1                   | 14                   | 19                                |
| <b>Métabolisme</b>                                    | CYP3A4              | Moindre             | CYP2C9              | CYP3A4               | Moindre                           |
| <b>Élimination rénale (%)</b>                         | 80 %                | 70%                 | 95%                 | 2%                   | 5%                                |
| <b>Lipophilie / hydrophilie</b>                       | Lipophile           | Hydrophile          | Lipophile           | Lipophile            | Hydrophile                        |
| <b>Effet de la nourriture sur la biodisponibilité</b> | Non                 | Oui (↓ 30%)         | Oui (↓ 15-25%)      | Oui (↓13%)           | Matin : oui (↓ 23%)<br>Soir : Non |

Tableau 12 : Propriétés pharmacocinétiques des statines (17)

D'une manière générale, les statines présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques. Elles sont métabolisées par les cytochromes, sauf la pravastatine et la rosuvastatine. En effet, les substances lipophiles sont plus susceptibles d'être métabolisées par les cytochromes, et ces deux statines sont hydrophiles. La rosuvastatine est excrétée en majeure partie (80 % environ) dans les selles sous forme inchangée.

**c) Différences entre les statines**

Toutes les statines partagent le même mécanisme d'action, mais cette classe est hétérogène en termes d'entités chimiques et de certaines caractéristiques pharmacologiques (tableau 5)

Sur le plan pharmacodynamique, toutes les statines ne sont pas équipotentes, mg par mg, vis-à-vis de la diminution des valeurs du cholestérol total et du LDL-cholestérol. Des études de comparaison directes et indirectes, avec les dosages habituellement prescrits en clinique, aboutissent à la séquence suivante par ordre d'efficacité décroissante :

Rosuvastatine > Atorvastatine > Simvastatine > Pravastatine > Fluvastatine

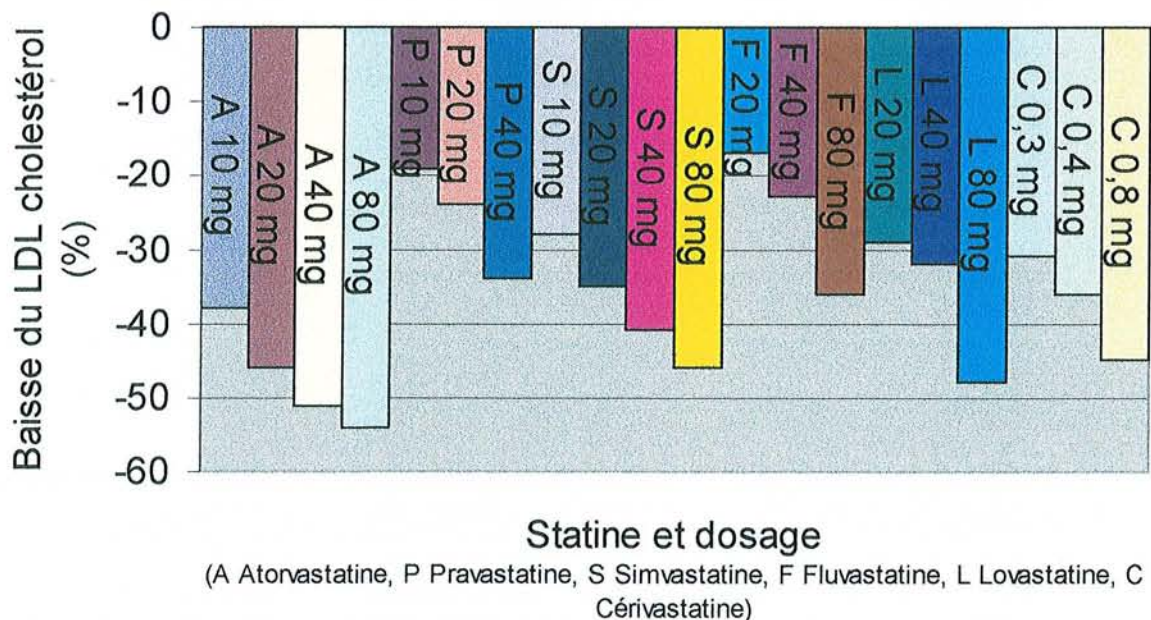


Figure 5 : Baisse du LDL cholestérol (en %) suivant la statine utilisée et son dosage (51)

Sur le plan pharmacocinétique, toutes les statines ont une durée d'action suffisamment longue pour être administrée une fois par jour. La principale distinction susceptible d'avoir des implications cliniques concerne le métabolisme via les isoformes du cytochrome P450 et le risque d'interactions médicamenteuses qui en résulte (tableau 4). Ce risque est le plus important avec la simvastatine et l'atorvastatine, toutes deux métabolisées via le cytochrome 3A4.

#### ***d) Posologie et mode d'administration***

Les statines se prennent tous les jours à la même heure, le plus communément le soir, e, une seule prise unique. Il est classiquement rapporté qu'une prise le soir favorise l'efficacité des statines en augmentant le blocage de la fabrication nocturne du cholestérol.

Cependant, d'après les propriétés pharmacocinétique de l'atorvastatine et de la rosuvastatine leur durée d'action est longue, on peut donc en déduire que la prise le soir ne présente pas un réel intérêt.

De plus, seules les monographies de la simvastatine, de l'INEGY® et du PRAVADUAL® précisent qu'une prise le soir est indiquée.

#### ***e) Effets indésirables***

Globalement, les statines sont bien tolérées. Les effets indésirables les plus fréquents sont mineurs :

- Digestifs : constipation, flatulence, douleurs abdominales, nausées, diarrhées.
- Hypersensibilité

Cependant, les manifestations indésirables le plus fréquemment rapportées sont les altérations des tests hépatiques et les plaintes musculaires. Elles sont dépendantes de la

dose administrée et peuvent être favorisées par des interactions médicamenteuses, des prédispositions génétiques et/ou des maladies associées. L'augmentation des transaminases hépatiques est rare (< 5 %). Il est cependant recommandé de ne pas initier une thérapie par statine ou d'interrompre un traitement en cours en cas d'augmentation nette des transaminases (> 3 fois la limite supérieure). Les plaintes musculaires sont, sans doute, plus fréquentes (7 à 25 %) et comprennent myalgies, myopathies avec augmentation des enzymes musculaires : si le taux de créatine phosphokinase (CPK) est plus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu.

#### ***f) Contre indications***

Les contre-indications absolues communes à toutes les statines sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'un des constituant
- Atteinte hépatique
- Myopathie
- Insuffisance rénale sévère
- Grossesse et allaitement

#### ***g) Interactions médicamenteuses***

Les interactions médicamenteuses des statines exposent à deux types de risque :

- Une augmentation du risque hémorragique en cas d'association aux anti coagulants oraux par déplacement de la liaison des anticoagulants aux protéines plasmatiques. On recommandera une surveillance accrue de l'INR avec une adaptation posologique si nécessaire.

- Une augmentation du risque de rhabdomyolyse :
  - o L'association aux fibrates et à l'acide nicotinique est déconseillée en raison de la majoration du risque de survenue d'une rhabdomyolyse. En cas de dyslipidémie sévère, ces associations sont possibles mais nécessitent un suivi biologique strict (CPK).
  - o L'association des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (hormis la pravastatine, non métabolisée, la fluvastatine et la rosuvastatine, peu métabolisées par le CYP 450 3A4) à des inhibiteurs du CYP 450 (cimétidine, oméprazole, ciclosporine, diltiazem, itraconazole, ritonavir, jus de pamplemousse) devra être surveillée : l'augmentation des concentrations plasmatiques peut en effet potentialiser le risque de rhabdomyolyse.

Parfois les statines peuvent être associées à l'ezetimibe pour réduire une hypercholestérolémie en cas d'efficacité insuffisante de la statine seule malgré une bonne observance et un régime alimentaire bien suivi.

## **G. Les antiagrégants plaquettaires**

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation de l'agrégation des plaquettaire. Ils sont utilisés dans la prévention secondaire des complications thromboemboliques artérielles.

Le mode d'action des antiagrégants plaquettaires est complexe et fait intervenir différents mécanismes comme le résume le schéma 6.

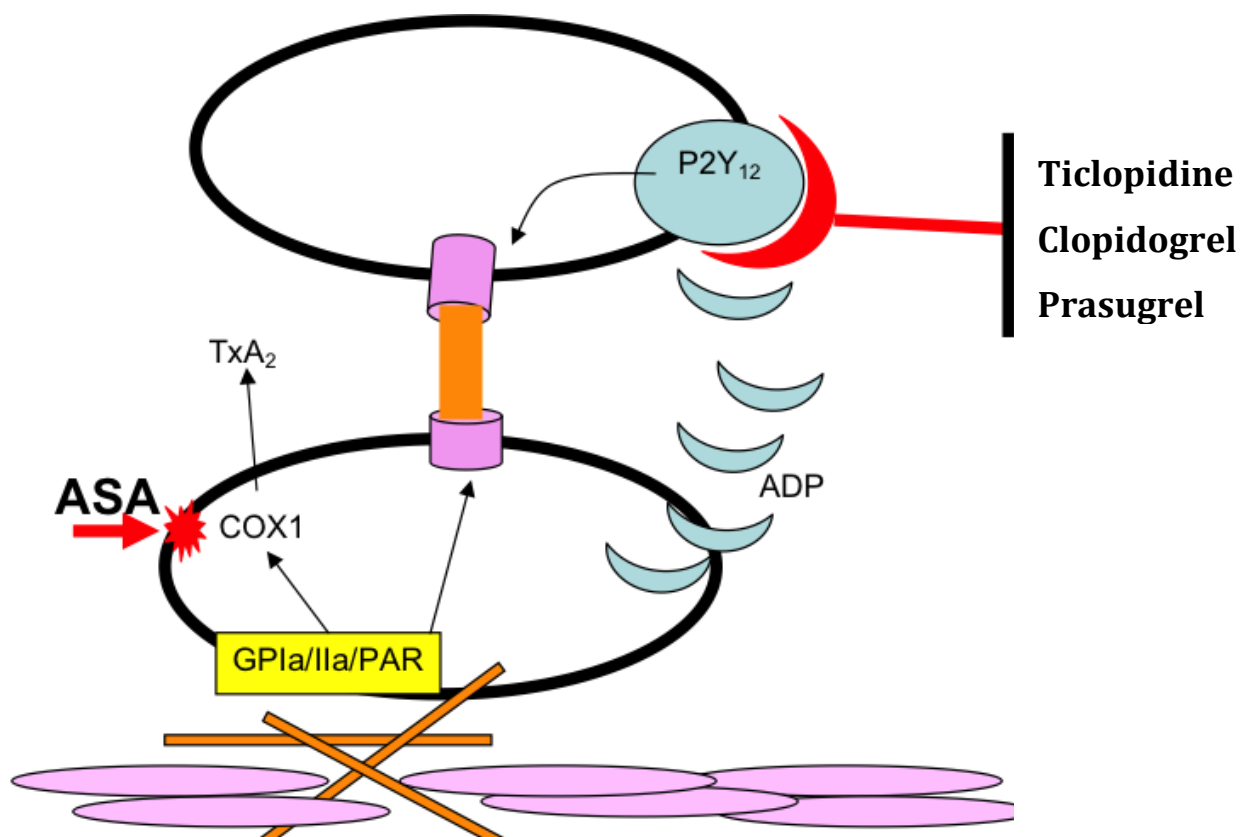


Schéma 6 : mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires (8)

Lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire, les fibres de collagènes attirent les plaquettes entre elles. Les plaquettes activées libèrent alors de l'ADP qui va activer les récepteurs plaquettaires de types P2Y<sub>1</sub> et P2Y<sub>12</sub> qui vont à leur tour activer les récepteurs de type GPIIb/IIIa ainsi que la cyclo-oxygénase COX1. Tout cela aboutit à une agrégation plaquettaire accrue et à une libération de facteurs d'activation encore plus importants.

Il existe différentes classes qui possèdent chacune un mécanisme d'action particulier :

- Inhibition de la COX1 : L'aspirine (ASA)
- Blocage des récepteurs à l'ADP : les thiéno-pyridines

## **1) Inhibiteurs de la COX 1 : L'Aspirine**

Le principe actif est l'acetylsalicylate de DL-Lysine, il s'agit de l'aspirine sous sa forme soluble.

Il se présente sous forme de sachets (Kardegic®75, 160 et 300 mg) et sous forme de comprimés (Aspirine Protect® 100 et 300mg) depuis avril 2013.

Il existe également en France des formes combinées :

- **DuoPlavin®** : Il s'agit d'une association de 75 mg d'Acide acetylsalicylique (ASA) et de 75 mg de Clopidogrel commercialisé depuis le 15 mars 2010.

### **a) Mécanisme d'action**

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1) : il faut attendre 8 à 10 jours, ce qui est la durée de vie normale des plaquettes, pour que l'effet antiagrégant de l'aspirine ne soit plus détectable. En pratique cependant, le patient récupère une compétence hémostatique 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

La Cox1 est responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2 qui est un puissant agent vasoconstricteur et agrégant.

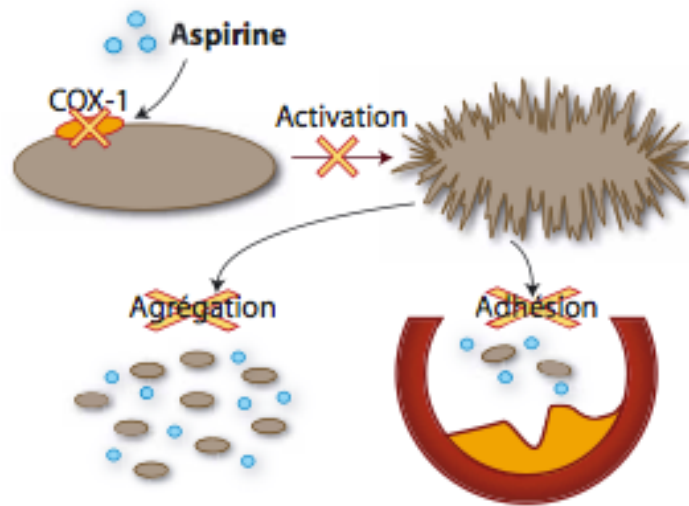


Schéma 7 : mécanisme d'action de l'acide acetylsalicylique (35)

L'aspirine fluidifie le sang et allonge le temps de saignement, elle joue ainsi un rôle protecteur dans les maladies à thrombose comme l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

### ***b) Propriétés pharmacocinétiques***

Après avoir été ingérée, l'aspirine est absorbée par le tube digestif. Cette absorption se fait en 30 à 60 minutes. En effet, l'acide acetylsalicylique est hydrolysé dans le plasma en acide salicylique. L'acide salicylique est en grande partie liés aux protéines plasmatiques (90%) et sont transformés au niveau hépatique en métabolites inactifs. Ces métabolites sont éliminés par voie rénale.

### ***c) Indications***

L'acide acetylsalicylique est prescrit dans différentes indications :

- Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose
- Réduction de la mortalité de causes cardiovasculaires



Des études à grande échelle ont démontré que la prise d'aspirine à faible dose améliorerait nettement les chances de survie après un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral. Administrée immédiatement après un infarctus du myocarde, l'aspirine prévient en effet, au cours du premier mois de traitement, 38 accidents vasculaires et 23 décès résultant de complications en rapport avec les vaisseaux sanguins pour 1000 patients traités. Pour ce qui est des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'aspirine administrée immédiatement après l'accident prévient 9 accidents vasculaires graves pour 1000 patients traités. Sur la base de ces observations, l'aspirine est administrée à tous les patients présentant un infarctus du myocarde ou un AVC.

L'aspirine est indiquée non seulement pour le traitement mais aussi pour la prévention de nouveaux caillots sanguins. Administrée à 1000 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC, l'aspirine prévient en moyenne 15 à 18 nouveaux cas de thrombose par an. Chez les patients à risque élevé de présenter une thrombose (angine de poitrine au repos ou à l'effort, patients chez lesquels on a réouvert une artère du cœur avec un ballonnet, pontage artériel, dialyse rénale, diabète, rétrécissement des artères carotidiennes), l'utilisation de l'aspirine est associée à des bénéfices semblables, c'est-à-dire la prévention de plus de 10 accidents pour 1000 patients traités pendant 1 an.

#### ***d) Posologie et mode d'administration***

Pour le Kardegic®, la posologie recommandée est de 1 sachet par jour.

Pour l'Aspirine Protect®, la posologie recommandée est de 1 comprimé par jour.

Il est important de préciser que dans la monographie (RCP) et e Vidal, aucune notion n'est précisée concernant l'heure ou le moment de la prise de ces médicaments.

### **e) Effets indésirables**

Les effets indésirables sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines. Les plus fréquents sont :

- Troubles digestifs dus à la diminution de la Prostaglandine PGE1 cytoprotectrice.
- Troubles rénaux : Insuffisance rénale aigue fonctionnelle par diminution des prostaglandines vasodilatatrices rénales.
- Asthme, bronchospasme
- Risques allergiques avec troubles cutanés et hémorragiques
- Risque hémorragique du à l'atteinte de l'hémostase I : épistaxis, gingivorragie...
- Néphrotoxicité en cas de surdosage ou d'utilisation chronique

## **2) Les thiénoxyridines**

Devant les effets indésirables et les limites des antiagrégants plaquettaires de nouvelles pistes pharmacologiques ont été explorées. C'est ainsi qu'à vu le jour une nouvelle classe d'antiagrégants plaquettaires inhibiteurs irréversibles de l'ADP, messenger impliqué dans l'activation plaquettaire : Les thiénoxyridines.

Cette classe pharmaceutique compte quatre molécules :

- Ticlopidine (Ticlid®) : le chef de file. En raison de sa toxicité il est beaucoup moins utilisé.
- Clopidogrel (Plavix®) : le plus utilisé en thérapeutique en France
- Prasugrel (Efient®)
- Ticagrelor (Brilique®)

### **a) Mécanisme d'action**

Les thiénoxyridines sont des antagonistes spécifiques et irréversibles des récepteurs ADP plaquettaires transmembranaires P2Y12 qui signalisent l'amplification de

l'agrégation et de la sécrétion plaquettaire. L'inhibition des récepteurs P2Y12 par ces médicaments exerce donc un effet antiagrégant plaquettaire définitif pour les plaquettes concernées.

Le récepteur P2Y12 est couplé négativement à l'adenylyl-cyclase (AC) par l'intermédiaire d'une protéine Gi. La stimulation de ce récepteur par l'ADP inhibe la formation d'AMP cyclique (AMPc) par cette enzyme, ce qui va alors empêcher l'expression du complexe GpIIb/IIIa à la membrane des plaquettes. Cela a pour conséquence l'amplification du processus agrégatoire, la stabilisation irréversible des agrégats et la stimulation de l'excrétion du contenu des granules.

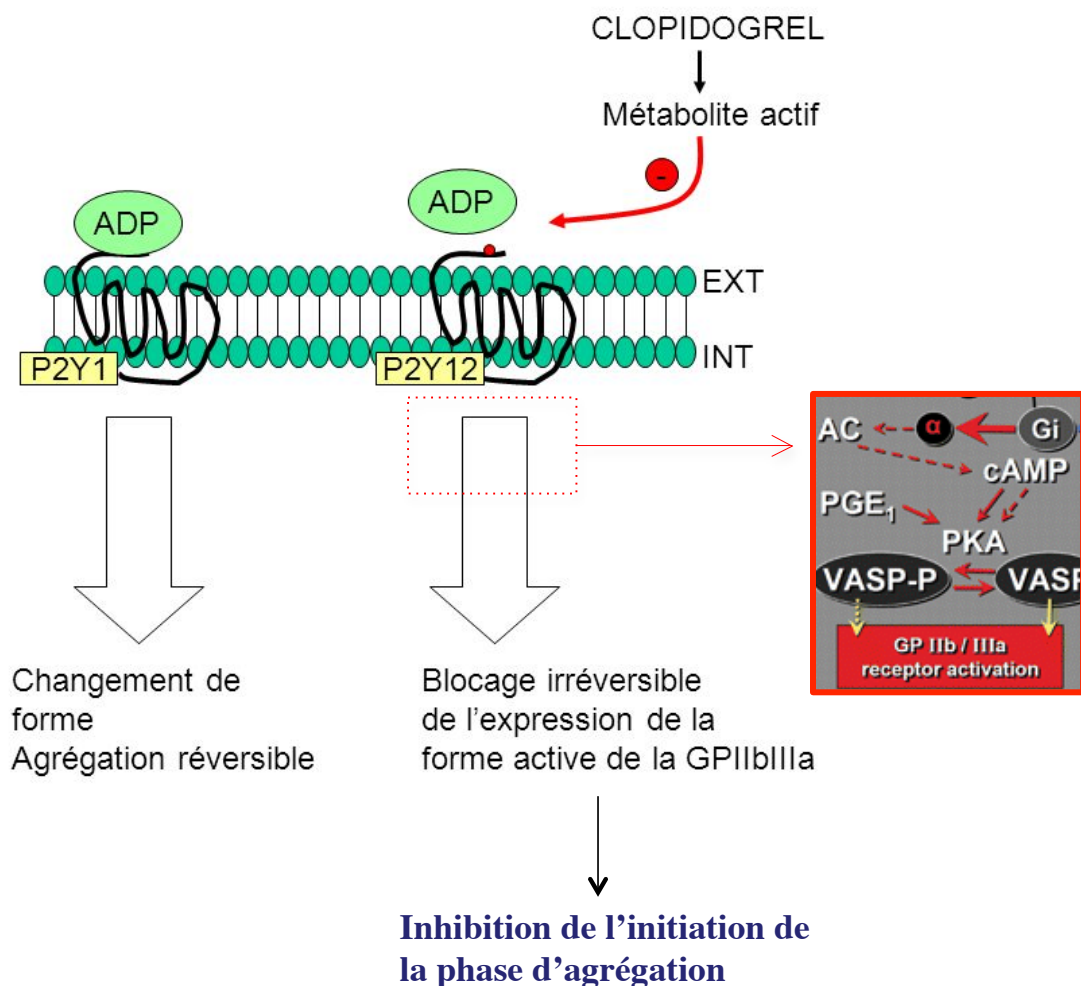


Schéma 8 : Mécanisme d'action des Thiénoxyridines (12)

En résumé, leur action est à l'origine d'une augmentation de la concentration intra plaquettaire en AMPc, inhibant ainsi l'activation plaquettaire : les amas plaquettaires deviennent réversibles, la libération des granules proagrégante est inhibée et le changement de conformation des récepteurs au fibrinogène est empêché, réduisant ainsi le risque de survenue d'épisodes thrombotiques artériels.

#### ***b) Propriétés pharmacocinétiques***

Les thiénoxyridines sont des prodrogues, l'effet de premier passage hépatique est indispensable à leur transformation en composé pharmacologiquement actif. Elles n'existent donc seulement sous forme per os.

L'absorption des thiénoxyridines est rapide après administration par voie orale. : entre 3 à minutes et 1 heure.

Le clopidogrel est métabolisé selon deux principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif et la deuxième par le biais des cytochrome P450.

Environ 50% du produit est excrété dans l'urine et environ 46% dans les selles. La demi vie d'élimination est d'environ 8h.

Le clopidogrel est plus puissant que la ticlopidine et avec un meilleur profil de tolérance (rares cas de leucopénie et thrombocytopenie)

Le prasugrel est hydrolysé dans l'intestin en thiolactone transformée en métabolite actif au niveau du foie principalement par le cytochrome CYP3A4 et le CYP2B6. Le prasugrel se lie à 98% à l'albumine. Il est majoritairement éliminé dans les urines (68%) et dans les selles (27%). La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures.

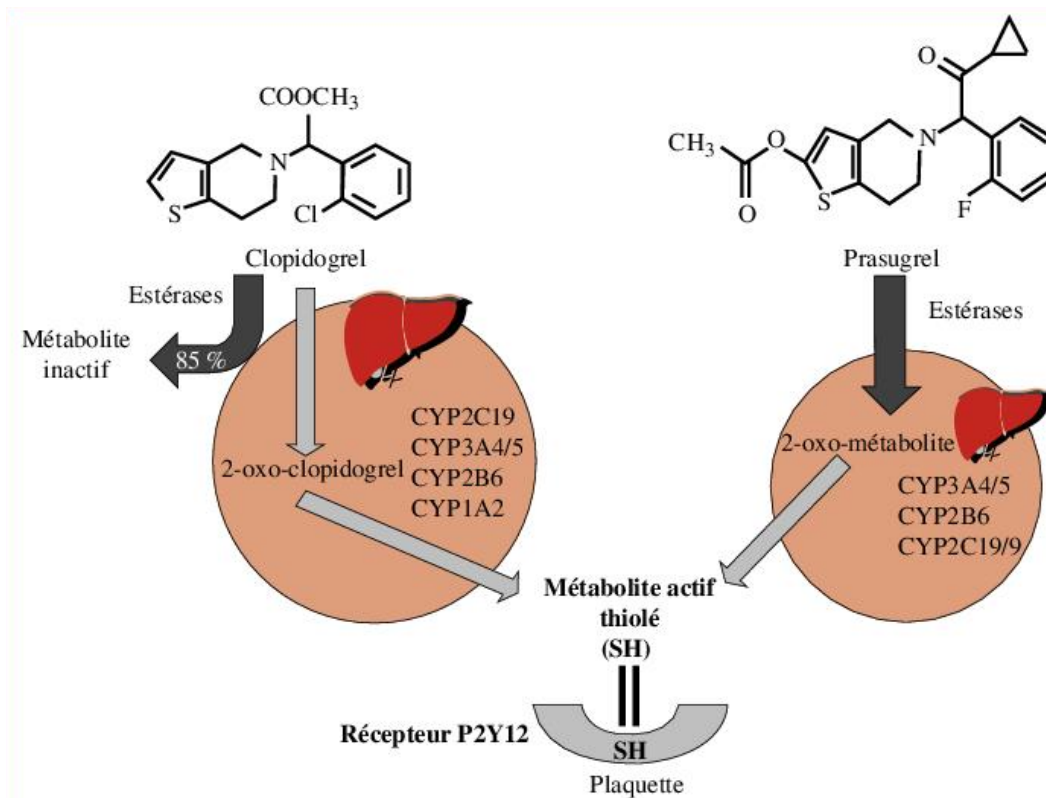


Schéma 9 : Métabolisation hépatique des Thiénopyridines (12)

Selon les différentes recommandations, l'alimentation et l'horaire de prise semblent n'avoir aucune influence sur la pharmacocinétique des thiénopyridines.

### c) Indications

L'indication principale des thiénopyridiques est la prévention secondaire des manifestations cliniques liées aux thromboses artérielles : Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Les autres indications sont :

- artériopathie oblitérante des membres inférieurs significative ou symptomatique. La posologie recommandée est de 75 mg/j ;

- après angioplastie coronaire avec implantation d'une endoprothèse en association à l'aspirine, dose de charge entre 300 et 600 mg, puis dose d'entretien de 75 mg/j pendant 1 à 12 mois en fonction des cas ;
- syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, en association à l'aspirine, dose de charge de 300 ou 600 mg, puis dose d'entretien de 75 mg/j pendant 12 mois ;
- en remplacement de l'aspirine : en cas d'allergie ou de mauvaise tolérance gastrique. La posologie est alors de 75 mg/j

#### ***d) Effets indésirables***

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Toxicité hématologique : Très rare avec le clopidogrel
  - o Neutropénie sévère voir agranulocytose
  - o Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) au cours du premier mois de traitement : il est recommandé de surveiller l'hémogramme 2 fois par mois pendant les 3 premiers mois. Il est beaucoup plus rare avec le Clopidogrel mais est d'apparition plus précoce (dans les 15 jours)
- Risque hémorragique : hématomes, épistaxis...
- Troubles digestifs : diarrhées, dyspepsie
- Allergies cutanées

## **H. Les anticoagulants oraux**

Il existe deux familles d'anticoagulants oraux :

- Les anti-vitamines K (AVK) : Previscan®, Coumadine®, Minisintrom®, Sintrom®
- Les anticoagulants oraux directs (AODs) : Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®

Ils agissent sur différents facteurs de la coagulation.

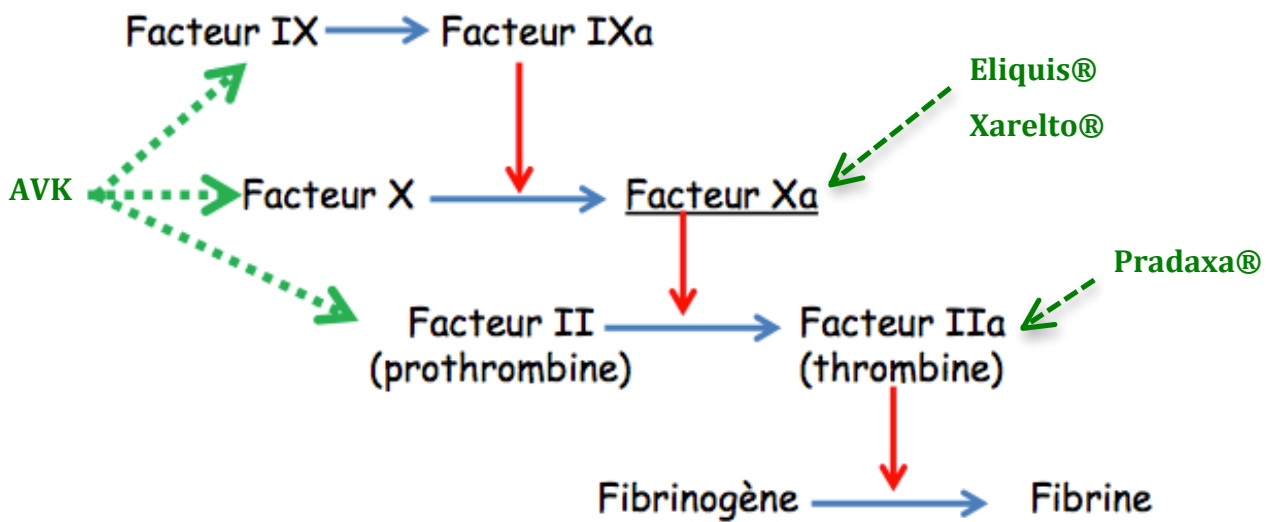


Schéma 10 : mécanisme d'action des AVK et ADOs

### 1) Les Antivitamines K (AVK)

Actuellement en France, il existe 3 molécules d'antivitamines K :

- La warfarine (Coumadine®) et le Fluindione (previscan®) qui sont des antivitamines K d'action lente
- L'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) qui sont des AVK d'action intermédiaire.

A l'heure actuelle on préfère les AVK d'action lente et durable pour un meilleur équilibre.

#### a) Mécanisme d'action

Les AVK inhibent la carboxylation hépatique des facteurs vitamine K dépendants soit les facteurs II, VII, IX et X mais également des protéines C et S.

En effet, la vitamine K intervient dans la synthèse, par le foie de 4 molécules de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X, et de 2 inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S.

La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase ; la gamma-carboxylation hépatique permet la fixation des facteurs sur les phospholipides des membranes cellulaires. Les AVK empêchent le mécanisme de réduction de la vitamine K (n'est pas active quand elle est oxydée), empêchant ainsi la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. 90% de la vitamine K absorbée circule liée à l'albumine, et donc inactive, cela explique l'action prolongée des AVK après arrêt du traitement.

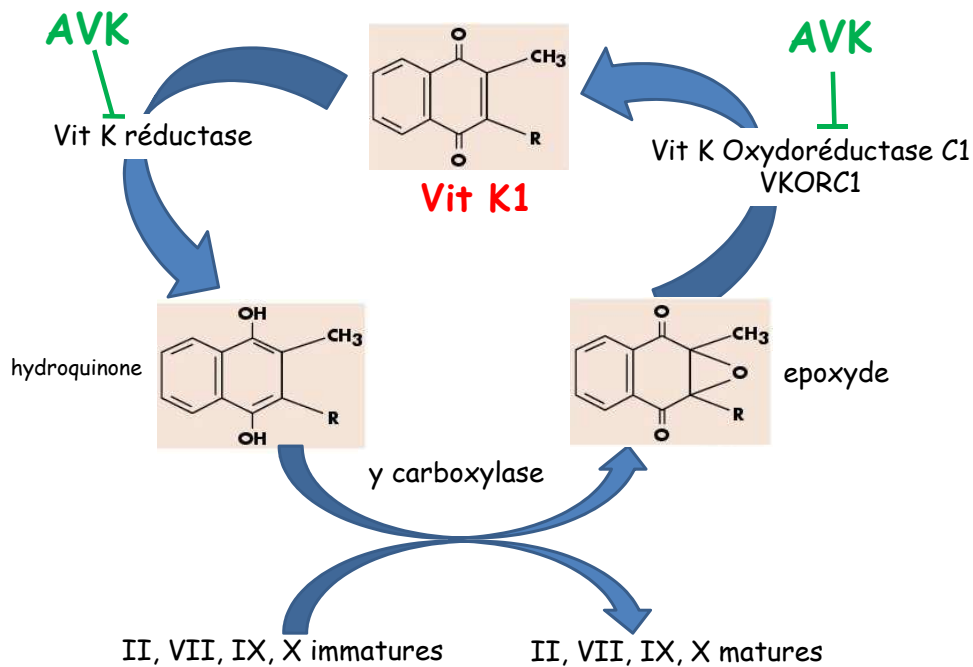


Schéma 11 : Mécanisme d'action des AVK (10)

Les AVK n'ont pas d'action sur les facteurs circulants déjà synthétisés qui persistent dans le plasma un temps variable en fonction de leur demi-vie (6 à 72 h). En conséquence, l'effet anticoagulant des AVK est retardé (délai minimum de 48 à 72 h) et persiste également 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement. Le plateau d'équilibre est observé après 5 demi-vies.



### **b) Propriétés pharmacocinétiques**

Les antivitamines K sont généralement bien résorbés par voie digestive permettant l'administration orale. La fixation aux protéines plasmatiques est importante (> 95 %) et l'élimination principalement hépatique, ces deux caractéristiques expliquant les nombreuses interactions médicamenteuses rencontrées avec ces médicaments.

La demi-vie d'élimination est variable : courte avec l'acenocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (35h) et la fluindione (30h).

| DCI                  | Nom commercial          | Liaison protéique | Demi-vie plasmatique | Durée d'action |
|----------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| <b>Fluindione</b>    | Previscan®              | 95%               | 30h                  | 48h            |
| <b>Warfarine</b>     | Coumadine®              | 97%               | 35h                  | 96-120h        |
| <b>Acénocoumarol</b> | Sintrom®, Mini-Sintrom® | 97%               | 8-10h                | 24h            |

Tableau 13 : Propriétés pharmacocinétiques des AVK (17)

### **c) Indications**

Les AVK sont indiqués dans différentes pathologies :

- 1) Les pathologies thrombo embolique veineuse : la phlébite ou thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire
- 2) Les pathologies cardiaques :
  - La fibrillation auriculaire (FA)
  - Infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque.
  - Patients porteurs de valves artificielles
  - Valvulopathies

**d) Adaptation posologique**

L'adaptation de la dose des antivitamines K se fait par la mesure d'un des temps de coagulation, le temps de Quick. Le résultat est normalisé en fonction des réactifs utilisés et exprimé en INR : International Normalized Ratio (INR).

$$\text{INR} = (\text{TQ malade} / \text{TQ témoin})^{\text{ISI}}$$

TQ : Temps de Quick

ISI : indice de Sensibilité International du réactif

En l'absence d'antivitamine K la valeur de l'INR est de 1. L'INR augmente avec la dose d'antivitamine K. Pour obtenir un niveau moyen d'anticoagulation (suffisant dans la plupart des cas), l'INR doit être compris entre 2 et 3. Dans certains cas, à haut risque thrombogène, l'INR sera maintenu entre 3 et 4.5. Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente avec l'INR. Au cours d'un traitement chronique, l'INR doit être déterminé à intervalles réguliers (tous les 15 jours ou tous les mois au minimum).

|  |  |
|--|--|
| Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :<br>- <b>Fibrillation auriculaire</b> selon les conditions suivantes<br>* < 65 ans avec facteurs de risques<br>* > 75 ans | <b>Cible 2,5 ; INR 2 à 3</b><br><b>A vie tant que dure la fibrillation auriculaire</b>                 |
| <b>Valvulopathies mitrales</b> si facteurs favorisants : dilatation de l'oreillette gauche, thrombus intra auriculaire gauche à l'électrocardiogramme...   | Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie  |
| <b>Prothèses valvulaires :</b><br>- prothèses mécaniques en position mitrale ou aortique<br>- prothèses mécaniques en position tricuspide<br>- prothèses biologiques   | Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie<br><br>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie<br>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois |
| <b>Infarctus du Myocarde</b><br>- prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués<br>- prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine   | Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois<br><br>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie                                  |
| Traitement des <b>thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaires</b> ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine   | Cible 2,5 ; INR 2 à 3<br>3-6 mois<br>Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique     |

Tableau 14 : principales indications des AVK et valeur cible de l'INR (11)

***e) Effets indésirables***

Les risques d'un traitement par AVK sont les risques hémorragiques :

- Epistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives, hématomes suite à des traumatismes minimes... : spontané ou traumatique / associé ou non à un surdosage
- Hémorragies graves qui nécessite une prise en charge hospitalière.

Les effets indésirables spécifiques sont :

- Warfarine et Acénocoumarol : éruptions cutanées réversibles
- Fluindione :
  - Accidents immuno-allergiques
  - Insuffisances hépatiques
  - Insuffisances rénales

**f) Surdosage**

Environ 1 % de la population en France reçoit un traitement par un AVK. Les accidents hémorragiques des AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes.

Les recommandations suivantes visent à diminuer la morbidité et la mortalité liées aux AVK.

| INR mesuré               | INR cible 2,5<br>(fenêtre entre 2 et 3)        | INR cible $\geq 3$<br>(fenêtre entre 2,5-3,5 ou 3-4,5)   |
|--------------------------|--|--|
| INR < 4                  | Pas de saut de prise<br>Pas d'apport de vit K  |  |
| $4 \leq \text{INR} < 6$  | Saut d'une prise<br>Pas d'apport de vit K      | Pas de saut de prise<br>Pas d'apport de vit K  |
| $6 \leq \text{INR} < 10$ | Arrêt du traitement<br>1 à 2mg de vit K per os | Saut d'une prise<br>Avis spécialisé (cardiologue)<br>pour discuter un traitement<br>éventuel par 1 à 2 mg de vit K<br>per os |
| INR $\geq 10$            | Arrêt du traitement<br>5 mg de vit K per os    | Avis spécialisé sans délai ou<br>hospitalisation   |

Tableau 15 : Traitement du surdosage selon les risques (11)

**g) Interactions médicamenteuses et interactions avec les aliments**

De très nombreux médicaments interfèrent avec les AVK. Les associations thérapeutiques doivent être prudentes.

| POTENTIALISATION                             | INHIBITION                       |
|--|----------------------------------|
| Aspirine, AINS, Ticlopidine                  | Barbituriques                    |
| Antifongiques azolés                         | Rifampicine                      |
| ATB  | Griséofulvine                    |
| Sulfamides hypoglycémiants                   | Questran                         |
| Fibrates, Statines                           | Tégretol                         |
| Amiodarone                                   | Oestrogènes                      |
| Hormones thyroïdiennes                       | Dihydane                         |
| Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine | Millepertuis                     |
| Allopurinol                                  | Efavirenz                        |
| Tamoxifène                                   | Huile de paraffine au long cours |

Tableau 16 : Interactions médicamenteuses (11)

L'alimentation n'influe pas sur l'absorption de l'AVK, il peut être pris pendant ou en dehors des repas. Cependant l'alimentation peut avoir un effet sur l'INR. En effet, les aliments riches en vitamine K vont induire une baisse de l'INR ; l'apport de vitamine K va entraîner la synthèse des facteurs de coagulation et va donc majorer le risque thrombotique en diminuant l'INR.

| Teneur en Vitamine K                | Aliments  |
|-------------------------------------|---|
| <b>Forte : 100 à 1000 µg / 100g</b> | Brocoli, chou vert, laitue, cresson, persil, huile de colza, huile de soja, épinard, choux de Bruxelles |
| <b>Moyenne : 10 à 100 µg / 100g</b> | Haricot vert, chou rouge, chou fleur, concombre, poireau, margarine, huile d'olive, pois                |

Source : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSE)

Tableau 17 : Teneur en vitamines K des aliments

La consommation d'aliments à forte teneur en vitamine K est possible, à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans excès

## **2) Les Anticoagulants Oraux Directs (AODs)**

Trois nouveaux anticoagulants oraux non antivitamine K appelés désormais anticoagulants oraux directs (AODs) ont été mis à la disposition des prescripteurs en France à partir de 2008 :

- le dabigatran (Pradaxa®) : antithrombine direct (anti IIa),
- le rivaroxaban (Xarelto®) : anti Xa et
- l'apixaban (Eliquis®) : anti Xa

D'abord dans l'indication de prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée par prothèse totale de hanche ou de genou, ensuite, dans l'indication de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (dabigatran 2012 ; rivaroxaban 2012 ; apixaban 2013), et enfin, pour deux d'entre eux et très récemment dans l'indication : traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire (rivaroxaban et dabigatran aux USA).

Ces anti-coagulants oraux directs (AODs) ont des avantages significatifs sur les anti-vitamines K (AVK). L'effet anticoagulant s'installe rapidement, leur activité anticoagulante très prédictible permet d'administrer une dose fixe et de se passer de contrôle biologique ce qui rend le traitement moins contraignant.

| AVK  | AODs  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix bas</li> <li>- utilisable dans l'insuffisance rénale</li> <li>- antidote spécifique disponible</li> <li>- utilisable si valve artificielle</li> <li>- interactions alimentaires ++</li> <li>- surveillance biologique contraignante (INR) -&gt; adaptation dose</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Très spécifiques, agissent sur une cible unique</li> <li>- début d'action rapide</li> <li>- marge thérapeutique large</li> <li>- pas d'interactions alimentaires connues</li> <li>- pas de surveillance</li> <li>- dose fixe</li> <li>- Pas d'antidote</li> <li>- surveillance rénale +++</li> <li>- Prix élevé</li> </ul> |

Tableau 18 : Avantages et désavantages des AVK et AODs

En résumé, l'arrivée des ADOs élargit les options d'anticoagulation dans des pathologies fréquentes comme la fibrillation auriculaire ou la maladie thromboembolique veineuse. Ces molécules présentent une efficacité et un profil de sécurité en tout cas équivalent aux AVK, avec une incidence de saignements intracrâniens diminuée de moitié. L'absence de nécessité de contrôle de laboratoire facilite leur utilisation. Néanmoins, le risque hémorragique reste bien réel, notamment chez les patients très âgés et souffrant d'insuffisance rénale. Certaines questions de sécurité notamment l'absence d'antidote méritent une attention persistante

## **Partie II**

# **Horaires, alimentation et médicaments**



Il s'agit un aspect important de l'administration des médicaments par voie orale : Les restrictions relatives à la prise du médicament par rapport aux repas reposent sur deux principes :

- Garantir l'efficacité : le repas peut influencer les paramètres pharmacocinétiques des médicaments et toute modification peut avoir une influence sur l'efficacité du médicament ou la toxicité
- Améliorer la tolérance digestive : la prise de certains médicaments durant le repas vise à en améliorer la tolérance digestive (c'est le cas des AINS, certains antibiotiques...)

## **I. Alimentation et pharmacocinétique**

Les aliments peuvent influencer la vitesse d'absorption, la biodisponibilité d'un médicament en modifiant les paramètres physiologiques de la phase d'absorption telle que la sécrétion acide, biliaire, le temps de vidange gastrique et le passage transmembranaire.

### **A. Influence de l'alimentation sur l'absorption des médicaments**

#### ***1) Modification de la sécrétion acide***

L'ingestion d'un repas augmente la sécrétion gastrique acide, mais paradoxalement, le pH augmente jusqu'à des valeurs voisines de 3 du fait de la dilution du liquide gastrique et de l'effet tampon des aliments. Le PH post prandial varie selon la nature des aliments, cela entraîne une modification d'absorption de certains médicaments.

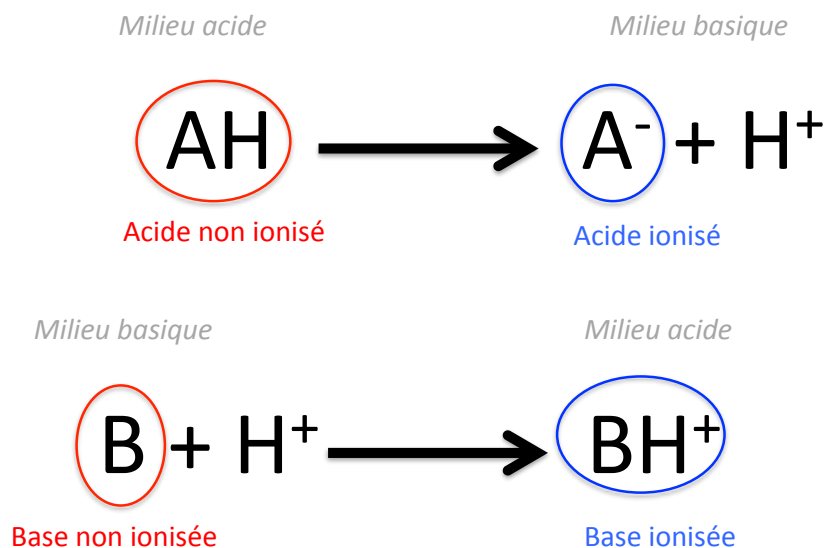
| <b>Fortement acidifiants</b>   | <b>Moyennement acidifiants</b> | <b>Faiblement acidifiants</b>                         | <b>Groupes d'aliments</b>                             | <b>Faiblement alcalinisants</b>                   | <b>Moyennement alcalinisants</b>                    | <b>Fortement alcalinisants</b>  |
|--------------------------------|--------------------------------|---|---|---|---|---|
|                                | Canneberge                     | Figue, datte  | <b><i>Fruits</i></b>                                  | Noix de coco                                      | Raisin, abricot, pomme, avocat, banane              | Mure, fraise, framboise   |
|                                |                                | Tomate, pois vert, épinard                            | <b><i>légumes</i></b>                                 | Carotte, concombre, chou de Bruxelles, chou-fleur | Artichaut, pomme de terre, betterave, brocoli, chou | Asperge, céleri, légumes verts feuillus, endive, chou frisé, patate douce |
| <b>Noix</b>                    | Arachide                       | Fève cuite, haricor blanc, haricot rouge, pois chiche | <b><i>Noix, graines légumineuses, épices</i></b>      | Graine de tournesol, sésame, lin, amande          | Poivre noir, ail, cannelle, sauce soja              | gingembre   |
| <b>fromage</b>                 | Semoule de maïs, oeuf          | Riz, farine de sarrasin, beurre                       | <b><i>Céréales, desserts et produits laitiers</i></b> |   |   |   |
| <b>Café, boissons gazeuses</b> | vin                            | Lait, thé noir, jus de tomate                         | <b><i>boissons</i></b>                                | Jus de pomme, de raisin, d'orange, thé vert       | Jus de pamplemousse, jus d'anans                    | Eau minérale, thé au gingembre  |

Tableau 19 : Variation du PH Post prandial en fonction des aliments (6)

Le tableau suivant classe les principes actifs en fonction de leur basicité ou de leur acidité (48):

| Acides faibles   | Bases faibles   |
|--|-----------------|
| <b>Anticoagulants oraux</b>                                      | Antidépresseurs |
| <b>Aspirine</b>  | Macrolides      |
| <b>Diurétiques</b>   | Neuroleptiques  |
| <b>Sulfamides</b>  | Béta bloquants  |
| <b>Anti inflammatoires non stéroïdiens<br/>(dont l'aspirine)</b> |                 |
| <b>Bétalactamines</b>  |                 |
| <b>quinolones</b>  |                 |

La variation du pH gastrique provoque un changement de l'état d'ionisation de la molécule. Ce sont les formes non ionisées qui diffusent à travers les membranes (diffusion passive) car elles sont lipophiles.



Ainsi, les acides faibles sont résorbés en milieu acide, c'est à dire en dehors des repas. En effet, à PH acide, la forme non ionisée est importante ce qui facilite sa diffusion à travers la membrane gastrique. Alors que les bases faibles sont résorbées en milieu basique, donc pendant les repas.

## **2) Stimulation de la sécrétion biliaire**

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal entraîne la décharge de sels biliaires stockés dans la vésicule biliaire toutes les 30 minutes, pendant 2 à 3h. La solubilité est le facteur limitant l'absorption des médicaments.

La sécrétion biliaire, plus importante suite à un repas riche en graisses, améliore l'absorption des molécules lipophiles, voire induit un surdosage. Dans d'autres cas, elle rend le médicament inefficace.

## **3) Ralentissement de la vidange gastrique**

Au cours de la vidange gastrique, le médicament franchit le pylore pour arriver à l'intestin. A jeun, le passage intestinal ou la vidange gastrique est rapide, il dure 10 à 30 minutes. La vidange gastrique débute 1 à 4h après le repas. L'alimentation allonge le séjour du principe actif dans l'estomac : plus le temps de vidange gastrique est long plus basse est la vitesse d'absorption.

| <b>Le temps de vidange gastrique :</b>   |   |
|--|---|
| <b>Augmente avec :</b>   | <b>Diminue avec :</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- La viscosité</li><li>- L'acidité</li><li>- La température</li><li>- Repas très sucrés ou très salés</li><li>- Repas riche en graisse ou en protéines</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Le gaz carbonique</li><li>- Le volume intra-gastrique</li></ul> |

Tableau 20 : Facteurs influençant la vidange gastrique (6)

L'allongement du temps de séjour dans l'estomac par le repas peut augmenter la biodisponibilité de médicaments pris simultanément ce qui influence leur efficacité. L'allongement de la vidange gastrique est favorable pour :

- Les principes actifs à dissolution lente : C'est le cas de la spironolactone par exemple.
- Les médicaments « bases faibles »
- Les médicaments résorbés par un mécanisme de transport actif saturable : c'est le cas de l'hydrochlorothiazide.

Le plus habituel reste un retard de l'absorption du médicament lorsque la vidange gastrique augmente. Dans ces cas la, le séjour de certains médicaments dans l'estomac doit être bref ce qui est permis par une administration en dehors des repas ou juste avant lorsque la tolérance digestive n'est pas bonne.

Enfin, ce sont les lipides qui retardent le plus la vidange gastrique : elle peut durer plus de 6 heures. Ainsi l'absorption d'un repas riche en graisse augmente l'intensité de résorption de nombreux médicaments par un retard de vidange gastrique : comme pour les antivitamines K et la carbamazépine par exemple.

## **B. Influence de l'alimentation sur la distribution des médicaments**

L'alimentation peut influencer la distribution des médicaments en modifiant leur liaison aux protéines plasmatiques.

De nombreuses substances endogènes peuvent entrer en compétition avec les médicaments pour la fixation aux protéines plasmatiques, notamment les acides gras libres qui ont une forte affinité pour l'albumine plasmatique et dont la concentration sanguine est influencée par la prise alimentaire. En effet, un repas équilibré cause une augmentation modérée des acides gras libres, avec un retour à la normale rapide alors

qu'un repas riche en graisses entraîne une augmentation plus importante et durable des taux d'acides gras libres.

Les acides gras libres vont se lier préférentiellement aux protéines plasmatiques, entraînant une augmentation de la forme libre active du médicament. Il en résulte une majoration de l'activité thérapeutique et un risque de surdosage.

Les médicaments pour lesquels il faut tenir compte de ces paramètres sont les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (>90%) et dont l'index thérapeutique est étroit comme :

- Les antivitamines K
- Les sulfamides hypoglycémifiants
- La digoxine

Ces médicaments devront être pris avec un repas à teneur en graisse modérée.

### **C. Influence de l'alimentation sur le métabolisme des médicaments**

L'ingestion d'aliments (riches en protéines en particulier) augmente le débit sanguin hépatique ce qui entraîne un apport rapide et conséquent de principe actif au niveau du foie. Elle diminue par ce biais l'effet de premier passage hépatique et augmente la biodisponibilité de certains médicaments :

- Propranolol, métoprolol, labétolol
- Vérapamil
- Prazosine
- Aspirine, paracétamol, morphine.

## D. Influence de l'alimentation sur l'élimination des médicaments

### **1) Sur l'élimination hépatique**

L'activité des enzymes hépatiques peut être modifiée par la composition du régime alimentaire (proportions en glucides, lipides et protéines) et par certains aliments. Les cytochromes P450 sont les enzymes les plus impliquées dans ces interactions.

Il existe deux types de modifications résultant de l'action de l'alimentation sur le métabolisme des médicaments :

- L'induction enzymatique : Les inducteurs enzymatiques sont des substances qui augmentent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450. Il y a donc un risque de diminution de l'efficacité du médicament par accélération de son élimination.
- L'inhibition enzymatique : Les inhibiteurs enzymatiques sont des substances qui inhibent l'activité de très nombreuses enzymes de l'organisme dont le cytochrome P450. Il y a donc une augmentation de l'activité du médicament voir une toxicité par diminution de leur élimination.

| Aliments qui sont des :   |                             |
|---|-----------------------------|
| Inducteurs enzymatiques   | Inhibiteurs enzymatiques    |
| Aliments riches en protéines  | Aliments riches en lipides  |
| Tabac   | Aliments riches en glucides |
| Pamplemousse  | Jus de pamplemousse         |
| Cannelle  |                             |
| Alcool  |                             |
| Viandes cuites au feu de bois   |                             |
| Légumes de la familles des crucifères<br>(choux, brocolis, choux de Bruxelles...) |                             |

Tableau 21 : Aliments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (48)

## 2) Sur l'élimination urinaire

L'alimentation, en faisant varier le pH urinaire, peut influencer sur l'élimination urinaire des médicaments. En effet, le pH urinaire influence la vitesse d'élimination et de réabsorption tubulaire des médicaments acides ou bases faibles en modifiant leur degré d'ionisation :

- Une urine acide (PH = 5,1) augmente la fraction ionisée d'une base faible, l'empêchant ainsi d'être réabsorbée. Elle favorise donc son excrétion urinaire.
- Une urine alcaline favorise la réabsorption de cette base faible et prolonge le temps de demi-vie et l'effet de ces médicaments.

| Aliments acidifiant l'urine   | Aliments alcalinisant l'urine :                        |
|-------------------------------|--|
| - Viandes et volailles        | - Lait, crème, beurre                                  |
| - Poissons et crustacés       | - Légumes (sauf le maïs)                               |
| - Maïs                        | - Fruits (sauf les prunes, le raisin et les myrtilles) |
| - Lentilles                   |  |
| - Pâtes                       |  |
| - Fromages                    |  |
| - Pain                        |  |
| - Prunes, raisins et myrtille |  |

Tableau 22 : Aliments pouvant modifier le PH urinaire (48)

## II. Médicaments et boissons

### A. Influence de l'eau

L'eau est la boisson qui accompagne le plus couramment la prise de médicaments par voie orale. Elle augmente la vitesse de transit du médicament dans l'oesophage, favorise la désagrégation de la forme galénique et la dissolution du principe actif.



L'action du médicament est donc plus rapide, sa biodisponibilité est augmentée et le risque d'ulcération locale par des principes actifs irritants est diminué : il faut donc conseiller au patient de prendre ses médicaments avec un verre d'eau.

## **B. Influence des jus de fruits**

Les jus de fruits, et d'une manière générale les boissons à caractère acide, absorbé en volume important, peuvent altérer les principes actifs sensibles au PH acide.

Par contre la vitamine C contenue dans les jus de fruits favorise l'absorption des sels de fer comme l'Ascofer®, le Tardyféron®, le Fumafer®...

Enfin les jus de fruits riches en acide citrique (jus d'agrumes, jus de framboise...) augmentent la résorption intestinale des sels d'aluminium contenus dans certains antiacides (Maalox®, Gaviscon®, Gelox®, xolaam®...) avec un risque d'encéphalopathie. Il sera donc conseillé de respecter un intervalle de 2 à 3 heures entre la prise de ces médicaments et un jus de fruits.

### **❖ Le jus de Pamplemousse**

Le pamplemousse est connu pour interagir avec certains médicaments. Il est responsable d'une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables.

L'absorption intestinale de certains médicaments est régulée dans la muqueuse intestinale par la présence d'une enzyme : CYP3A4. Son inhibition par le jus de pamplemousse entraîne une augmentation de la biodisponibilité de ces médicaments et donc une augmentation de leur action.

De nombreuses classes thérapeutiques sont concernées :

- Les inhibiteurs calciques
- Les statines : cela peut provoquer des atteintes musculaires importantes.

- la simvastatine : la biodisponibilité peut être multipliée par 15,
- l'atorvastatine : la biodisponibilité est doublée
- Les antibiotiques de la famille des macrolides et des lincosamides
- Les antifongiques : Kétoconazole
- Les antirétroviraux notamment les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs de la transcriptase inverse.
- Certains anxiolytiques et hypnotiques : Alprazolam, Diazepam, zopiclone
- Les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) avec un risque accru de néphrotoxicité ;

### **C. Influence de l'alcool**

L'alcool peut entraîner des réactions avec les médicaments :

- Il peut accentuer fortement certains effets indésirables, comme la somnolence dans le cas des médicaments sédatifs.
- Il peut également provoquer des bouffées de chaleur ou des vomissements lorsqu'il est associé avec certains antibiotiques ou certains traitements du diabète de type 2.
- Dans le cas d'une maladie chronique, il peut également déséquilibrer un traitement jusque-là efficace et bien toléré. Par exemple, l'effet d'un traitement anticoagulant pris par voie orale peut être augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë ou diminué en cas d'alcoolisme chronique.

Lorsque l'on prend des médicaments, il est toujours préférable de s'abstenir de consommer des boissons alcoolisées.

L'alcool interfère avec la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Lorsque sa concentration gastrique est supérieure à 20 %, il ralentit la vidange gastrique ce qui retarde l'absorption de certains médicaments.

A l'opposé, il peut favoriser l'absorption des médicaments liposolubles et potentialiser les effets des tranquillisants (anxiolytiques de type benzodiazépines), des hypnotiques, des neuroleptiques, de certains antidépresseurs, des analgésiques centraux (tramadol) ou des antitussifs contenant de la codéine.

| Médicaments  | Mécanismes   |
|--|--|
| Anticonvulsivants (valproate de sodiul, benzodiazépines, carbamazépines, phénobarbital)<br>Antidépresseurs sédatifs (IMAO, ISRS, Antidépresseurs tricycliques)<br>Antihistaminiques H1<br>Anxiolytiques (Benzodiazépines et buspirone)<br>Hypnotiques (benzodiazépine, zopiclone et zolpidem)<br>Barbituriques<br>Neuroleptiques<br>Morphine et dérivés (analgésique morphiniques et antitussifs opiacés)<br>Méthadone<br>Antihypertenseurs centraux | Majoration de l'effet sédatif  |
| Inhibiteurs des alpha-glucosidases (Acarbose)<br>Sulfamides hypoglycémiantes (Glimépiride, Glibenclamide, Gliclazide, glipizide)<br>Biguanide (Metformine)<br>Glinides (Répaglinide)   | Augmentation de la réaction hypoglycémique.<br>Risque majoré d'acidose lactique si intoxication alcoolique aigue |

Tableau 23 : Interaction avec l'alcool (48)

#### **D. Influence des boissons contenant de la caféine**

La caféine est le stimulant le plus utilisé au monde. Elle est présente dans le café, le thé, le cacao, les sodas à base de cola et les nouvelles boissons énergisantes contenant du guarana

Les boissons caféinées sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique ou l'activité de certains médicaments.

- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones comme l'énoxacine, la ciprofloxacine et la norfloxacine utilisés pour traiter les cystites réduisent l'élimination de la caféine et peuvent donc conduire à un surdosage en caféine. Ainsi, les patients consommant des quantités importantes de boissons caféinées doivent diminuer leurs apports s'ils présentent des effets indésirables liés à la caféine, tels que des tremblements, des palpitations, de l'insomnie, des nausées...
- Par son action excitante sur le système nerveux central, la caféine s'oppose à l'action pharmacologique des sédatifs et des anxiolytiques.
- La caféine majore les effets secondaires de la théophylline, utilisée dans le traitement de fond de l'asthme.
- En revanche, la caféine potentialise l'action de certains antalgiques comme l'aspirine et le paracétamol. Ces principes actifs sont associés au sein de nombreuses spécialités (Claradol caféine®, l'aspro accel®...)

## **E. Influence du Lait**

Il arrive fréquemment que du lait sont ingéré simultanément à l'administration de médicaments particulièrement au moment du petit déjeuner.

Les produits laitiers diminuent l'absorption des tétracyclines (diminution de près de 50%), de certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) et des bisphosphonates par formation de complexes non résorbables entre ces médicament et le calcium du lait.

Le PH élevé du lait peut entraîner la dissolution prématurée des comprimés gastro résistants. Ces comprimés présentent un enrobage résistant au PH acide de l'estomac et sont destinés à se déliter au niveau de l'intestin grêle où le PH est plus élevé. En présence de lait, la dissolution prématurée de ces comprimés au niveau de l'estomac entraîne donc une majoration des troubles gastriques. On observe ces résultats avec le bisacodyl (Contalax®, Dulcolax®) et les sels de potassium (DiffuK®, Kaléorid®).

### **III. Interaction de l'alimentation avec les médicaments cardiovasculaires**

Les médicaments cardiovasculaires font partie des médicaments les plus prescrits. Il est donc intéressant d'étudier l'influence de la nourriture sur ceux-ci afin de pouvoir indiquer au patient les meilleures modalités d'administration ; l'information n'étant que très rarement mentionnée dans le Vidal ou sur les notices des médicaments.

#### **A. IEC et alimentation**

- L'effet de l'alimentation sur la résorption du Lisinopril et de l'énalapril a été étudié en 1988 par Beermann. Il a été démontré que l'action du Lisinopril et de l'Enalapril sont identiques qu'ils soient pris avec ou sans repas. (50)
- Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'influence de l'alimentation sur le captopril et le périndopril. L'apport alimentaire diminue la biodisponibilité du captopril de moitié ce qui entraîne un retard de l'effet maximal sur la pression artérielle. Il est donc conseillé de prendre la Captopril et le Perindopril 30 minutes avant le repas. Ce sont également des médicaments hyperkaliémiants il est donc conseillé de respecter les apports en potassium lors de la prise pour éviter les risques d'hyperkaliémies.

## **B. Béta-bloquants et alimentation**

- **Le bisoprolol** : l'alimentation n'a aucun effet sur la biodisponibilité du bisoprolol. Il peut donc être pris pendant ou en dehors des repas.
- **L'acébutolol** est un bêta-bloquant lipophile. Du fait de sa lipophilie il sera conseillé de ne pas prendre ce médicament après 18h pour éviter les cauchemars nocturnes. L'effet de la nourriture sur sa pharmacocinétique montre peu de modifications. Il peut être pris à n'importe quel moment du repas.

De la même façon, il a été observé que la biodisponibilité du **propranolol** est augmentée lorsqu'il est administré avec un repas riche en protéines, mais sans effet clinique significatif. Il peut donc être pris à n'importe quel moment du repas.

- **Le sotalol** : l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du sotalol a été étudiée par Kahéla en 1979. L'alimentation réduit sa biodisponibilité. Il est donc conseillé de le prendre avant les repas. (50)
- **L'aténolol** : l'influence de l'alimentation sur sa biodisponibilité a été étudiée par Melander en 1979. Sa biodisponibilité est réduite de manière significative (de 20%) par l'absorption de nourriture. Il est donc conseillé de prendre l'aténolol en dehors des repas. (50)

## **C. Inhibiteurs calciques et alimentation**

- **Diltiazem et vérapamil** : Le repas engendre peu de variations sur l'absorption du vérapamil et du diltiazem. Le patient le prendra avant ou après le repas.
- **Nifédipine** : les aliments augmentent la biodisponibilité de la nifédipine d'environ 30% : mais l'administration après les repas atténue les effets indésirables en

réduisant les effets vasodilatateurs tout en maintenant une bonne efficacité thérapeutique. Il sera donc conseillé de prendre la nifédipine après le repas.

## **D. Diurétiques et alimentation**

### ***1) Les diurétiques de l'anse de Henle***

- **Le Bumétamide** a une vitesse de résorption diminuée par l'alimentation. En effet, il a été étudié par Homeida en 1976 que la diurèse est beaucoup plus courte et plus importante en cas de prise à jeun alors qu'elle met trois heures de plus lorsqu'elle est administrée après le repas. On recommandera aux patients qui prennent ce diurétique le soir de le prendre avant le repas de manière à ce que la diurèse est lieu avant le coucher et pour passer une nuit non agitée. (50)
- **Le furosémide** : Lorsqu'il est pris avec un repas, cela induit une diminution de 30% de la biodisponibilité mais aussi une réduction de l'effet diurétique. En effet, en cas de prise du Furosémide a jeun, l'augmentation de la diurèse est de 600 ml alors qu'elle n'est que de 200ml soit trois fois moins lorsqu'il est pris pendant le repas. Pour avoir une efficacité optimale il est donc conseiller de prendre le furosémide en dehors des repas. (30)

### ***2) Les diurétiques thiazidiques***

- **L'hydrochlorothiazide** : L'effet de l'alimentation sur la résorption de l'hydrochlorothiazide a été mis en évidence par Beermann en 1987. La prise de nourriture ralentit la vidange gastrique et prolonge le temps de contact de celui ci dans l'estomac. La biodisponibilité est alors augmentée suite au retard de la vidange gastrique. Il est donc conseillé de prendre l'hydrochlorothiazide pendant les repas. (50)

La prise de nourriture n'aurait pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'indapamide (41)

### **3) Les diurétiques distaux**

- **Le spironolactone**: L'effet de l'alimentation sur la résorption du spironolactone a été mis en évidence en 1986 par Overdiek. La prise du spironolactone au cours d'un repas retarde la vidange gastrique ce qui permet une dissolution complète et ce qui double la biodisponibilité du spironolactone. Il est donc conseiller de prendre le spironolactone au cours des repas. (50)

## **E. Statines et alimentation**

Les interactions médicamenteuses avec chacune des statines sont dépendantes de la voie métabolique empruntée.

- **La simvastatine et l'atorvastatine** sont métabolisées par le CYP3A4 et possèdent donc un risque d'interactions avec un nombre important de médicaments et d'aliments.
- **La fluvastatine** est métabolisée principalement par le CYP2C9
- **La rosuvastatine** subit un métabolisme minime par le CYP2C9 et le 2C19, puisque 90% de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.
- **La pravastatine** est très peu métabolisée par le CYP450.

L'administration des statines avec l'alimentation peut modifier certains paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Le jus de pamplemousse est un inhibiteur des CYP 3A4 est expose le patient a un risque de lyse musculaire lorsqu'il est



consommé quotidiennement avec la simvastatine et l'atorvastatine notamment (27) (53)

## F. AVK et alimentation

Les aliments les plus riches en vitamine K sont les légumes verts à feuilles, les herbes aromatiques et les huiles végétales.

| <b>Aliments très riches en vitamine K<br/>(100 à 1000µg/100g)</b>   | <b>Aliments riches en vitamine K<br/>(10 à 100µg/100g)</b>   | <b>Aliments pauvres en vitamine K<br/>(&lt; 10µg/100g)</b> |
|---|--|--|
| Légumes verts à feuilles :<br>Chou vert, brocoli, chou de Bruxelles, blette, cresson, épinards, laitue, fenouil   | Autres légumes :<br>Chou rouge, chou blanc, chou fleur, artichaut, asperge, avocat, céleri, concombre, carotte, haricot vert, poireaux, petits pois, potiron, tomate | Légumes racines :<br>Pomme de terre, radis, oignons        |
| Herbes aromatiques :<br>Coriandre, persil, menthe, aneth, ciboulette  |  |  |
|   | Kiwi, cassis, groseille, framboise, prune, rhubarbe  | Autres fruits<br>Jus de fruits                             |
|   | Légumes secs :<br>Fèves, haricots secs, lentilles, pois chiche, soja   | céréales   |
| Huiles végétales :<br>Huiles de pépin de raisin, de soja, de colza et produits dérivés (mayonnaise, margarine...) | Huile d'olive, huile de noix   |  |
|   | Fromages   | Laits, produits laitiers                                   |

Source : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSE)

**Tableau 28 : Teneur en vitamine K de certains aliments**

Ces aliments ne semblent interférer avec les AVK que si leur consommation est

importante.

En effet, ces aliments diminuent l'efficacité du traitement et donc augmentent le risque de thromboses. Il est donc conseillé, en cas de traitement par AVK, de ne pas manger plus d'une portion de légume riches en vitamine K par jour, ainsi que de ne pas modifier soudainement ses habitudes alimentaires, en arrêtant ou en augmentant la consommation de ces aliments riches en vitamine

## **Partie III**

**Etude menée à l'hôpital Haut**

**Lévêque**

## **I. Contexte de l'étude**

L'étude a été conduite au Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (C.E.P.T.A) qui est une unité du service de cardiologie et maladies vasculaires du centre hospitalo-universitaire Haut Lévêque à Pessac (Gironde). Cette unité s'occupe de patients à haut risque cardiovasculaire, pour lesquels, on évalue leur risque cardiovasculaire. On leur propose des ateliers d'éducation thérapeutique (ETP). Au cours de ces nombreux ateliers d'éducation thérapeutique sur les médicaments et des discussions sur la gestion des médicaments, les patients ont fait ressortir une différence entre leur pratiques et la prescription médicale écrite via l'ordonnance. Nous avons alors souhaité réaliser un état des lieux.

## **II. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail a été de décrire comment en pratique les patients cardiovasculaires gèrent leur prise de médicaments.

Nous tenterons d'apporter des éléments de réponses aux questions suivantes :

- Le nombre d'ordonnance avec des précisions versus celles sans précisions (1/J)
- Quelle est la prévalence des patients qui suivent ce qui est noté sur l'ordonnance ?
- Comment font les patients pour gérer leurs médicaments lorsque l'ordonnance n'est pas détaillée (1/jour) et pourquoi font ils comme cela ?
- Quels sont les moyens que mettent en œuvre les patients pour gérer leur traitement ?
- Quelles sont les classes pharmaceutiques qui posent le plus de problèmes aux patients pour la gestion de leurs médicaments ?

### **III. Méthodologie**

Pour répondre aux questions posées, une étude de terrain a été réalisée du 08/04/2014 au 23/06/2014.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les patients admis à l'hôpital en vue d'un bilan cardiovasculaire à 3-6 mois de l'épisode cardiovasculaire (AVC, IDM, AIT, AOMI...);
- Les patients en capacité de communiquer : MOCA et/ou MMSE > 25 ;
- Présence d'une ordonnance hospitalière ou de ville en cours pour chacun des patients

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients aphasiques ou ne maîtrisant pas la langue française
- Les patients sans ordonnance

Variables recueillies :

- A partir de l'ordonnance du patient : le nom du médicament, la posologie, les modalités de rythme d'administration.
- A partir de l'interrogatoire des patients : gestion de leur traitement, manière de prendre chaque médicament et les raisons expliquant leur manière de faire.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel EXCEL.

## **IV. Résultat de l'étude**

### **A. Caractéristique de la population**

35 patients ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge était de 63 ans (Extrêmes : 40-80 ans). Le ratio homme / femme était de 7,8 soit 88,6% d'hommes et 11,4% de femmes.

### **B. Caractéristiques des traitements médicamenteux**

S'agissant des ordonnances on retrouvait que :

- 94,3% avait au moins un hypolipémiant
- 94,3% avait au moins un anti-hypertenseur
- 57,5% comportaient du Kardegic®, aspirine faible dosage
- 45,7% comportaient un anti-agrégant plaquettaire autre que l'aspirine faible dosage
- 25,7% comportaient un protecteur d'estomac
- 25,7% comportaient des antidépresseurs
- 22,9% comportaient des anxiolytiques
- 20% comportaient un anticoagulant (AVK ou AODs)
- 20 % comportaient au moins un antidiabétique oral
- 17,4% comportaient des antalgiques
- 11,4% comportaient des antalgiques des douleurs neurogènes
- 8,6% comportaient au moins un antidiabétique injectable
- 5,7% comportaient des antiépileptiques
- 8,6% comportaient des hypnotiques
- 8,6% comportaient des hormones thyroïdiennes
- 2,9% comportaient des neuroleptiques

Le nombre médian de médicaments par ordonnance était de 6 avec des extrêmes allant de 2 à 13.

74,3% des ordonnances comportent des précisions et 25,7% des ordonnances sont sans précisions.

Le nombre médian de médicaments sans détail sur les modalités de prescription était de 1 avec des extrêmes allant de 0 à 9.

Le nombre médian de médicaments pour lequel un détail de prescription était noté était de 4 avec des extrêmes allant de 0 à 12.

### C. Analyse des modalités de prescription sur l'ordonnance

|   | matin      | midi       | soir       | Matin/soir | Matin/midi/soir | 1/j        | 2/j                | 3/j       |
|---|------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|--------------------|-----------|
| <b>Kardegic*</b>                                    |            | 50%, n=20  |            |            |                 | 50% n=20   |                    |           |
| <b>antiagrégants plaquettaires (sauf Kardegic*)</b> | 12,5% n=16 | 37,5% n=16 |            | 12,5% n=16 |                 | 37,5% n=16 |                    |           |
| <b>Anticoagulants</b>                               | 2,9% n=7   |            | 43% n=7    | 14,2% n=7  |                 | 28,6% n=7  | 14,2% n=7          |           |
| <b>Hypolipémiants</b>                               | 2,9% n=35  |            | 57,1% n=35 |            |                 | 40% n=35   |                    |           |
| <b>Antihypertenseurs</b>                            | 59,6% n=57 | 1,7% n=57  | 8,8% n=57  | 5,3% n=57  |                 | 22,8% n=57 |                    | 1,7% n=57 |
| <b>Antidiabétiques oraux</b>                        | 12,5% n=8  |            |            | 12,5% n=8  | 12,5% n=8       |            | 25% n=8            | 37,5% n=8 |
| <b>Protecteurs d'estomac</b>                        | 11,1% n=9  |            | 55,6% n=9  |            |                 | 33,3% n=9  |                    |           |
| <b>Antalgiques</b>                                  |            |            | 14,3% n=7  | 28,5% n=7  |                 |            | A la demande 28,5% | 14,3% n=7 |
| <b>Antidouleurs neurogènes</b>                      |            |            |            | 50% n=4    |                 | 25% n=4    | 25% n=4            |           |
| <b>Antidépresseurs</b>                              | 55,6% n=9  |            |            |            |                 | 44,4% n=9  |                    |           |
| <b>Hypnotiques</b>                                  |            |            | 33,3% n=3  |            |                 | 66,7% n=3  |                    |           |
| <b>Hormones thyroïdiennes</b>                       | 50% n=4    |            |            |            |                 | 50% n=4    |                    |           |

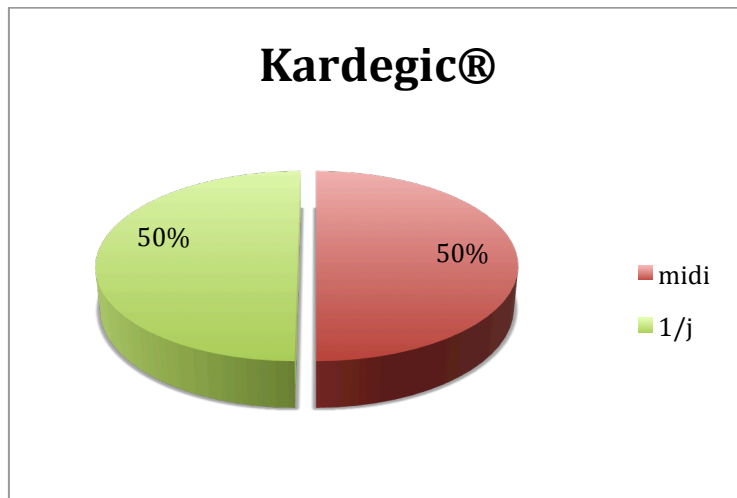
NB : n : correspond au nombre de médicaments appartenant à une des classes pharmaceutiques étudiée

\* n=57 : correspond au nombre de médicaments anti-hypertenseurs : certains patients possèdent une ordonnance avec plusieurs anti-hypertenseurs.

⇒ **Kardegic®**

Pour le Kardegic®, le médecin précise :

- 1 par jour sur 50% des prescriptions (10 prescriptions sur 20)
- 1 le midi sur 50% des prescriptions (10 prescription sur 20) :
  - Lorsque le médicament est prescrit le midi 90% des patients (9 patients sur 10) respectent le moment de prise, seul 10% (soit 1 patient sur 10) prend le kardegic à n'importe quel moment de la journée lorsqu'il y pense.



⇒ **Les anti agrégants plaquettaires (Sauf Kardegic®)**

Pour les autres antiagrégants plaquettaires (sauf Kardegic®), sur l'ordonnance le médecin précise :

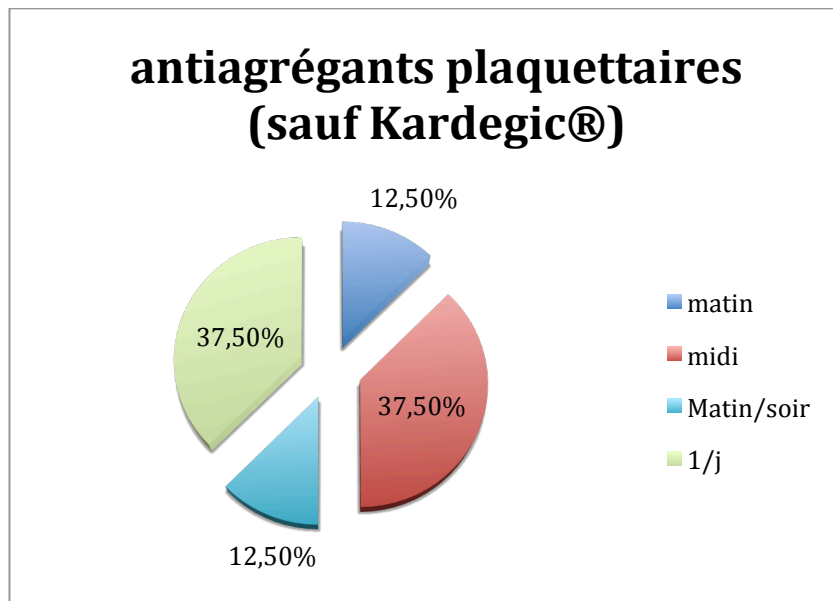
- 1 par jour sur 37,5% des prescriptions (6/16 prescriptions)
- 1 le midi sur 37,5% des prescriptions (6/16 prescriptions) :

Lorsque le médicament est prescrit le midi 83% des patients (5 patients sur 6) respectent le moment de prise, seul 17% (soit 1 patient sur 6) prend son antiagrégant plaquettaire à n'importe quel moment de la journée lorsqu'il y pense.

- 1 le matin sur 12,5% des prescriptions (2/16 prescriptions) : Lorsque le médicament est prescrit le matin un patient sur 2 le prend le matin et respecte l'ordonnance et l'autre patient le prend le midi par habitude.



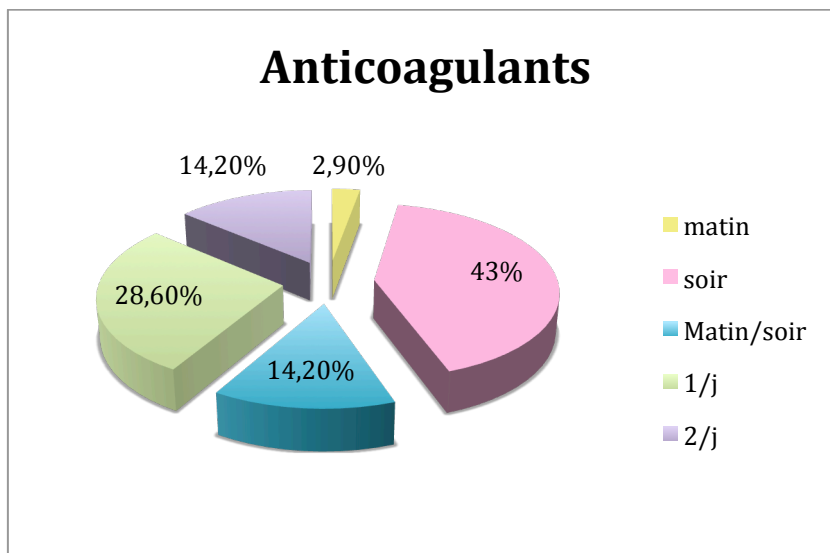
- 1 matin et soir sur 12,5% des prescriptions (2/16 prescriptions) : La prescription est respectée par 100% des patients.



⇒ **Les anticoagulants**

Pour les anticoagulants, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 le soir sur 43% des prescriptions (3/7 prescriptions) : Lorsque l'anticoagulant est prescrit le soir 100% des patients le prennent le soir.
- 1 par jour sur 28,6% des prescriptions (2/7 prescriptions)
- 1 matin et soir sur 14,2% des prescriptions (1/7 prescriptions) : Le moment de prise est respecté par 100% des patients.
- 1 deux fois par jour sur 14,2% des prescriptions (1/7 prescriptions)



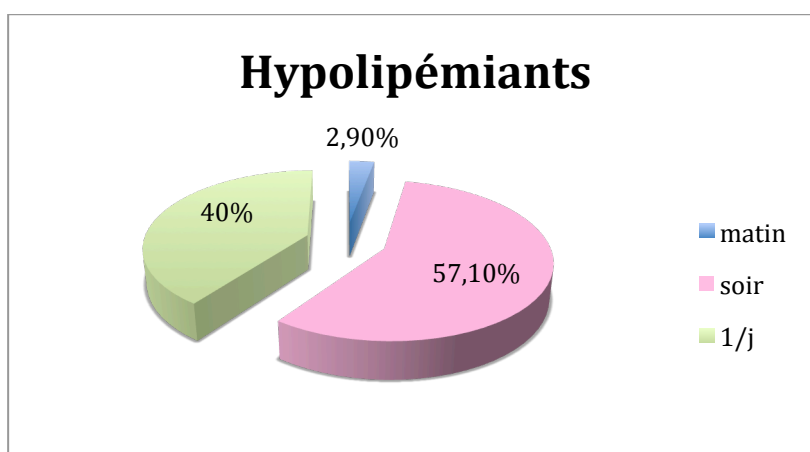
⇒ **Les hypolipémiants**

Pour les hypolipémiants, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 le soir sur 57,1% des prescriptions (20/35 prescriptions) :

95% des patients prennent leur hypolipémiant le soir lorsqu'il est prescrit le soir, seul 5% le prennent quand ils y pensent à n'importe quel moment de la journée.

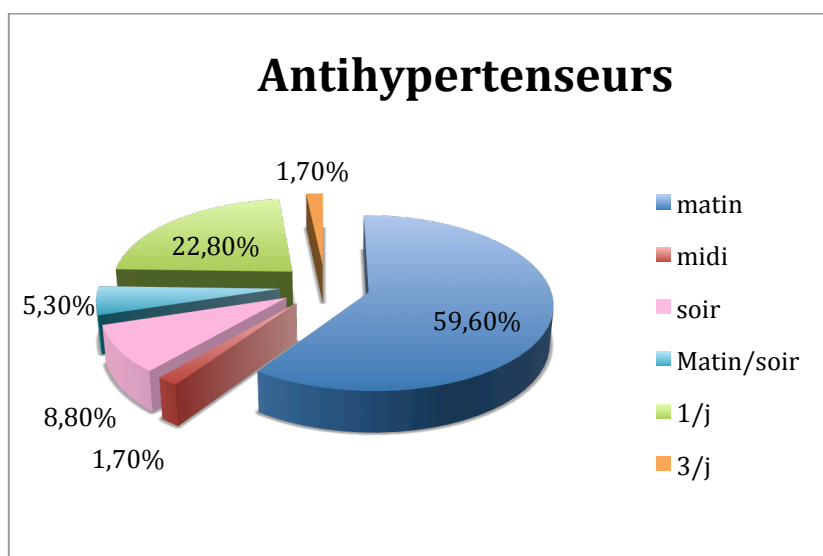
- 1 par jour sur 40% des prescriptions (14/35 prescriptions)
- 1 le matin sur 2,9% des prescriptions (1/35 prescriptions) : 100% des patients respectent la prescription et le prennent le matin.



### ⇒ Les antihypertenseurs

Pour les antihypertenseurs, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 le matin sur 59,6% des prescriptions (34/57 prescriptions) : 100% des patients respectent l'ordonnance et le prennent le matin.
- 1 par jour 22,8% des prescriptions (sur 13/57 prescriptions)
- 1 le soir sur 8,8% des prescriptions (5/57 prescriptions) : 60% (3 patients sur 5) des patients prennent leur antihypertenseurs le soir lorsqu'il est prescrit le soir par le médecin et 40% (soit 2 patients sur 5) le prennent le midi lorsqu'il est prescrit le soir après avoir demandé l'autorisation à leur médecin.
- Matin et soir sur 5,3% des prescriptions (3/57 prescriptions) : 100% des patients respectent la posologie.
- 3 par jour sur 1,7% des prescriptions (1/57 prescriptions)
- 1 le midi sur 1,7% des prescriptions (1/57 prescriptions)



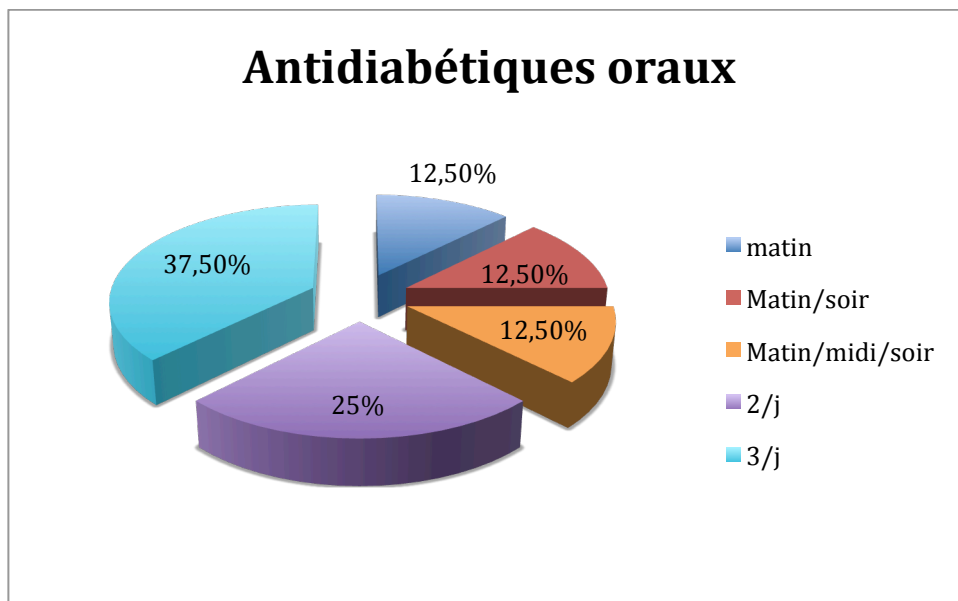
### ⇒ Les antidiabétiques oraux

Pour les antidiabétiques oraux, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 3 par jour sur 37,5% des prescriptions (3/8 prescriptions)
- 2 par jour sur 25% des prescriptions (2/8 prescriptions)

- 1 matin et soir sur 12,5% des prescriptions (1/8 prescriptions)
- 1 le matin sur 12,5% des prescriptions (1/8 prescriptions)
- 1 matin, midi et soir sur 12,5% des prescriptions (1/8 prescriptions)

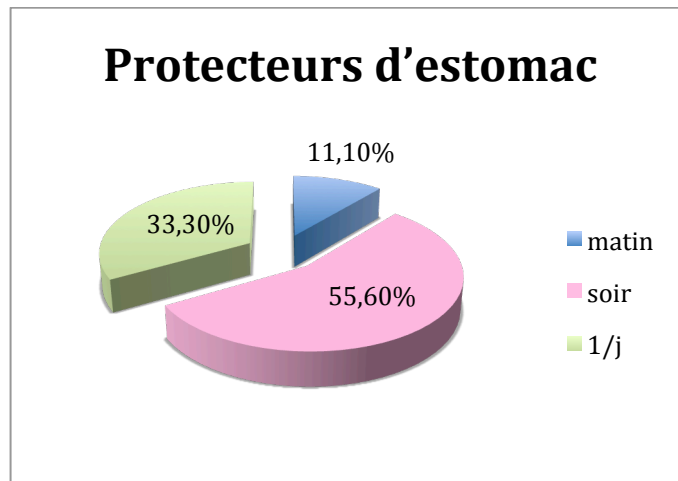
L'ordonnance et la prise des médicaments est respecté par 100% des patients lorsque le médecin précise sur l'ordonnance le moment de prise.



⇒ **Les protecteurs d'estomac**

Pour les protecteurs de l'estomac, sur l'ordonnance le médecin précise :

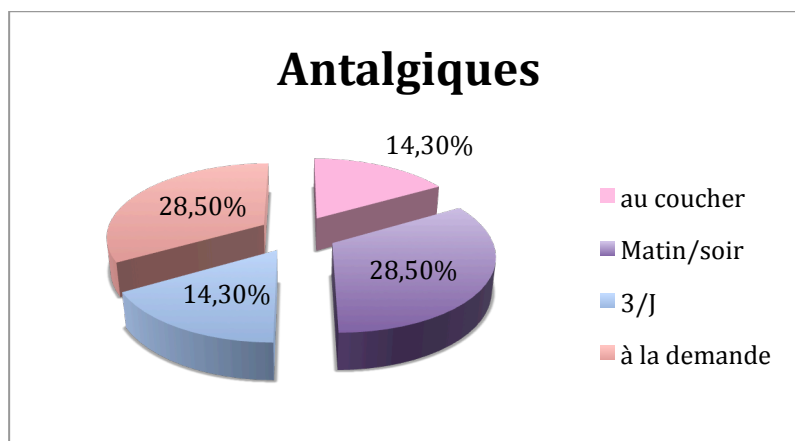
- 1 le soir sur 55,6% des prescriptions (5/9 prescriptions) : 80% des patients (4 patients sur 5) le prennent le soir lorsque cela est précisé sur l'ordonnance et 20% (soit 1 patient sur 5) le prennent le matin car cela soulage mieux leurs brûlures d'estomac.
- 1 par jour sur 33,3% des prescriptions (3/9 prescriptions)
- 1 le matin sur 11,1% des prescriptions (1/9 prescriptions) : respecté par 100% des patients.



⇒ **Les antalgiques**

Pour les antalgiques, sur l'ordonnance le médecin précise :

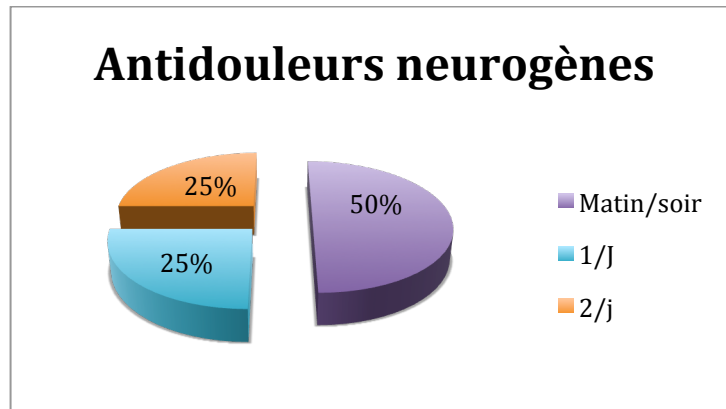
- 1 matin et soir sur 28,5% des prescriptions (2/7 prescriptions)
- ALD sur 28,5% des prescriptions (2/7 prescriptions)
- 3 par jour sur 14,3% des prescriptions. (1/7 prescriptions)
- 1 le soir sur 14,3% des prescriptions (1/7 prescriptions)
- 1 le matin sur 14,3% des prescriptions (1/7 prescriptions)



⇒ **Les antidouleurs neurogènes**

Pour les antidouleurs neurogènes, sur l'ordonnance le médecin précise :

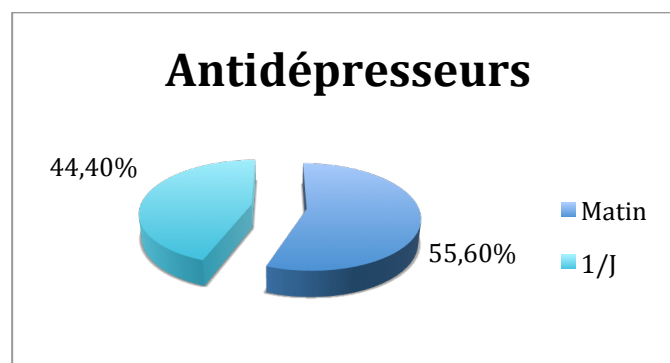
- 1 matin et soir sur 50% des prescriptions (2/4 prescriptions) : respecté par 100% des patients.
- 1 par jour sur 25% des prescriptions (1/4 prescriptions)
- 2 par jour sur 25% des prescriptions (1/4 prescriptions)



⇒ **Les antidépresseurs**

Pour les antidépresseurs, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 le matin sur 55,6% des prescriptions (5/9 prescriptions) : 100% des patients le prennent le matin lorsque le médecin le prescrit le matin.
- 1 par jour sur 44,4% des prescriptions (4/9 prescriptions)

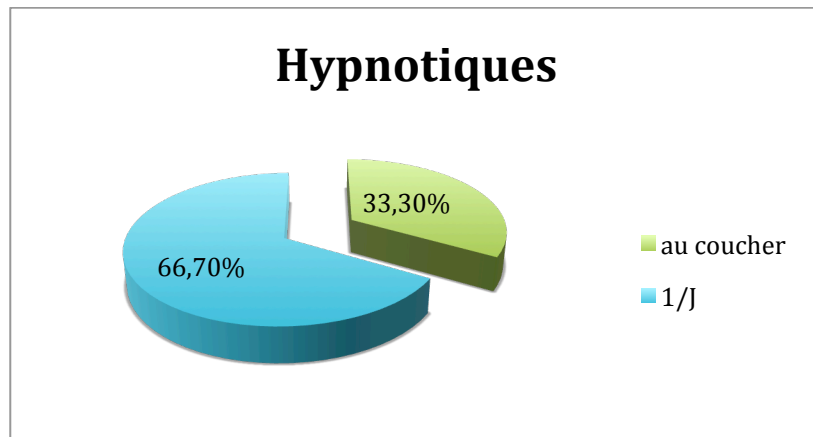


⇒ **Les hypnotiques**

Pour les hypnotiques, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 par jour sur 66,7% des prescriptions (2/3 prescriptions)
- 1 au coucher sur 33,3% des prescriptions (1/3 prescriptions).

100% des patients prennent leur hypnotique au coucher après le repas que cela soit précisé sur l'ordonnance ou pas.

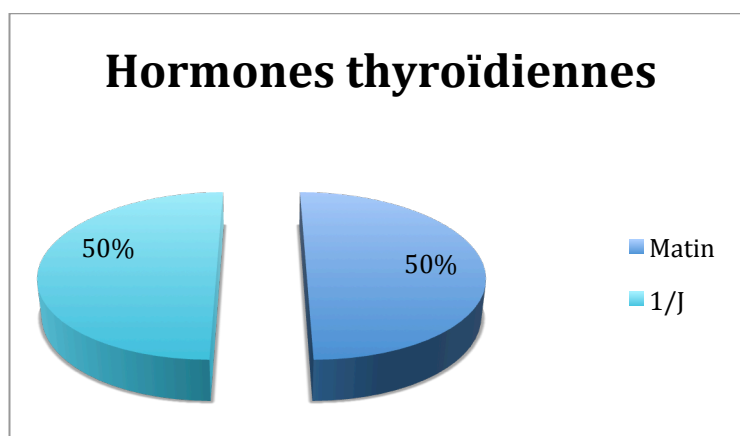


⇒ **Les hormones thyroïdiennes**

Pour les hormones thyroïdiennes, sur l'ordonnance le médecin précise :

- 1 par jour sur 50% des prescriptions (2/4 prescriptions)
- 1 le matin sur 50% des prescriptions (2/4 prescriptions)

100% des patients prennent leur hormone thyroïdienne le matin que cela soit précisé sur l'ordonnance ou non.

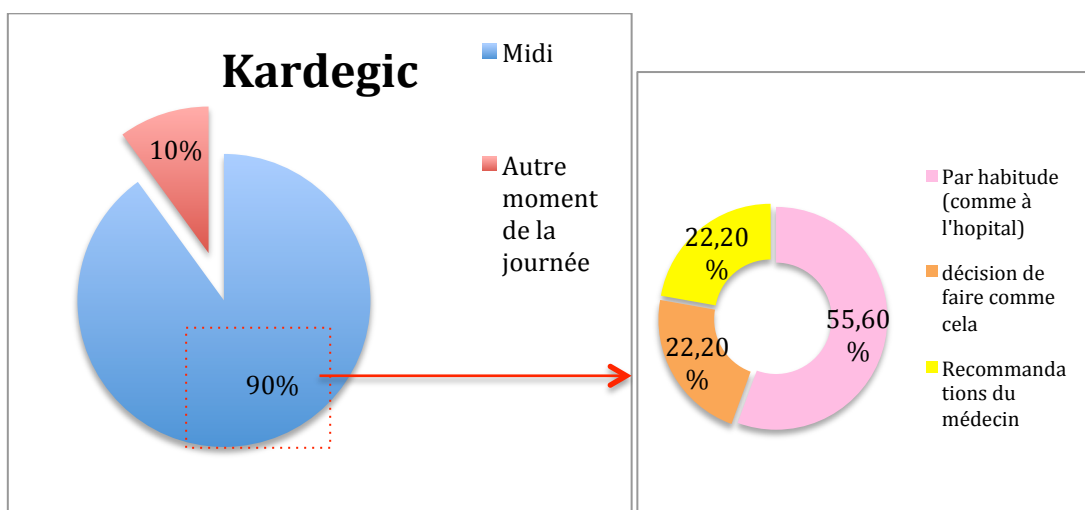


## **D. Gestion des médicaments par les patients quand il y a aucune précision sur l'ordonnance**

### **⇒ Kardegic®**

90% des patients prennent le Kardégic® le midi lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 55,6% (soit 5 patients /9) le prennent par habitude le midi, ils continuent de faire comme à l'hôpital.
- 22,2% (soit 2 patients /9) ont décidé de le répartir comme cela (soit pour une question d'efficacité soit pour une question pratique).
- 22,2% (soit 2 patients /9) suivent ce que leur a dit le médecin lors de la prescription.



### **⇒ Les autres antiagrégants plaquettaires**

33,3% des patients prennent leur antiagrégant plaquettaire le midi lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

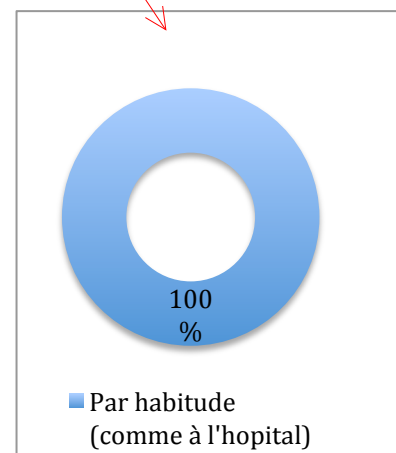
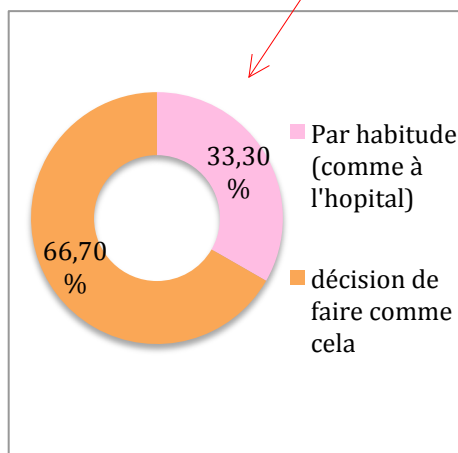
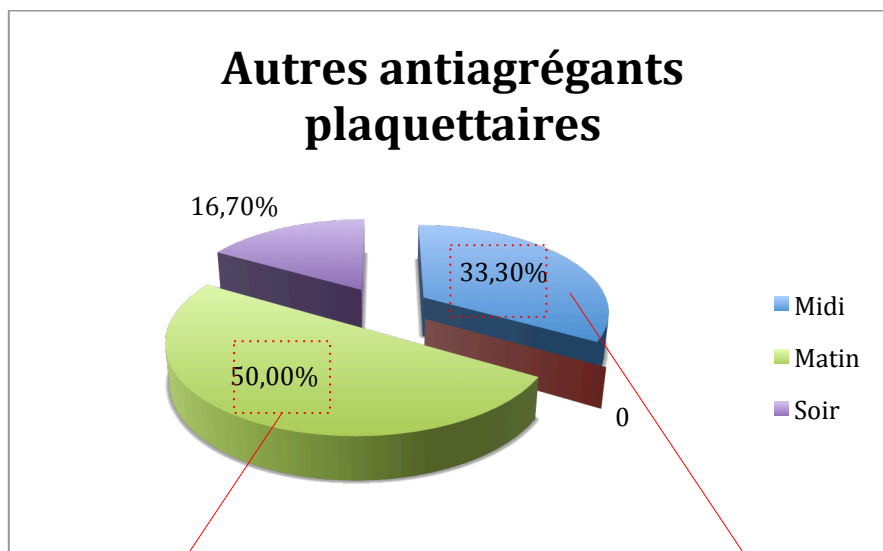
- 100% (soit 2 patients/2) le prennent par habitude le midi car ils continuent de faire comme à l'hôpital



50% des patients prennent leur antiagrégant plaquettaire le matin lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 66,7% (soit 2 patients /3) ont décidé de le répartir comme cela pour une question pratique (les autres prises ne collent pas à leur rythme de vie)
- 33,3% (soit 1 patients /3) le prennent par habitude le matin, ils continuent de faire comme à l'hôpital

16,7% des patients prennent leur antiagrégant plaquettaire le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Ils le prennent par habitude le soir, ils continuent de faire comme ils faisaient à l'hôpital.



⇒ **Les anticoagulants**

100% des patients prennent leur anticoagulant le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 100% (soit 2 patients/2) le prennent par habitude le soir car ils continuent de faire comme à l'hôpital.

⇒ **Les hypolipémiantes**

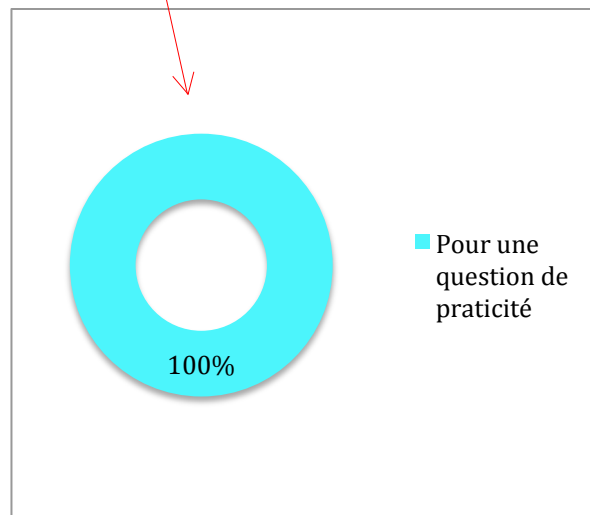
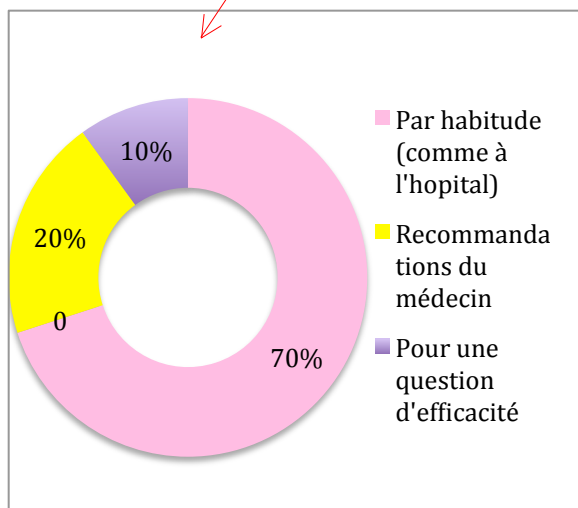
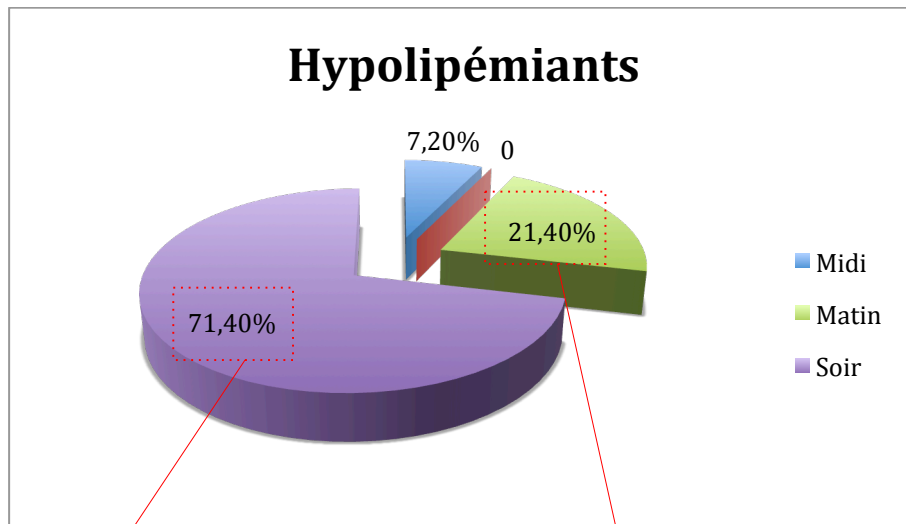
71,4% des patients prennent leur hypolipémiant le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 70% (soit 7 patients/10) le prennent par habitude le soir car ils continuent de faire comme à l'hôpital, comme au centre de rééducation.
- 20% (soit 2 patients/10) suivent ce que leur a dit le médecin lors de la prescription.
- 10% (soit 1 patient/10) ont décidé de le répartir comme cela pour une question d'efficacité.

21,4% des patients prennent leur hypolipémiant le matin lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 100% (soit 3 patients/3) ont décidé de le répartir comme cela pour une question de praticité.

7,2% des patients prennent leur hypolipémiant le midi lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Ils le prennent par habitude le midi.



### ⇒ Les antihypertenseurs

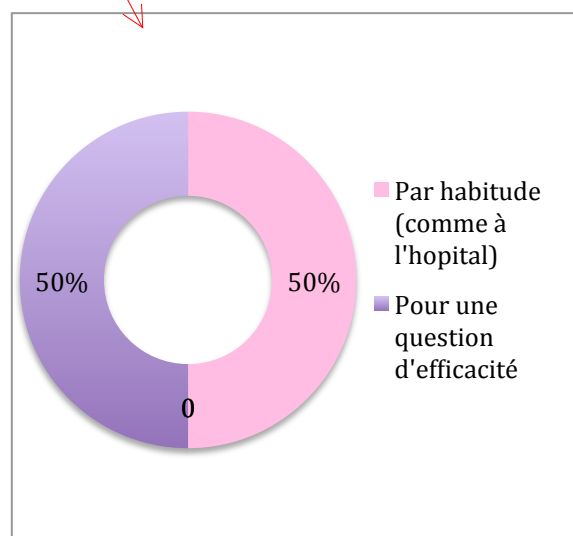
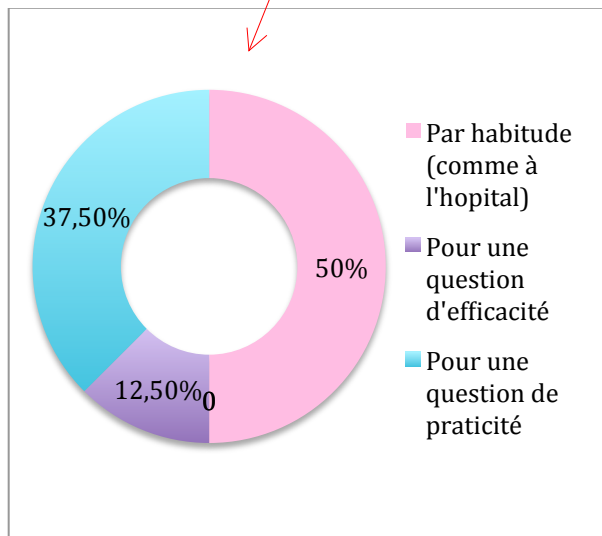
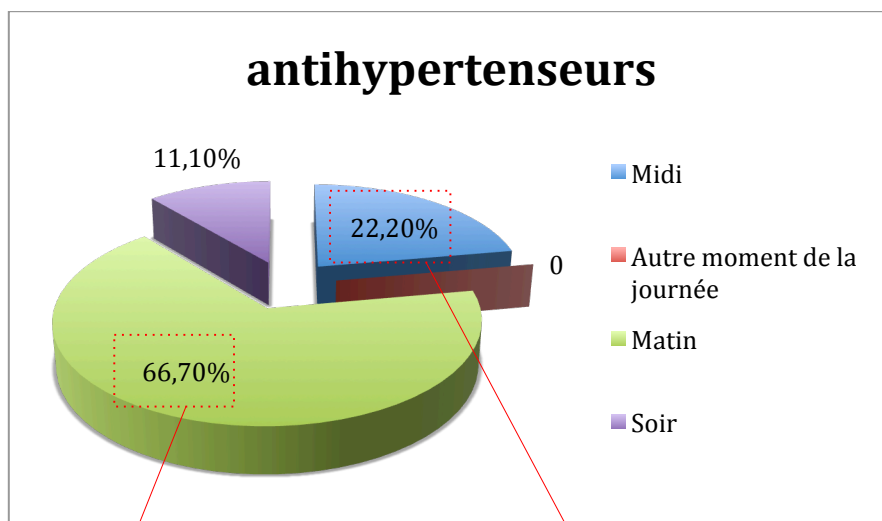
66,7% des patients prennent leur antihypertenseur le matin lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 50% (soit 3 patients/6) le prennent par habitude le soir car ils continuent de faire comme à l'hôpital, comme au centre de rééducation.
- 37,5% (soit 2 patients/6) ont décidé de le répartir comme cela pour une question de praticité.
- 12,5% (soit 1 patient/10) ont décidé de le répartir comme cela pour une question d'efficacité.

22,2% des patients prennent leur antihypertenseur le midi lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour. Parmi eux :

- 50% (soit 1 patient/2) ont décidé de le répartir comme cela pour une question d'efficacité
- 50% (soit 1 patient/2) le prennent par habitude le midi car ils continuent de faire comme à l'hôpital

11,1% des patients prennent leur antihypertenseur le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour pour une question d'efficacité.



⇒ **Les antidiabétiques oraux**

100% des patients prennent leur antidiabétique oraux le matin et le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 2 fois par jour. Et 100% des patients prennent leur antidiabétique oraux le matin, le midi et le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 3 fois par jour

⇒ **Les protecteurs d'estomac**

66,7% des patients prennent leur protecteur de l'estomac le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour.

⇒ **Les antidouleurs neurogènes**

100% des patients prennent leur antidouleur neurogène le matin lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour ; Et 100% des patients les prennent le matin et le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 2 fois par jour.

⇒ **Les antidépresseurs**

50% des patients prennent leur antidépresseur le soir lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour car ils ont tendance à les endormir ; Et 50% des patients les prennent le midi lorsque sur l'ordonnance il y a écrit 1 fois par jour car ils suivent la prescription initiale hospitalière ou dans une optique de ne pas les oublier.

## E. Analyse des modalités de prise selon les classes de médicaments

|   | Avant les repas<br>(pour ne pas les oublier) | Pendant les repas<br>(habitude ou pour éviter pb digestifs) | Après les repas (pour éviter pb digestifs) | Après repas (autres raisons) | Quand ils y pensent |
|---|--|---|--|------------------------------|---------------------|
| <b>Kardegic</b>                           | 60%  | 30%   | 10%  |                              |                     |
| <b>Autres antiagrégants plaquettaires</b> | 68,75%                                       | 31,25%  |  |                              |                     |
| <b>Anticoagulants</b>                     | 71,40%                                       | 14,20%  |  |                              |                     |
| <b>Hypolipémiants</b>                     | 70,60%                                       | 23,50%  |  |                              | 5,90%               |
| <b>Antihypertenseurs</b>                  | 67,60%                                       | 23,50%  |  |                              | 8,80%               |
| <b>Antidiabétiques oraux</b>              | 71,40%                                       | 14,30%  |  | 14,30%                       |                     |
| <b>Protecteurs d'estomac</b>              | 66,70%                                       | 33,30%  |  |                              |                     |
| <b>Antalgiques</b>                        | 83,30%                                       | 16,70%  |  |                              |                     |
| <b>Antidouleurs neurogènes</b>            | 75%  | 25%   |  |                              |                     |
| <b>Antidépresseurs</b>                    | 66,70%                                       | 22,20%  |  | 11,10%                       |                     |
| <b>Anxiolytiques</b>                      | 50%  |   |  | 50%                          |                     |
| <b>Hormones thyroïdiennes</b>             | 66,70%                                       | 33,30%  |  |                              |                     |

⇒ **Kardegic®**

60% des patients (12/20) prennent le Kardegic avant les repas pour ne pas les oublier, 30% des patients (6/20) le prennent pendant le repas par habitude (ils faisaient comme cela au centre de rééducation) ou pour ne pas avoir de problèmes digestifs et 10% des patients (2/20) le prennent après les repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs.

⇒ **Les autres antiagrégants plaquettaires**

68,75% des patients (11/16) prennent les antiagrégants plaquettaires (autre que Kardegic®) avant les repas pour ne pas les oublier et 31,25 % des patients (5/16) les prennent pendant le repas par habitude ou pour ne pas avoir de problèmes digestifs.

⇒ **Les anticoagulants**

71,4% des patients (5/7) prennent les anticoagulants avant les repas pour ne pas les oublier et 14,2 % des patients (1/7) les prennent pendant le repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs.

⇒ **Les hypolipémiants**

70,6% des patients (24/34) prennent les hypolipémiants avant les repas pour ne pas les oublier, 23,5 % des patients (8/34) les prennent pendant le repas par habitude ou pour ne pas avoir de problèmes digestifs et 5,9% des patients (2/34) les prennent quand ils y pensent.

⇒ **Les antihypertenseurs**

67,6% des patients (23/34) prennent les antihypertenseurs avant les repas pour ne pas les oublier, 23,5 % des patients (8/34) les prennent pendant le repas par habitude ou pour ne pas avoir de problèmes digestifs et 8,8% des patients (3/34) les prennent quand ils y pensent.

⇒ **Les antidiabétiques oraux**

71,4% des patients (5/7) prennent les antidiabétiques oraux avant les repas pour ne pas les oublier, 14,3 % des patients (1/7) les prennent pendant le repas par habitude ou pour ne pas avoir de problèmes digestifs et 14,3% des patients (1/7) les prennent après les repas comme indiqué sur la notice.

⇒ **Les protecteurs d'estomac**

66,7% des patients (6/9) prennent les protecteurs d'estomac avant les repas pour ne pas les oublier et 33,3 % des patients (3/9) les prennent pendant le repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs.

⇒ **Les antalgiques**

83,3% des patients (5/6) prennent les antalgiques avant les repas pour ne pas les oublier et 16,7 % des patients (1/6) les prennent pendant le repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs.



⇒ **Les antidouleurs neurogènes**

75% des patients (3/4) prennent les antidouleurs neurogènes avant les repas pour ne pas les oublier et 25 % des patients (1/4) le prennent pendant le repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs.

⇒ **Les antidépresseurs**

66,7% des patients (6/9) prennent les antidépresseurs avant les repas pour ne pas les oublier, 22,2 % des patients (2/9) les prennent pendant le repas pour ne pas avoir de problèmes digestifs et 11,1% des patients (1/9) les prennent après le repas avant de se coucher.

⇒ **Les anxiolytiques**

La moitié des patients (4/8) prennent les anxiolytiques avant les repas pour ne pas les oublier et l'autre moitié restante les prennent après le repas avant de se coucher

⇒ **Les hormones thyroïdiennes**

66,7% des patients (2/3) prennent les hormones thyroïdiennes avant les repas pour ne pas les oublier et 33,3 % des patients (1/3) les prennent pendant le repas.

## **V. Discussion**

Les principaux résultats de cette étude sont que :

- $\frac{3}{4}$  des ordonnances contiennent des informations quant au moment de la journée

- Quand aucune information n'est disponible, les personnes mettent en place une stratégie dans le but d'organiser leur prise de médicament. Dans ce cadre, une grande majorité (60%) reprend ce qui se faisait à l'hôpital, les autres adaptent leur prise à leur quotidien ou à l'idée qu'ils ont du médicament (par exemple efficacité de l'hypolipémiant le soir)
- Lorsque des informations sont écrites sur l'ordonnance la majorité des patients les respectent.
- En ce qui concerne les modalités de prise, jamais rien d'autres n'est mentionné et les patients prennent systématiquement leur médicament en lien avec les principaux repas de la journée et dans ce cadre on retrouve deux stratégies : une grande majorité des personnes prennent leur médicament avant les repas pour ne pas les oublier, la grande majorité des personnes restantes les prennent pendant les repas pour éviter les « problèmes digestifs » et ce quelque soit la classe de médicaments concernés

Il paraît nécessaire que les patients aient des repères d'horaire de prise ; ce qui est d'autant plus important que si les horaires sont imposés, les patients peuvent en être gênés et décaler voir oublier les prise

Il paraît également nécessaire d'informer les personnes sur l'intérêt, la possibilité de prise autour du moment du repas

Comme nous l'avons écrit précédemment, il existe des cas où la prise des médicaments à un moment fixe de la journée peut s'avérer nécessaire pour obtenir une meilleure efficacité. (cf partie II)

En ce qui concerne les médicaments cardiovasculaires (Hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires, antihypertenseurs et anticoagulants), lorsque rien n'est spécifié sur l'ordonnance les patients vont dans la majorité des cas continuer à les prendre aux mêmes moments qu'à l'hôpital.

- Le Kardegic® le midi
- Les hypolipémiants, et notamment les statines le soir
- Les antihypertenseurs le matin.

Pour ce qui est du Kardegic, dans la littérature, Kriszbachet et al ont montré dans leur article « Aspirin for Stroke Prevention Taken in the Evening? » que l'incidence d'accidents cardiovasculaire est maximale le matin et que la concentration d'aspirine à faible dose est maximale lorsque le médicament est pris le soir. Pour ce qui est de la prise au cours des repas rien n'est spécifié. Il est mentionné dans la monographie de cette classe de médicaments que le comprimé peut être pris à n'importe quel moment de la journée, pendant ou entre les repas.

Cependant, cette étude évoque une meilleure efficacité lorsque l'aspirine est prise le soir pour la prévention du risque d'AVC mais cela n'a pas été démontré.

Pour ce qui est des statines, seule la simvastatine doit être prise le soir pour optimiser la baisse du LDL-cholesterol car elle a une demi vie courte. Dans les monographies la prise du soir est seulement mentionnée pour la simvastatine et rien n'est mentionné en terme de moment de prise pour les autres molécules plus récente avec une demi vie beaucoup plus longue, aux alentours de 24h.

Pour ce qui est des anti-hypertenseurs, la prise le matin le plus tôt possible, est conseillée dans les RCP car ils sont plus efficaces et mieux tolérés quand ils sont pris le matin.

En effet, pour les bêta bloquants notamment le bisoprolol, l'acébutolol et l'aténolol il est dit dans les RCP de les prendre en une prise de préférence le matin avant, pendant ou après les repas. Pour le sotalol, par contre, il est indiqué de le prendre en dehors des repas.

Pour le diltiazem, l'heure de la prise au moment de la journée est indifférente mais elle doit rester relativement constante. Et pour le vérapamil, il est conseillé de le prendre le matin.

Pour le lisinopril, l'heure de la prise au moment de la journée est indifférente mais elle doit rester relativement constante. Et pour le périndopril, il est par contre précisé de le prendre le matin avant le repas.

## **PARTIE IV :**

# **Le rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien doit s'assurer que le patient est en mesure de prendre son traitement or l'étude montre que lorsque le médecin ne précise pas de posologie et de moments de prise d'un médicament, la majorité des patients continuent à faire comme ce qu'ils faisaient à l'hôpital même si cela ne correspond pas réellement à leur rythme de vie ce qui peut avoir des conséquences sur l'observance du traitement.

Le pharmacien a dans ce cas un rôle primordial à jouer : il est le dernier « maillon de la chaîne » des professionnels de santé et a l'opportunité d'améliorer la gestion des médicaments par les patients.

## **I. Rôle du pharmacien**

### **A. Rôles classiques du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine a pour mission, d'assurer la préparation, la dispensation et la vente de produits de santé règlementés dans un but de protection de la santé publique.

Conformément à l'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique, l'activité centrale du pharmacien d'officine est la dispensation du médicament, qui contient un processus d'analyse, de décision, de conseil et d'orientation du patient

***Art. R.4235-48 :*** « *Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

*1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;*

*2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;*

*3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

*Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.*

*Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient »*

et aboutit ou non à la délivrance d'un produit conformément à l'article R.4235 - 61 du Code de la Santé Publique.

**Art R.4235-61** : « *Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance.* »

L'analyse de l'ordonnance, mission fondamentale du pharmacien, est un acte professionnel dont l'objectif est de sécuriser la délivrance des médicaments et lutter contre la iatrogénèse médicamenteuse. Elle comporte deux étapes essentielles :

- l'analyse règlementaire consistant à vérifier la conformité de l'ordonnance (identification du prescripteur, interrogatoire du malade...);
- l'analyse pharmacothérapeutique consiste à vérifier les interactions médicamenteuses possibles, les posologies (doses, durée et rythme d'administration), les effets indésirables potentiels ou les contre-indications. La détection d'une interaction entre plusieurs médicaments est analysée par le pharmacien : mécanisme en cause, conséquences possibles et possibilité de remplacement par un autre médicament avec l'accord du médecin, conformément aux dispositions de l'article L.5125-23 du Code de la Santé Publique.

Les pharmaciens ont alors le devoir d'actualiser leurs connaissances afin de remplir leurs missions (Art R.4235-11 CSP).

Depuis la loi du 30 janvier 2007, le pharmacien dispose d'un outil d'aide à la dispensation pharmaceutique, le Dossier Pharmaceutique (DP). Il est destiné à

favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments. Lorsqu'il est créé et effectivement alimenté, le pharmacien peut avoir, via la carte vitale du patient, une vision globale sur la prise en charge médicamenteuse du patient durant les quatre derniers mois ce qui doit permettre d'éviter des interactions médicamenteuses mais aussi de relever des contre-indications entre plusieurs médicaments délivrés à différentes occasions.

Une autre mission fondamentale du pharmacien, à l'issue de l'analyse de l'ordonnance consiste à délivrer des informations et les conseils sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. Les pharmaciens donnent alors des informations sur les effets secondaires, les actions pharmacologiques et les modalités de prise, ce qui permet au patient de tirer le meilleur parti de son traitement médicamenteux. Pour bien informer le malade au moment de la dispensation il faut respecter la démarche suivante :

- faire reconnaître le médicament par le malade et lui expliquer à quoi il sert
- expliquer le mode d'emploi de la forme galénique
- informer sur la fréquence d'administration et la durée du traitement :
- mettre en garde contre les traitements cumulés (l'automédication, prévenir une pharmacodépendance)
- signaler les effets secondaires les plus graves
- expliquer les moments de prise par rapport aux repas lorsque cela est nécessaire.

Ce rôle d'information, de prévention et de conseil a été particulièrement renforcé depuis la loi HPST du 21 juillet 2009 et la nouvelle convention pharmaceutique du 4 avril 2012.

## **B. Les nouvelles missions du pharmacien pour améliorer la gestion des médicaments par les patients**

### ***1) Rôle d'accompagnement pharmaceutique***

La convention nationale de 2012 définit le concept d'accompagnement pharmaceutique du patient.

Cet accompagnement pharmaceutique, qui fait déjà partie intégrante de la profession de pharmacien, a lieu le plus souvent directement au comptoir, lors de la dispensation des médicaments. Il est constitué des informations et recommandations dispensées aux malades lors de leurs visites à l'officine. Le pharmacien, expert en médicaments, est le dernier professionnel de santé en contact avec le patient pendant le démarrage ou lors du renouvellement de son traitement. Il occupe donc une place privilégiée pour compléter la consultation médicale, afin de mieux informer et suivre ses patients, en répondant à leurs interrogations si nécessaire.

Son but est d'assurer que le traitement médicamenteux d'un patient soit initié, suivi et évalué dans les meilleures conditions possibles. Elle vise également à ce que le patient connaisse au mieux son traitement et son utilité, afin de favoriser le plus possible son observance.

Cet accompagnement pharmaceutique est particulièrement bénéfique dans un certain nombre de situations, et notamment :

- Traitements au long cours
- Traitement de type particulier
- Certains types de patients : nouveau-nés, nourrissons, personnes âgées...

La teneur de cet accompagnement pharmaceutique porte sur les informations principales à connaître par le patient sur le contenu et le déroulement de son traitement, et notamment :



- Posologie
- Durée du traitement
- Modalités de prise ou d'utilisation
- Informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré
- Informations nécessaires en cas de substitution d'un médicament princeps par un générique
- Précaution particulières à prendre
- Moment de prise par rapport aux repas
- Éléments nécessaires à la bonne compréhension du traitement par le patient
- sur l'importance du suivi et de la détection des complications...)

## ***2) La réalisation d'entretien pharmaceutique***

La réalisation des entretiens pharmaceutiques a été votée en 2012 et est apparue dans le journal officiel le 27 juin 2013.

Les entretiens pharmaceutiques ont pour objectifs de :

- Favoriser le bon usage du médicament par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux patients.
- Garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement.

Le premier entretien pharmaceutique mis en place est celui sur les AVK. En effet, les AVK sont responsables de 17000 hospitalisations par an et de 6000 décès par an.

Les entretiens pharmaceutiques réalisés par le pharmacien peuvent suivre les questions types fournies ou réaliser leur propre plan comme cela a été fait par exemple au sein de l'hôpital Percy à Paris, hôpital très orienté sur les entretiens pharmaceutiques : plan PHARMACO.

- **P**rincipes : Le pharmacien pose des questions ouvertes sur le nom du médicament, son dosage et pourquoi cela lui a été prescrit.
- **H**ypericum perforatum (Millepertuis) : le pharmacien explique les conduites à tenir en cas de prise concomitante avec du millepertuis
- **A**utomédication : interactions médicamenteuses avec l'aspirine, l'AINS et les conduites à tenir
- **R**isques :
  - o Saignement, thromboses
  - o Savoir repérer les risques et connaître la conduite à tenir
- **M**odalités de prise :
  - o Interaction avec l'alimentation
  - o Quoi faire en cas d'oubli de prise.
- **ACO** pour anticoagulants.

Pour résumé, les entretiens pharmaceutiques ont pour objectif de contribuer au bilan éducatif du patient. L'entretien est mené à l'aide de questions ouvertes pour permettre au patient d'exprimer ses connaissances, croyances et représentations de sa pathologie et de ses traitements. Un ensemble de questions type est fourni mais le pharmacien a la liberté de les adapter à son patient. Cette démarche a pour but de redonner au patient la perception de contrôle et d'auto-détermination. Le pharmacien lors de ces entretiens pharmaceutiques peut utiliser de nombreux documents mis à sa disposition.

## II. Quelle attitude doit adopter le pharmacien devant une ordonnance ?

### A. Réglementation de la prescription médicale

A la fin d'une consultation le médecin va formuler ses prescriptions (conseils, traitements médicamenteux, analyses biologiques...) par une ordonnance qui engage sa responsabilité.

Conformément à l'article R.5132-3 du Code de la santé Publique, l'ordonnance doit indiquer lisiblement :

- le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification ou le titre du prescripteur, son identifiant, son adresse, sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée ;
- la dénomination du médicament ou du produit prescrit (princeps, dénomination commune internationale (DCI), sa posologie et son mode d'emploi, et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée ; soit la durée du traitement, soit le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.
- Elle mentionne les nom et prénoms, le sexe et l'âge du patient et si nécessaire sa taille et son poids

***Art R.5132-3 :*** « *La prescription de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine mentionnés à la présente section est rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance et indique lisiblement :*

*1° Le nom, la qualité et, le cas échéant, la qualification, le titre, ou la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article R. 5121-91, son identifiant lorsqu'il existe, son adresse, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée, et pour les*

*médicaments à prescription hospitalière ou pour les médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé ;*

*2° La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie et le mode d'emploi, et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée ;*

*3° La durée de traitement ou, lorsque la prescription comporte la dénomination du médicament au sens de l'article **R. 5121-2**, le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription ;*

*4° Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière, la date à laquelle un nouveau diagnostic est effectué lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation le prévoit ;*

*5° Les mentions prévues à l'article **R. 5121-95** et au huitième alinéa de l'article **R. 5121-77** lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation les prévoit ;*

*6° Le cas échéant, la mention prévue à l'article **R. 5125-54** ;*

*7° Les nom et prénoms, le sexe et l'âge du malade et, si nécessaire, sa taille et son poids. »*

Dans le code de la santé publique, la notion de posologie n'est pas clairement définie : il peut aussi bien s'agir du nombre de prises par jour (soit 1 par jour par exemple) que de quelque chose de beaucoup plus détaillés avec par exemple le détail des prises (1 comprimé le matin avec un verre d'eau...).

D'après le dictionnaire médical de l'académie de médecine, la notion de posologie est définie comme « la règle d'emploi d'un médicament, telle que prescrite par le médecin au malade : quantité totale du médicament à introduire dans l'organisme au cours de la journée, de la semaine ou du mois, mode d'administration (ingestion, injection...), rythme d'absorption (horaires, liens avec les repas), prises éventuelles avec l'eau ou une autre boisson.

Toutes les formes de prescription étant acceptées, le pharmacien va ainsi avoir un rôle important de conseil du patient selon le type d'ordonnance auquel il est confronté.

## **B. Attitude à adopter devant une ordonnance sans détails**

Devant une ordonnance peu détaillée, ne comportant pas de détails sur les heures de prises le pharmacien va avoir un rôle important de conseils auprès du patient.

En effet, le pharmacien connaît souvent ses patients depuis longtemps et il a acquis leur entière confiance. Il est alors plus facile pour les patients de pouvoir discuter librement avec lui.

Son rôle va donc être de questionner le patient en utilisant des questions ouvertes afin qu'il réponde librement. Le but étant de faire ressortir les habitudes de prises du patient et les moments auxquels il compte prendre son traitement.

Le pharmacien devra alors analyser si le plan de prise élaboré par le patient n'influe pas sur l'absorption ou l'efficacité du traitement ou la toxicité. Il élaborera en suivant un plan de prise en accord avec les habitudes du patient et avec la pharmacocinétique des médicaments.

En effet, même si la plupart des médicaments cardiovasculaires sont des médicaments peu contraignants en terme de moment de prise dans la journée, le pharmacien aura un rôle important de conseils pour certaines classes pharmacologiques utilisées.

Par exemple, il devra expliquer au patient pourquoi dans le cas des AVK que ceux-ci doivent se prendre le soir à heure fixe : habitude prise pour que la dose du soir soit modifiée par le médecin traitant lorsque la prise de sang est réalisée le matin.

Il sera également important d'insister que le patient puisse prendre ses médicaments au moment de la journée ou il pense avoir tendance à moins les oublier. Mais s'il décide de les prendre le matin par exemple il faudra qu'ils les prennent tous les jours le matin pour que le suivi du traitement soit le plus juste possible.

Pour les diurétiques par exemple, le pharmacien pourra conseiller le patient de plutôt les prendre le matin pour éviter les levers nocturnes.

Cependant, l'élaboration du plan de prise adapté à son traitement, et prenant en compte son éventuelle automédication prend beaucoup de temps et ne peut pas forcément être réalisé au comptoir. Le pharmacien pourra alors proposer au patient de réaliser un entretien pharmaceutique pour pouvoir prendre le temps de discuter avec le patient et sur ses habitudes afin d'améliorer l'observance notamment du patient.

### **C. Attitude à adopter devant une ordonnance contenant des détails**

Si l'ordonnance est bien rédigée, c'est-à-dire si elle contient des détails de prises, il sera plus facile au pharmacien de détecter une éventuelle erreur de spécialités car certaines posologies sont typiques ; il y a par exemple une grande différence entre trois comprimés par jour et trois comprimés par prise. Par exemple, prescription de Zolpidem 1000mg Un comprimé matin, midi et soir au lieu de Doliprane 1000mg.

Il est aussi plus facile et plus rapide pour le pharmacien d'analyser le plan de prise et de l'expliquer au patient : une bonne compréhension étant souvent la première étape pour une bonne observance.

Si l'ordonnance est détaillée la partie d'analyse pharmacocinétique du pharmacien sera facilitée mais il devra rester vigilant et être attentif sur l'observance du patient.

Par exemple, beaucoup de patient lors d'un renouvellement vont prendre tous leur traitement sauf le Kardegic®. C'est dans ces cas là que le rôle du pharmacien est encore plus important : il faudra en discutant avec le patient qu'il comprenne pourquoi il lui reste encore du kardegic®. Souvent le problème vient soit de la galénique, la forme sachet n'étant pas pratique surtout dans les déplacements ou sur l'heure de prise. Le pharmacien pourra alors proposer des alternatives au patient comme décaler la prise du kardegic® au matin ou au soir lorsque cela arrange le patient tout en tenant compte de

la pharmacocinétique et des possibles interactions avec les aliments ou les autres médicaments, et il pourra également proposer au patient de voir avec son médecin pour passer sur une forme comprimé et non plus sachet.

Le pharmacien dispose pour cela de nombreux outils pour améliorer la gestion des médicaments et par la même occasion l'observance des patients.

## **CONCLUSION**

Lors de cette étude il a été montré que le pharmacien a un rôle primordial, et notamment lorsque les ordonnances ne sont pas détaillées, dans l'accompagnement du patient afin que celui-ci gère au mieux ces médicaments. En effet, d'après la loi, une ordonnance doit comporter une posologie mais rien n'est spécifié par rapport à la nature de la posologie : elle peut être détaillée ou non détaillée, ce qui laisse une place primordiale de conseil au pharmacien.

Le pharmacien doit notamment pouvoir informer des aliments à éviter et au contraire de l'importance ou non de prendre les médicaments au cours des repas. Il devra conseiller de les prendre avec un verre d'eau et de s'alimenter de manière variée et équilibrée au cours du traitement afin de prévenir les interactions entre les aliments, les boissons et les médicaments.





## **ANNEXES : Articles du Code de la santé Publique**

### **Article R4235-11**

Les pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances.

### **Article R4235-48**

Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

### **Article R4235-61**

Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance.

### **Article R5121-2**

Modifié par [Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 - art. 3](#)

Le nom d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant l'exploitation du médicament. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune.

#### Article R5121-77

L'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation temporaire d'utilisation ou l'autorisation d'importation d'un médicament peut classer celui-ci dans une des catégories de médicaments soumis à prescription restreinte suivantes :

1° Médicament réservé à l'usage hospitalier ;

2° Médicament à prescription hospitalière ;

3° Médicament à prescription initiale hospitalière ;

4° Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes ;

5° Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Le classement d'un médicament dans la catégorie mentionnée au 5° ne fait pas obstacle à son classement dans une autre catégorie de médicaments soumis à prescription restreinte.

L'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation temporaire d'utilisation ou l'autorisation d'importation d'un médicament soumis à prescription restreinte peut, pour tout ou partie des risques liés à son utilisation, imposer au prescripteur de mentionner sur l'ordonnance qu'il a informé le patient de ces risques.

Lorsque la spécialité de référence d'une spécialité générique est classée dans une catégorie de médicaments soumis à prescription restreinte, l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité générique procède au même classement.

#### **Article R5121-91**

Le classement dans la catégorie des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes a les effets suivants :

1° La prescription ou la prescription initiale du médicament est réservée aux médecins auxquels a été reconnue une qualification de spécialiste dans les conditions prévues par le [décret n° 2004-252 du 19 mars 2004](#) relatif aux conditions dans lesquelles les docteurs en médecine peuvent obtenir une qualification de spécialiste ;

2° Dans l'hypothèse où seule la prescription initiale du médicament est réservée à certains médecins spécialistes, le traitement peut, après la première prescription, être renouvelé par tout médecin dans les conditions de droit commun. L'ordonnance de renouvellement, lorsqu'elle est rédigée par un prescripteur autre que ceux qui sont autorisés à effectuer la première prescription, reprend les mentions de l'ordonnance initiale. En cas de nécessité, elle peut comporter une modification de la posologie ou de la durée du traitement.

#### **Article R5121-95**

L'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation temporaire d'utilisation ou l'autorisation d'importation du médicament classé dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement indique la nature et la périodicité des examens que le médecin doit prescrire ainsi que, le cas échéant, les conditions dans lesquelles le traitement peut, compte tenu des résultats de ces examens, être conduit.

Elle peut, en outre, prévoir que lorsqu'il prescrit le médicament, il mentionne sur l'ordonnance que ces examens ont été effectués et que ces conditions sont respectées.

Elle peut aussi lui imposer d'indiquer sur l'ordonnance la date de réalisation de ces examens et le délai au terme duquel l'ordonnance, en l'absence de réalisation des examens requis, devient caduque.

Enfin, elle peut subordonner la mise sur le marché du médicament, eu égard à la surveillance dont il doit faire l'objet, à ce qu'un support d'information ou de suivi du traitement soit mis à la disposition des prescripteurs ou des patients.

#### **Article R5125-23**

La société d'exercice libéral est soumise aux dispositions disciplinaires applicables à la profession de pharmacien. Elle ne peut faire l'objet de poursuites disciplinaires indépendamment de celles qui seraient intentées contre un ou plusieurs associés exerçant leurs fonctions en son sein.

#### **Article R5125-54**

La mention expresse par laquelle le prescripteur exclut la possibilité de la substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 5125-23 est la suivante : "Non substituable". Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité prescrite.

#### **Article R5132-3**

*Modifié par [Décret n°2013-1216 du 23 décembre 2013 - art. 2](#)*

La prescription de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine mentionnés à la présente section est rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance et indique lisiblement :

1° Les nom et prénoms, la qualité et, le cas échéant, le titre, ou la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article [R. 5121-91](#), son identifiant lorsqu'il existe, son adresse professionnelle précisant la mention " France", ses coordonnées téléphoniques précédées de l'indicatif international "+33" et son adresse électronique, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée, et pour les médicaments à prescription hospitalière ou pour les médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé ;

2° La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie et le mode d'emploi, et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée ;

- 3° La durée de traitement ou, lorsque la prescription comporte la dénomination du médicament au sens de [l'article R. 5121-2](#), le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription ;
- 4° Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière, la date à laquelle un nouveau diagnostic est effectué lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation le prévoit ;
- 5° Les mentions prévues à [l'article R. 5121-95](#) et au huitième alinéa de [l'article R. 5121-77](#) lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation les prévoit ;
- 6° Le cas échéant, la mention prévue à [l'article R. 5125-54](#) ;
- 7° Les nom et prénoms, le sexe, la date de naissance du malade et, si nécessaire, sa taille et son poids.

## **Bibliographie**

- (1) AFSSAPS. « Mise Au Point Sur Les Risques Musculaires Des Statines, » Juin 2002.
- (2) « Arrêté Du 28 Novembre 2016 Relatif Aux Bonnes Pratiques de Dispensation Des Médicaments Dans Les Pharmacies D'officine, Les Pharmacies Mutualistes et Les Pharmacies de Secours Minières. » Ordre National des pharmaciens, décembre 2016.
- (3) J-P.BELON, S.FAURE, F.PILLON « Pathologies et Thérapeutiques Commentée ». Elsevier-Masson, 2013.
- (4) S.BERTHELEMY « Médicaments et Alimentation. » Actualités Pharmaceutiques, no. 551 (décembre 2015): 39-42.
- (5) V.BIANCHI, S.EL ANBASSI « Médicaments. » De Boeck université, 2012.
- (6) A.DAHMOUNE, D.SMATI « Aliments et médicaments : principales interactions », 2014
- (7) A.DRAEGER, V.SANCHEZ-FREIRE, E.BABIYUCHUK, K.MONASTYRSKAYA, H.HOPPELER, F.BREIL, M.MOHAUPT. « Statines - Bonnes pour le coeur, problématiques pour les muscles, »
- (8) « Bon usage des Agents antiplaquettaires. » Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, juin 2012.
- (10) « Cours de Pharmacologie Du Système Cardiovasculaire: 4ème Année Pharmacie, » 2014-2013.
- (11) Cours du Dr EL JELJAL « Antivitamines K, adaptation du traitement », 2015
- (12) Cours de C.GOZE « Antiagrégants plaquettaires », 2016-2017

- (13) « Dossier d'information sur les bêtabloquants, » Septembre 2014.
- (14) « Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. » HAS, juillet 2010.
- (15) E.ETIENNE-SELLOUM, S.FAURE « Médicaments du système cardiovasculaire. » Mécanisme d'action des médicaments à La thérapeutique, Elsevier Masson., 2015.
- (16) J.FERRIERES « Facteurs de risque cardiovasculaire - prévention secondaire, » Janvier 2002.
- (17) G.GIRAUD, B.SARRUT « Tables d'utilisations des médicaments ». Frison-Roche., 1998.
- (18) M.GUERRIAUD. « Droit pharmaceutique ». ELSEVIER MASSON, 2016.
- (19) HAS. « Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, » Mars 2007.
- (20) HAS « Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire - actualisation. » HAS, Février 2015.
- (21) HAS « Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, » Avril 2008.
- (22) T.HENDIRI, W.MARTIN, E.CAMENZIND « La prévention secondaire après un infarctus du myocarde. » Revue médicale Suisse, 2001.
- (23) « Interactions des médicaments avec l'alimentation. » PHARMA-FLASH 29, no. 5 (2002).

(24) P.LATRY, M.MOLIMARD, B.DEDIEU, T.COUFFINHAL, B.BEGAUD, K.MARTIN-LATRY  
« Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. » BMC Cardiovascular Disorders, 2011.

(25) P.LESSEUR, F-D.MALEGUE « Médicaments et alimentation: quelles interactions?, »  
aout 2013.

(26) JJ.LIJA, KT.KIVISTÖ, PJ.NEUVONEN « Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin », Clin Pharmacol Ther, 1999

(27) JJ.LIJA, M.NEUVONEN, PJ.NEUVONEN « Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin », Br J Clin Pharmacol, 2004

(28) CH.LUCAS, D.DEPLANQUE « Place des IEC et des statines après un accident vasculaire cérébral. » La Lettre Du Cardiologue, no. 369 (Novembre 2003): 21-24.

(29) K.MARTIN-LATRY, J.CAZAUX, M.LAFITTE, T.COUFFINHAL « Negative impact of physician prescribed drug dosing schedule requirements on patient adherence to cardiovascular drugs. » Pharmacoepidemiology and drug safety 23 (2014): 1088-92.

(30) JL.MCCRIDLE, TC. LI KAM WA, W.BARRON, L-F.PRESCOTT « Effect of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man ». J.Clin pharmacol, 1996.

(31) « Médicaments et alimentation: Avant? Pendant? Après Le Repas? » CAPP-INFO, no. 15 (Novembre 2000).

(32) S.MOULY, M.MORGAND, A.LOPES, C.LLORET-LINORES, J-F.BERGMANN  
« Interactions médicaments-aliments en médecine interne: quels messages pour le clinicien? » La Revue de médecine interne 36 (2015): 530-39.



- (33) P.MURA « Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. »  
Prescrire - Hors Série 2011, 2011, 1–76.
- (34) Ordre national des pharmaciens. « Le Code de déontologie commenté. » Les cahiers  
de l'Ordre national des pharmaciens, Mars 2013.
- (35) Plaquette information Aspirine Protect®
- (36) C.PRESNE « Thérapeutique diurétique. » Néphrologie et thérapeutique, avril 2007,  
392–426.
- (37) D.RATANO, P.BEURET, S.DUNNER, A.ROSSIER, M.ULMANN, G.VOGEL, N.GARIN  
« Dagibatran, Rivaroxaban et Apixaban: le point sur les nouveaux anticoagulants. »  
Forum Med Suisse, no. 13 (2013): 981–85.
- (38) S.SAIVIN, G.HOUIN « Nutrition et médicaments: mise au point sur les aspects  
pharmacocinétiques. » Revue française des laboratoires, no. 334 (Juin 2001): 65–70.
- (39) H.SARIKAYA « La prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral. » Forum  
Med Suisse, 2014, 54–57.
- (40) J.SCHEN « Les statines dans la prise en charge des dyslipidémies. » La Revue Du  
Praticien 61 (Octobre 2001).
- (41) P.SCHIAVI, R.JOCHEMSEN, D.GUEZ « Pharmacokinetics of sustained and immediate  
release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in  
healthy volunteers ». Fundam Clin Pharmacol, 2000.
- (42) Site internet : [Legifrance.gouv](http://Legifrance.gouv)
- (43) Site internet du Conseil National de l'Ordre des médecins.
- (44) Site internet du Conseil National de l'Ordre des pharmaciens.

(45) Site internet du CESSPHARM.

(46) Site internet du dictionnaire médical de l'académie de médecine.

(47) I.TAILLON « Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO). » CHU de Québec, Novembre 2014.

(48) THESE de DARNIS-POULLIN Claire. « Interactions Entre Médicaments, Alimentation et État Nutritionnel. » Université de Bordeaux, 2006.

(49) THESE de DURAND Bérénice « Pourquoi et comment évaluer les interactions médicaments – aliments chez le sujet âgé ? », 2015

(50) THESE de LACHEZE Valérie « Influence de l'alimentation sur les principaux médicaments à visée antihypertensive. » Université de Limoges, 1990.

(51) THESE de SENOUF David Benjamin « Intéractions Statines - Clopidogrel. » Université de Genève, 2005.

(52) Vidal Recos « Post Infarctus », Novembre 2016.

(53) Vidal Recos « Post AVC », 2016

(54) Vidal Recos « Post AOMI », 2016

(55) World Health Organization « Adherence to long-term therapies, evidence for action, » 2003.

## **Serment de Galien**

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre  
des pharmaciens et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec  
conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais  
aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade  
et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun Cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état  
pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes  
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y  
manque.





## RESUME :

Devant l'augmentation des maladies cardiovasculaires chroniques en France, la bonne gestion des médicaments par les patients est devenue un élément important dans la prise en charge. Dans ce contexte, le pharmacien va donc avoir un rôle majeur, en ajoutant à la délivrance des médicaments, un rôle de conseil important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale.

A l'hôpital, il est fréquent d'observer des différences entre la prescription médicamenteuse de l'ordonnance et la manière dont les patients prennent leurs médicaments ou bien d'observer des ordonnances où rien n'est mentionné quand aux modalités de prise.

Dans ce travail, nous présentons une étude réalisée à l'hôpital visant à décrire la manière dont les patients gèrent au quotidien leurs prises de médicaments et l'adéquation entre cette manière de faire et la prescription médicale initiale via l'ordonnance.

Nous discutons ensuite du rôle possible du pharmacien d'officine.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES :

- gestion des médicaments
- interaction médicaments cardiovasculaires et alimentation
- cardiovasculaire
- prévention secondaire
- rôle du pharmacien
- pharmacie