



Prescription en médecine de premier recours

Dr Marius Besson
SMPP

17/11/2010



Objectifs

- ◆ Pièges liés à la prescription des médicaments
- ◆ Outils disponibles pour la prescription
- ◆ Principes de base de la pharmacologie

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^{ème} et la 6^{ème} 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

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 (médic, toxique, aliment, herbe).

Situation clinique

- ◆ Une patiente connue pour une HTA et pour des lombalgies chroniques est sous traitement de:
 - Co-dafalgan ® (codéine/ paracétamol) 2cp 3x/j depuis un mois
 - Beloc ZOK ® (metoprolol) 50 mg/j
- ◆ Elle a été mise récemment sous traitement de Lamisil® (terbinafine) 250 mg/j par un dermatologue pour une onychomycose des pieds.
- ◆ A quoi faut-il s'attendre en terme d'interactions médicamenteuses?
- ◆ Comment y remédier?

En résumé

Médicaments	Substrat		Inhibiteur		Inducteur	
	Majeur	mineur	Puissant	Modéré	Puissant	Modéré
Paracétamol		1A2, 2 E1 I 3A4/5				
Codéine		2D6 I, 3A4/5				
Métoprolol	2D6					
Terbinafine	1 A2, 2 C9, 3 A4/5		2D6			

Carte des interactions pharmacocinétiques

Substrats des CYP P450

codéine	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
colchicine						!		
cortisol								
cyclophosphamide								
dapsone								

Inhibiteurs des CYP P450

méthylprednisolone	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
métoprolol								
miansérine								

terbinafine	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance
 Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14
 Tél. 022 382 99 36 - Fax 022 382 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, mars 2010

L'informatique à la rescousse!

UpToDate
ONLINE 16.2

New Search | Patient Info | What's New

New Search:

Drug Interactions

Lexi-Comp Online™

Lookup

Enter item name to lookup.

Analyze | New List

Codeine

Terbinafine

*Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

*Add another item(s) [Lookup] to Analyze for potential interactions between items in the list.

*Remove item from the list by clicking the check mark next to the item name.

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title Codeine / CYP2D6 Inhibitors (Strong)

Risk Rating D. Consider therapy modification

Summary CYP2D6 Inhibitors (Strong) may diminish the therapeutic effect of Codeine. These CYP2D6 inhibitors may prevent the metabolic conversion of codeine to its active metabolite morphine. **Severity** Moderate **Reliability Rating** Excellent

Patient Management Consider using an alternative analgesic (one that does not require activation via CYP2D6) in patients receiving strong CYP2D6 inhibitors. Monitor for decreased therapeutic response (e.g., analgesia) to codeine when coadministered with strong CYP2D6 inhibitors.

CYP2D6 Inhibitors (Strong) Interacting Members Chlorpromazine, Cincalcet, Cocaine, Delavirdine, FLUoxetine, Lopinavir, Methotrimprazine, Miconazole, PARoxetine, Pergolide, Quinidine, Rilovavir, Terbinafine

Discussion Several studies of healthy volunteers have reported that quinidine, a strong inhibitor of the CYP2D6 enzyme, substantially diminishes codeine's analgesic effects.^{1,2,3,4} In another study, fluoxetine (another potent CYP2D6 inhibitor) significantly decreased codeine consumption in a group of 14 patients addicted to codeine.⁵ Of note, CYP2D6 inhibitors that do not readily cross the blood-brain barrier may not completely inhibit codeine-to-morphine conversion (and thus codeine-related analgesia) as functional CYP2D6 is present in the brain⁶ and may metabolize codeine to morphine locally, leading to preservation of at least some analgesic effects.⁷

Related studies comparing patients or healthy volunteers with a genetic mutation resulting in an absence of functional CYP2D6 (i.e., poor metabolizers, PMs) to those with genetically "normal" CYP2D6 (i.e., extensive metabolizers, EMs) have found similar results, with PMs consistently reporting substantially less analgesic response to codeine as compared to EMs.^{8,9,10,11,12,13,14}

Codeine itself is nearly 200-fold less potent than morphine,¹⁵ but approximately 15% of a codeine dose is converted to morphine via CYP2D6-mediated O-demethylation.^{16,17} Consequently, inhibition of CYP2D6 activity (or presence of genetically dysfunctional CYP2D6) prohibits the conversion of codeine to morphine (decreased by 80-90% with quinidine¹), abolishing much or all of the associated analgesia.

CYP inhibitors have been labeled "strong" because a) the serum concentration of the inhibitor drug required to effectively inhibit the cytochrome enzyme (i.e., inhibition constant (K_i) as established via *in vitro* studies) is likely to be achieved during the course of standard dosing of the drug; or b) *in vivo* pharmacokinetic studies have demonstrated a fivefold increase in the serum concentration of a probe substrate (one known to be primarily metabolized by the enzyme of interest) in the presence of the inhibitor drug administered in standard doses.¹⁸

Footnotes

- Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. "The Effect of Quinidine on the Analgesic Effect of Codeine." *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 42(6):587-91.
- Carraco Y, Sheeler J, Wood AJ. "Impact of Ethnic Origin and Quinidine Coadministration on Codeine's Disposition and Pharmacodynamic Effects." *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 280(1):413-22.

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Département de médecine communautaire et de premier recours
Service de médecine de premier recours

Genève, le 15/11/2010

Ré: M^r GENE Eric

- Nexium op 40mg EO

- Brufen op 600mg EO
1cp 2-3x/j avec repas

- Lamivudine op 250mg EO
1cp/j avant 2meals

D. Besson

Adresse: Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 - CH-1211 Genève 14
Tél. 022 372 89 29 - Fax 022 372 89 99

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Département de médecine communautaire et de premier recours
Service de médecine de premier recours

Genève, le 15/11/2010

Ré: M^r GENE Eric 28/4/1970

- Omeprazol op 40mg EO
1cp/j avant 7j

- Ibuprofene op 600mg EO
1cp 2-3x/j avec repas 7-10j

- Terbinafine op 250mg EO
1cp/j pnt 2meals

D. Besson
8853162

Adresse: Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 - CH-1211 Genève 14
Tél. 022 372 89 29 - Fax 022 372 89 99

Penser et rédiger DCI (Dénomination commune internationale)

Lamisil® Comprimés

Document

	Prix* CHF	Catégorie de vente	Catégorie de remb.		
Lamisil cpr 125 mg 14 (sécables, pour l'utilisation chez l'enfant)	37.20	B	LS		
Lamisil cpr 250 mg 14 (sécables, emballage-calendrier)	58.60	B	LS		
Lamisil cpr 250 mg 28 (sécables, emballage-calendrier)	96.95	B	LS		

*Prix: Prix public max. (TVA incl.) pour les spécialités LS, prix indicatif provenant du fabricant (TVA incl.) pour les spécialités non LS.

Terbinafin Actavis® 125 mg, 250 mg

Document

	Prix* CHF	Catégorie de vente	Catégorie de remb.		
Terbinafin Actavis cp 125 mg 14	29.90	B	LS		
Terbinafin Actavis cp 250 mg 14	45.25	B	LS		
Terbinafin Actavis cp 250 mg 28	73.95	B	LS		

*Prix: Prix public max. (TVA incl.) pour les spécialités LS, prix indicatif provenant du fabricant (TVA incl.) pour les spécialités non LS.

	Prix* CHF	Catégorie de vente	Catégorie de remb.
Nexium cpr MUPS 20 mg 14	42.30	B	LS
Nexium cpr MUPS 20 mg 28	67.55	B	LS
Nexium cpr MUPS 20 mg 56	106.45	B	LS
Nexium cpr MUPS 20 mg 98	170.35	B	LS
Nexium cpr MUPS 20 mg 5 x 20 (emballage hospitalier, blister)		B	
Nexium cpr MUPS 40 mg 14	45.45	B	LS
Nexium cpr MUPS 40 mg 28	72.55	B	LS
Nexium cpr MUPS 40 mg 56	125.90	B	LS
Nexium cpr MUPS 40 mg 98	205.90	B	LS

	Prix* CHF	Catégorie de vente	Catégorie de remb.
Oméprazole Spring caps 20 mg 14	28.65	B	LS
Oméprazole Spring caps 20 mg 28	52.15	B	LS
Oméprazole Spring caps 20 mg 56	92.00	B	LS
Oméprazole Spring caps 20 mg 98	113.60	B	LS
Oméprazole Spring caps 40 mg 7	20.20	B	LS
Oméprazole Spring caps 40 mg 28	64.20	B	LS
Oméprazole Spring caps 40 mg 56	98.50	B	LS



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

Les taxes

- ◆ Validation médicaments
 - 4,32 frs / boîte (ligne)
 - ◆ Conditions: cat A ou B et présente sur la liste de spécialités (LS) => Remboursée par Assurance de base
 - ◆ Comportant la vérification du principe actif, du dosage, de la durée du traitement et des interactions
- ◆ Validation traitement
 - 3,25 frs / ordonnance
 - ◆ => remboursé par l'assurance de base
 - ◆ => principe du « double contrôle »
 - ◆ correspond aux frais de tenue de dossier et le suivi patient (avertissement en cas de retrait du marché de son médicament, archivage des informations et renseignements sur le traitement)
- ◆ Taxe d'urgence: lors des services de garde en dehors des heures d'ouverture =>12,60 frs (remboursé par LAMal)
- ◆ Taxe de nuit: A partir de 23h => 8h. S'ajoute au forfait d'urgence et coûte 21frs (remboursé par LAMal)

III. RECOMMANDATIONS POUR LA RÉDACTION DES ORDONNANCES COMMUNAUTAIRES

Une ordonnance correctement libellée devrait comporter les éléments suivants :

		N°454058
Hôpitaux Universitaires de Genève Service XXX 1211 Genève 14 Tél : 022 382 33 11		1
2	GENÈVE, LE 16 juillet 2008	
3	<u>M. André Dubois, 1920</u>	
4	Rp : Aspirine Cardio	cpr 100 mg 5
6	1 eo 100 cpr	
7	s : 1 comprimé chaque matin	
8	A renouveler pour 3 mois	
9		
10	 Hôpitaux Universitaires de Genève	

- 1 Nom et adresse du prescripteur
- 2 Lieu et date de rédaction de l'ordonnance
- 3 Nom et prénom du patient, année de naissance ou âge, poids pour la pédiatrie ou en cas de poids extrême chez l'adulte
- 4 Rp (recipe, prenez !): nom du médicament ou idéalement dénomination commune internationale (DCI) ; si une préparation originale est indiquée pour des raisons médicales, ajouter la mention « non substituable pour raison médicale » et non pas « sic »
- 5 Forme galénique et dosage unitaire ; si le dosage n'est pas précisé, le pharmacien délivre en général le dosage le plus faible
- 6 Nombre d'emballages, grandeur d'emballage ; eo = emballage original ; si la grandeur de l'emballage n'est pas précisée, le pharmacien délivre en général l'emballage le plus petit
- 7 s (signa, étiquetez !): posologie ; faire remarquer les posologies particulières avec un point d'exclamation ou en écrivant le chiffre en toutes lettres
- 8 Durée du traitement, renouvellements (p. ex. « renouveler 2 fois », « renouveler pour 10 jours » ou « ne pas renouveler »)
- 9 Les espaces vides sont à éviter (risque de falsification)
- 10 Signature manuscrite et tampon ou nom lisible du prescripteur

Quizz



?????