



# Prescription en médecine de premier recours

Dre Margret Francis Dallenbach  
Dr Sascha Pfaender  
Dr François Girardin  
Dr Marius Besson

22 octobre 2008



## Objectifs

- Principes de base de la pharmacologie
- Pièges liés à la prescription des médicaments
- Outils disponibles pour la prescription
- Liste des médicaments SMPR
- Événements indésirables médicamenteux (EIM):  
Quelle réalité épidémiologique?

## Effets indésirables médicamenteux

- Un nombre important d'hospitalisations
  - 4,6% des hospitalisations en 1994 aux USA (1,55 mio)
- Une cause inquiétante de décès
  - 106'000 (95%,76'000-137'000) décès aux USA en 1994
  - Entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cause de décès aux USA

Lazarou et al. JAMA 1998 (15) 279 1200-05

Drug groups most commonly associated with preventable drug-related admissions relating to adverse drug reactions and overtreatment, undertreatment and problems with patient adherence

Drug group	All preventable drug-related admissions, no. (%) (n = 1406)	Adverse drug reactions and overtreatment no. (%) (n = 1263)	Patient adherence problems no. (%) (n = 98)	Undertreatment no. (%) (n = 45)
Antiplatelets (including aspirin when used as an antiplatelet)	225 (16.0)	219 (17.3)	2 (2.0)	4 (8.9)
Diuretics	223 (15.9)	202 (16.0)	20 (20.4)	3 (2.2)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	155 (11.0)	151 (12.0)	4 (4.1)	0
Anticoagulants	117 (8.3)	113 (8.9)	4 (4.1)	0
Opioid analgesics	69 (4.9)	68 (5.4)	1 (1.0)	0
β-Blockers	65 (4.6)	56 (4.4)	4 (4.1)	5 (11.1)
Drugs affecting the renin-angiotensin system (e.g. angiotensin converting enzyme inhibitors)	62 (4.4)	58 (4.6)	4 (4.1)	0
Drugs used in diabetes	49 (3.5)	40 (3.2)	9 (9.2)	0
Positive inotropes	45 (3.2)	41 (3.2)	3 (3.1)	1 (2.2)
Corticosteroids	44 (3.1)	41 (3.2)	2 (2.0)	1 (2.2)
Antidepressant	42 (3.0)	41 (3.2)	1 (1.0)	0
Calcium channel blockers	39 (2.8)	34 (2.7)	1 (1.0)	4 (8.9)
Antiepileptics	32 (2.3)	11 (0.9)	8 (8.2)	13 (28.9)
Nitrates	24 (1.7)	15 (1.2)	5 (5.1)	4 (8.9)
Inhaled corticosteroids	8 (0.6)	0	7 (7.1)	1 (2.2)
Potassium channel activators	7 (0.5)	1 (0.1)	2 (2.1)	4 (8.9)
Anti-asthmatics*	5 (0.4)	0	5 (5.1)	0
Total	1211 (86.1)	1091 (86.4)	82 (83.7)	40 (88.9)

\*Inhaled and oral bronchodilators and corticosteroids and other antiasthmatic drugs.

Howard et al. Br J Clin Pharmacol.63(2).2006

## Causes des effets indésirables médicamenteux évitables

- 4% des hospitalisations.
  - Problème observance (33,3%)
  - Problème prescription (30,6%)
  - Problème monitoring (22,2%)

>50%

Howard RL, British Journal of Clinical Pharmacology 2006

## Situation Clinique

- Le 11 novembre : femme de 21 ans consultant pour nausées et vomissements.
- Un test de grossesse revient + et la patiente, sous Miranova® (levonorgestrel et éthinylestradiol), vous demande comment cela est possible.

## Informations supplémentaires

- Prise correcte de la pilule
- Pas de vomissements, pas de diarrhées
- Médicaments:
  - Prise de ReBalance® (millepertuis) depuis le 10 octobre donné par une amie pour baisse de l'énergie.

Substrats CYP 450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
colchicine								
cortisol								
cyclophosphamide								
dapsone								
delavirdine								
désogestrel								
dexaméthasone								
dextrométhorphan								
diazépam								
diclofénac								
dihydrocodéine								
dihydroergotamine								
diltiazem								
dolasétron								
donépézil								
duloxétine								
dutastéride								
ecstasy (MDMA)								
efavirenz								
ergotamine								
erlotinib								
érythromycine								
ésoméprazole								
éthanol								
<b>éthinylestradiol</b>								
éthosuximide								

## Situation clinique

Inducteurs CYP 450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5
ifosfamide							
isoniazide							
lansoprazole							
légumes (choux, brocolis)							
meprobamate							
<b>millepertuis</b>							
modafinil							
névirapine							
oméprazole							
oxcarbazépine							

## Définition d'une interaction

- Modification quantifiable de la **concentration** ou de l'**effet clinique** d'un médicament en raison de la prise d'une autre substance (médicaments, toxiques, aliments, herbes).

The screenshot shows the UpToDate ONLINE 16.2 interface. At the top, there are navigation tabs for 'New Search', 'Patient Info', and 'What's New'. Below this is a search area with a text input field containing 'New Search:', a dropdown arrow, and 'Go' and 'Clear' buttons. A red circle highlights the dropdown menu, which shows 'Drug Interactions' as the selected option.

The screenshot displays the Lexi-Comp Online Interaction Monograph for Oral Contraceptive (Estrogens) / St John's Wort. The interface includes a search bar, a list of selected items (Ethinyl Estradiol and St John's Wort), and detailed information about the interaction, including risk rating, summary, patient management, and discussion.

**Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph**

**Title** Oral Contraceptive (Estrogens) / St John's Wort

**Risk Rating** D: Consider therapy modification

**Summary** St John's Wort may diminish the therapeutic effect of Oral Contraceptive (Estrogens). Contraceptive failure is possible. **Severity** Major **Reliability Rating** Excellent

**Patient Management** Contraceptive failure seems possible. Consider using a product other than St John's wort. If St John's wort must be used in a patient desiring effective birth control, oral contraceptives may not provide adequate protection. Patients should be instructed to use alternative, nonhormonal contraceptives. It is important to note that breakthrough bleeding, though an important sign regarding the diminished effect of oral contraceptives, might not be present in spite of the occurrence of an interaction.

**Oral Contraceptive (Estrogens) Interacting Members** Ethinyl Estradiol, Mestranol

**Discussion** A report describes several cases of breakthrough bleeding that occurred in patients receiving concomitant oral contraceptives and St John's wort.<sup>1</sup> The half-life of ethinyl estradiol (0.035 mg as part of a combination containing norethindrone 1 mg) was decreased approximately 50% in 12 normal premenopausal women during concomitant administration of St John's wort (300 mg three times daily for 2 cycles of oral contraceptive administration).<sup>2</sup> The incidence of breakthrough bleeding increased 3.5-fold during St John's wort administration. Another study demonstrated no significant pharmacokinetic effect of St John's wort (300 mg extract given 2 to 3 times daily) on serum estradiol or progesterone concentrations (0.02 mg ethinyl estradiol, 0.15 mg desogestrel daily) for one cycle of oral contraceptive administration.<sup>3</sup> No changes in follicle maturation occurred; however, intracyclic bleeding was increased in the St John's wort-treated group. It is presumed that such effects are due to decreased circulating hormones in response to induction of CYP enzymes by St John's wort. At least one case of unexpected pregnancy in a patient taking an oral contraceptive and St John's wort has been published.<sup>4</sup>

**Footnotes**

1. Yue QY, Bergquist C, and Gerden B, "Safety of St John's Wort," *Lancet*, 2000, 355(9203):576-7 (letter).
2. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al, "The Interaction Between St John's Wort and an Oral Contraceptive," *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74(6):525-35.
3. Pfunder A, Schiesser M, Gerber S, et al, "Interaction of St John's Wort With Low-Dose Oral Contraceptive Therapy: A Randomized Controlled Trial," *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(6):683-90.
4. Schwarz U, Buschel B, and Kirch W, "Unwanted Pregnancy on Self-Medication With St John's Wort Despite Hormonal Contraception," *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(1):112-3.



## Catégorie de délivrance

- **A.** Produits disponibles uniquement sur ordonnance (non renouvelable)
- **B.** Produits disponibles sur ordonnance médicale (renouvelable)
- **C.** Produits sans ordonnances disponibles uniquement en pharmacies
- **D.** Produits disponibles en droguerie et pharmacie
- **E.** Produits disponibles dans tous les commerces

## Messages

- Effet indésirable médicamenteux (EIM) lié à une interaction pharmacocinétique
- Recherche systématique des médicaments pris en automédication (yc thés, herbes, autres)
- Connaître les catégories de délivrance en CH. ( et ailleurs selon le contexte)
- Savoir prévenir les EIM en recourant à des outils adéquats

## Retour à la consultation du 10 novembre

- La date des dernières règles: 14 octobre.
- Date de conception: 28 octobre
- Le jour de la consultation: 13<sup>ième</sup> jour post conception.
- Elle vous mentionne un traitement pour IU qu'elle a reçu dans une permanence: norfloxacine 400mg 2x/j pendant 3 jours du 4 au 6 novembre.

### THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

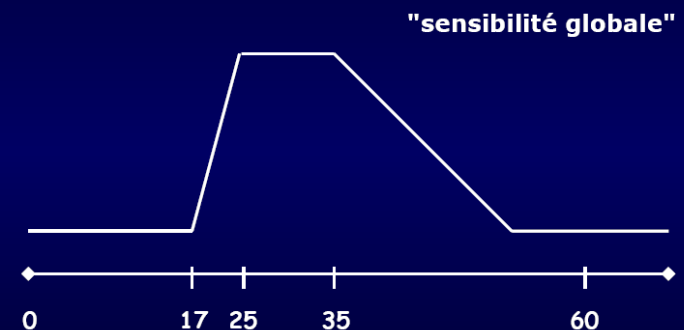
Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

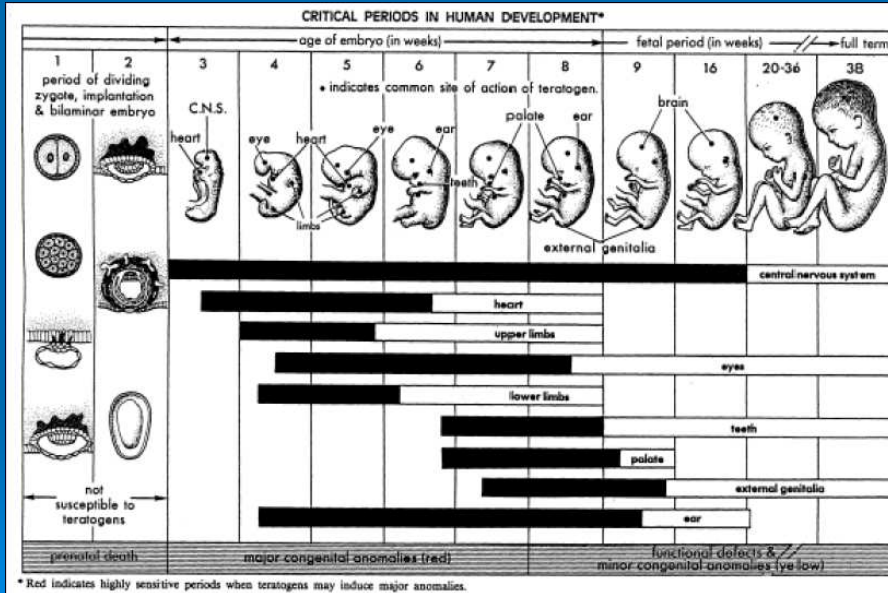
Lancet 16 décembre 1961; 1358

### TERATOGENICITE - Etat de développement

En jours post-conception !







## Catégorie de grossesse

- **Catégorie A:** → OK
- Études contrôlées c/o l'humain n'a pas démontré de toxicité fœtale
  - Acide folique, fer oral, insuline
- **Catégorie B:** → +/- OK
- Pas de risque fœtal c/o l'animal mais absence d'études c/o l'humain; risque chez l'animal mais non confirmé c/o l'humain.
  - Paracétamol, sucralfate, rabéprazole
- **Catégorie C:** → !
- Risque fœtal c/o l'animal et absence d'étude c/o l'humain; absence d'études c/o l'humain et l'animal
  - Oméprazole

## Catégorie grossesse (suite)

- **Catégorie D:** ! uniquement si pas d'alternative
- Évidences positives de risque c/o l'humain
  - BZD, IEC/sartans, tétracyclines, AINS
- **Catégorie X:** → contre-indication absolue!
- Anomalies fœtales démontrées c/o l'animal ou l'humain
  - Thalidomide, Roaccutane, acénocoumarol, statines

## Messages

- Savoir dater la grossesse (en jours post-conception!) pour évaluer la tératogénicité d'un médicament
- Etablir le risque tératogène de la substance (Catégorie de grossesse)
- Evaluer la nécessité d'un traitement lors de la grossesse
- Prendre contact avec un gynécologue et un centre de pharmacovigilance.

**Annonce d'effets indésirables suspects d'un médicament (EI)**

N° \_\_\_\_\_

Initiales du patient	Date de naissance	Sexe	Poids	EI survenu le	Durée de l'EI
____	____/____/____	____	____ kg	____/____/____	____
Prénom Nom	jour mois année	fem. masc.	kg	jour mois année	

Description de l'effet indésirable  
(Diagnostic, symptômes, signes cliniques et évolution) : \_\_\_\_\_

Délai d'apparition\* \_\_\_\_\_

\* Temps écoulé entre l'administration et l'EI (en heures pour les réactions aux vaccins) \_\_\_\_\_  si nécessaire suite au verso

Résultats d'éventuels examens (par ex. laboratoire, histologie) : \_\_\_\_\_

Mesures thérapeutiques prises pour traiter l'EI : \_\_\_\_\_

Conséquences et évolution de l'EI

<input type="checkbox"/> décès	<input type="checkbox"/> hospitalisation nécessaire	<input type="checkbox"/> lésion ou infirmité durable
<input type="checkbox"/> état critique	<input type="checkbox"/> hospitalisation prolongée	<input type="checkbox"/> grave incapacité transitoire / intérêt médical particulier
<input type="checkbox"/> guérison complète	<input type="checkbox"/> pas encore rétabli	<input type="checkbox"/> autre : _____

Amélioration après interruption du traitement suspecté \_\_\_\_\_ Aggravation lors de réexposition \_\_\_\_\_

oui  non  autre : \_\_\_\_\_ avec: \_\_\_\_\_

oui  non  autre : \_\_\_\_\_

Médicaments suspects

Marque déposée	N° du lot (produits sanguins, vaccins etc)	Dose journalière	Mode d' application	Administration du*	au**	Indication
1. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Autres médicaments administrés en même temps \_\_\_\_\_