

Cas clinique n°2

Séminaire Inter-Régional
DES de Pharmacie Besançon : 30 & 31 mars 2017

Contexte

- ▶ Mme F, 59 ans
- ▶ Secrétaire médicale à la retraite
- ▶ ATCD médicaux=
 - ▶ PAR diagnostiquée récemment
 - ▶ Dépression majeure
 - ▶ HTA
 - ▶ Canal carpien bilatéral
- ▶ Pas tabac, pas alcool, pas allergies connues



Mode de vie

- ▶ Vit seule à domicile
- ▶ Appartement 2^{ème} étage sans ascenseur
- ▶ Décès de son mari il y a 3 ans (accident de la route)
- ▶ Pas d'enfants
- ▶ Autonome (courses / cuisine) + aide ménagère 3h/semaine



Anamnèse

- ▶ Hospitalisation en psychiatrie
- ▶ Vient pour une réévaluation de sa dépression
- ▶ Depuis le décès de son mari et du fait de sa maladie, Mme F s'est enfermée petit à petit et est tombée en dépression



A l'entrée

► Bilan clinique :

- Poids = 68kg / Taille = 1m60 => **IMC = 26**
- TA = 189/76mmHg / FC = 61 bpm
- Température = 37,2°C

► Bilan biologique :

- CRP = 163 mg/L
- Ionogramme : normal
- Glycémie à jeun = 8,3 mM ou 1,5 g/l
- Créatinine : 93 µM
 - Clairance Cokcroft = 62 ml/min
 - Clairance MDRD = 57 ml/min
- Hémogramme : normal

-
- • Bilan hépatique : normal

Prescription à l'admission

LASILIX 40 MG	2-0-0
ATENOLOL 100 MG	1-0-0
KARDEGIC 75 MG	0-1-0
CONTRAMAL LP 200 MG	1-0-1
DOLIPRANE 1G	1 cp x4/j si douleurs
METHOTREXATE 2,5 MG	4 cp/j
TEMESTA 1 MG	1-1-1
INEXIUM 20 MG	0-0-1
MIANSERINE 60 MG	0-0-1
MINASERINE 30 MG	1-0-0



Analyse pharmaceutique initiale

- ▶ Objectifs thérapeutiques ?
- ▶ Quelle analyse pharmaceutique faites vous ?



Objectifs thérapeutiques

▶ Traitement HTA :

- ▶ LASILIX (furosemide) = diurétique de l'anse
- ▶ ATENOLOL = β -bloquant CS sans ASI

Passage faible membranes biologiques (BHE) ++++

▶ Traitement épisode dépressif

- ▶ MIANSERINE = AD tétracyclique sédatif

▶ Traitement anxiété

- ▶ TEMESTA (lorazepam) = BZD anxiolytique

Demi vie courte (15h)



Objectifs thérapeutiques

▶ Prise en charge PAR

- ▶ Ttt de fond de la PR : METHOTREXATE
- ▶ Ttt symptomatique de la PR :
 - ▶ CONTRAMAL LP (tramadol) = antalgique palier 2
 - ▶ DOLIPRANE (paracetamol) = antalgique palier 1

▶ Médicaments sédatifs

- ▶ TEMESTA , MIANSERINE, CONTRAMAL
- ▶ Effet recherché ++
- ▶ Attention à la vigilance



Analyse pharmaceutique initiale

- ▶ **METHOTREXATE 4 CP par jour ??**
 - ▶ Problème de retranscription à l'entrée?
 - ▶ NEVER EVENTS



NEVER EVENTS

- ▶ Liste des évènements qui ne devraient jamais arriver
 - ▶ Inspirée de la démarche des « Never Events » du NHS

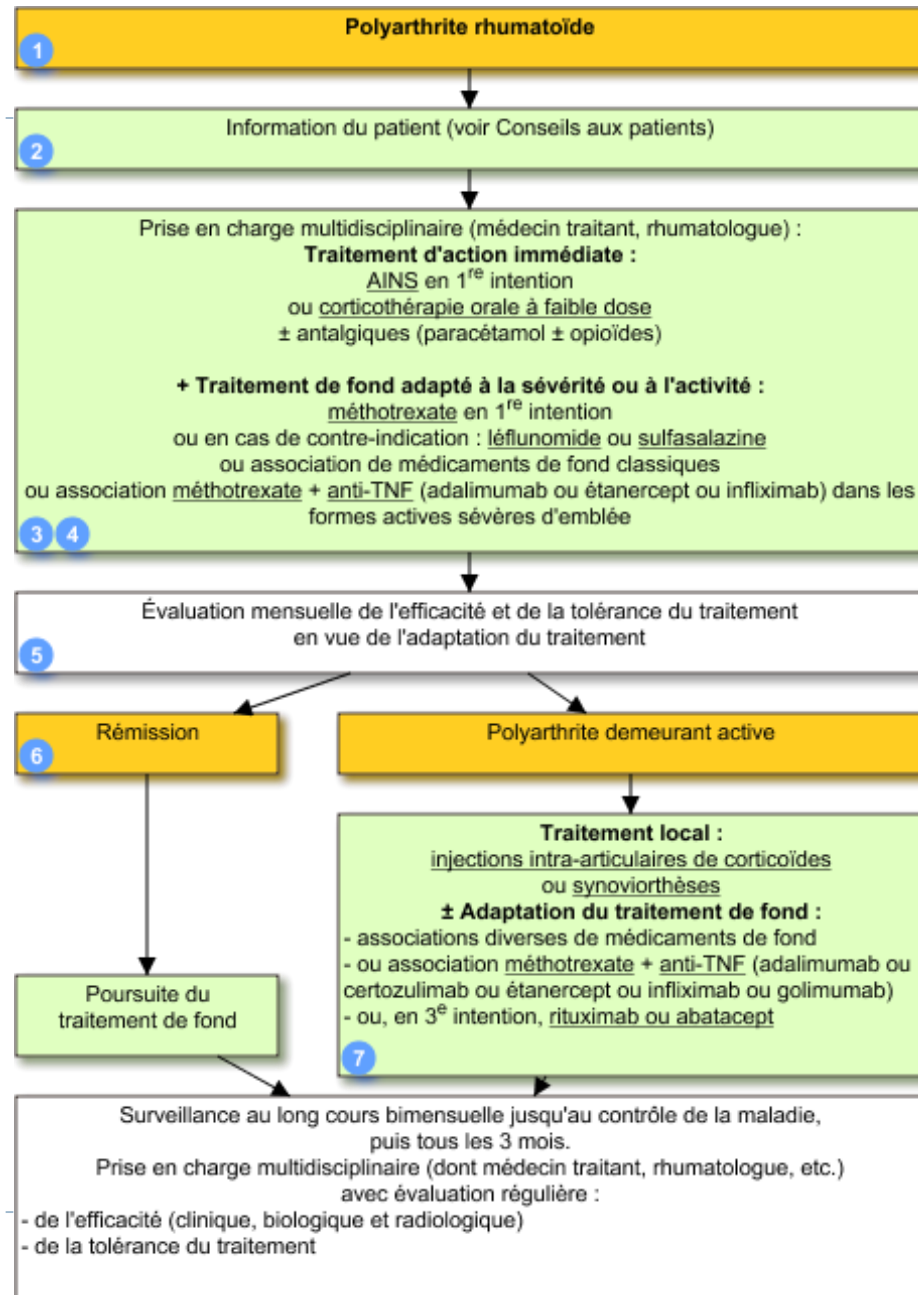
1. Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des **médicaments anticoagulants** ;
2. Erreur lors de l'administration du **chlorure de potassium injectable** ;
3. Erreur de **préparation de spécialités** injectables pour lesquelles les modes de préparation est **à risque**
4. Erreur d'administration par **injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse** ;
5. Erreur d'administration **par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale** ;
6. **Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors oncologie) ;**
7. Erreur d'administration des **anticancéreux** notamment en **pédiatrie** ;
8. Erreur d'administration d'**insuline** ;
9. Erreur d'administration de **spécialités utilisées en anesthésie réanimation au bloc opératoire**
10. Erreur d'administration de **gaz à usage médical** ;
11. Erreur de **programmation des dispositifs d'administration** (pompes à perfusion, seringues électriques...) ;
12. Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de **petits conditionnements unidoses en matière plastique** (exemple : unidose de sérum physiologique, solution antiseptique...) notamment à la maternité ou en pédiatrie.

NEVER EVENTS

- ▶ Indications du méthotrexate par voie orale (Novatrex®, Methotrexate Bellon®, Imeth®)
 - ▶ PAR, psoriasis, traitement d'entretien de certaines leucémies
- ▶ Methotrexate : 1 seule prise par semaine (Hors Cancero)
- ▶ Depuis 2007, l'ANSM reçoit des signalements
 - ▶ Effets indésirables graves pouvant conduire au décès (toxicité hématologique en cas de surdosage)
 - ▶ Erreurs du patient +++ mais aussi à des problèmes de prescription et/ou administration
- ▶ **VIGILANCE +++**
 - ▶ Paramétrage logiciel de prescription
 - ▶ Sensibilisation à l'analyse pharmaceutique



Polyarthrite Rhumatoïde



Analyse pharmaceutique initiale

- ▶ **METHOTREXATE 4 CP par jour ??**
 - ▶ Problème de retranscription à l'entrée ?
 - ▶ NEVER EVENTS !!
 - ▶ PE avec Esomeprazole (INEXIUM) et Aspirine (KARDEGIC)
 - ▶ Diminution élimination MTX -> augmentation toxicité MTX

- ▶ **Pas de supplémentation par SPECIAFOLDINE?**
 - ▶ Mention explicite dans le RCP
 - ▶ Revue Cochrane 2009
 - ▶ Réduction effets indésirables (muqueux, digestif, hémato)
 - ▶ Schéma?
 - ▶ Tous les jours ? Une fois par semaine?
 - ▶ Jamais le jour de la prise du MTX



Durant Hospitalisation

LASILIX 40 MG	2-0-0
ATENOLOL 100 MG	1-0-0
KARDEGIC 75 MG	0-1-0
PROFENID 100 MG	1cp si douleurs (max 4/j)
CONTRAMAL LP 200 MG	1-0-1
CONTRAMAL 50 MG	1 gel x4/j si douleurs
DOLIPRANE 1G	1 cp x4/j si douleurs
METHOTREXATE 2,5 MG	4 cp le jeudi
SPECIAFOLDINE 5 MG	1 cp/j (sauf le jeudi)
TEMESTA 1 MG	1-1-1
INEXIUM 20 MG	0-0-1
ZOLOFT 25 MG	1-0-0
BACTRIM 800 MG	1-0-1



Analyse pharmaceutique

- ▶ Objectifs thérapeutiques ?
- ▶ Quelle analyse pharmaceutique faites vous ?

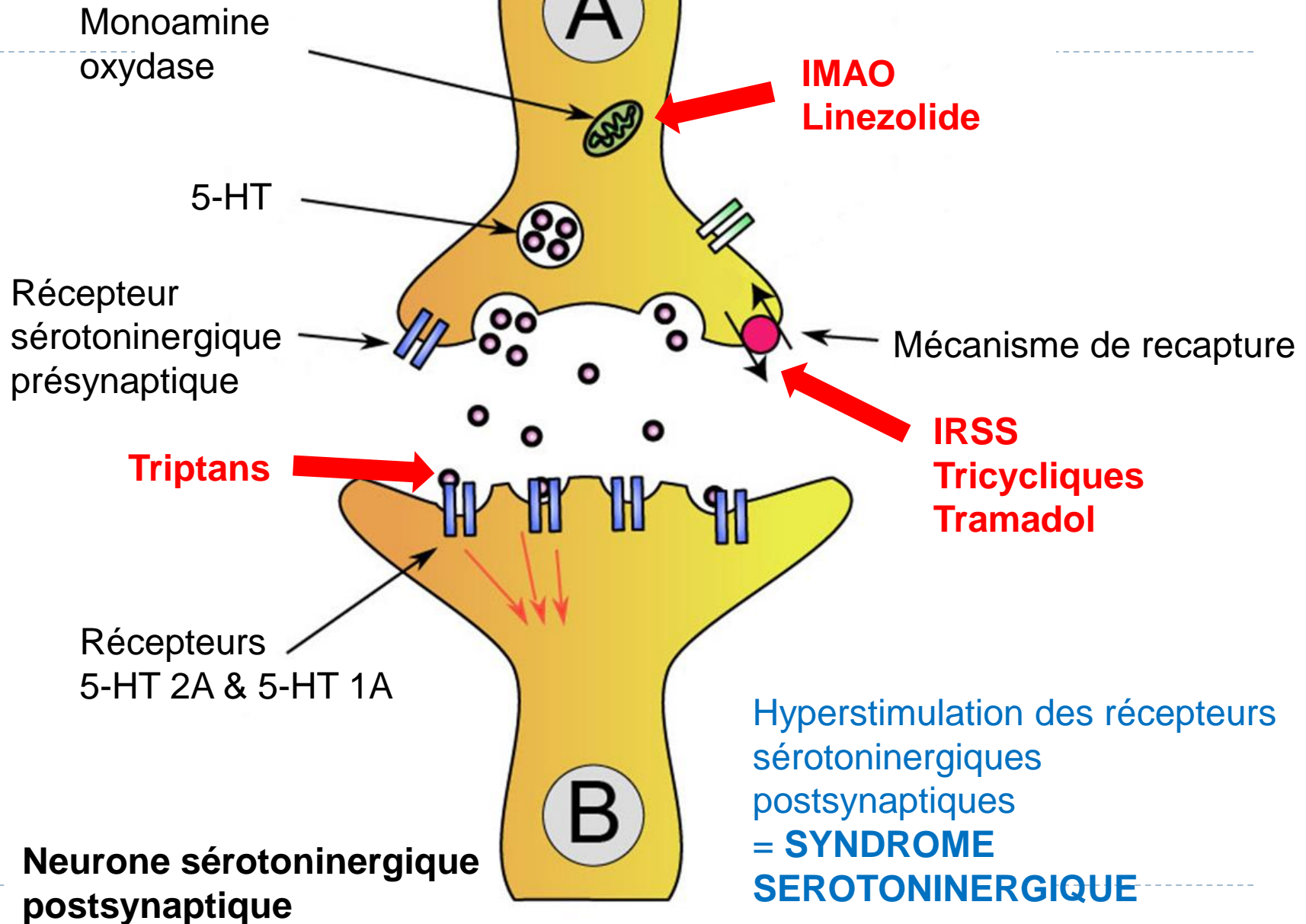


Durant Hospitalisation

- ▶ **Modification traitement antidépresseur**
 - ▶ Arrêt MIANSERINE
 - ▶ Instauration Sertraline (ZOLOFT)
 - ▶ Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (IRSS)
 - ▶ Antidépresseurs recommandés en 1ere intention
 - ▶ Interactions ?
 - ▶ APC :
 - Risque hyponatrémie avec Furosemide (LASILIX)
 - Risque hémorragique avec Aspirine (KARDEGIC)
 - Risque convulsions avec Tramadol (CONTRAMAL)
 - ▶ Association avec tramadol
 - Risque de syndrome sérotoninergique



Neurone sérotoninergique présynaptique



Syndrome sérotoninergique

▶ Mécanisme connu

▶ Signes cliniques

- ▶ Troubles psychiques = confusion, agitation
- ▶ Troubles moteurs = hyperactivité, myoclonies, tremblements
- ▶ Troubles végétatifs = sudation, frissons, hyperthermie

▶ Toxicité sérotoninergique

- ▶ Une substance « sérotoninergique » +
- ▶ Un signe =
 - Clonus spontané
 - Clonus + agitation
 - Tremor + hyper-reflexie
 - Hypertonie + T > 38°C + clonus oculaire)

▶ En pratique ?



Tableau 4: Substances associées à des cas publiés de toxicité ou de syndrome sérotoninergiques*

IMAO	Linézolide, moclobémide, sélégiline
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
Autres antidépresseurs	Lithium, maprotiline, miansérine, millepertuis, mirtazapine, trazodone, venlafaxine
ISRS	Citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Triptans	Elétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antiépileptiques	Carbamazépine (avec ISRS chez l'humain et avec lamotrigine chez le rat), valproate (avec venlafaxine et lithium)
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine, ergotamine
Antiémétiques	Métoclopramide, ondansétron (pas d'interaction avec ce dernier selon ¹⁰ , cas décrits avec mirtazapine et fentanyl)
Antiparkinsoniens	Bromocriptine, cabergoline, pergolide
Tranquillisant	Buspirone
Neuroleptiques	Clozapine, halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine (interaction avec tricycliques et ISRS, sertraline dans une moindre mesure)
Opiacés	Les opioïdes de la série des phénylpipéridines (péthidine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil), le dextrométhorphan, le tramadol, la méthadone et l'oxycodone ont été associés à des syndromes sérotoninergiques, soit à haute dose, soit en association avec des IMAO ou des ISRS. Aucune association entre le syndrome sérotoninergique et morphine, codéine, buprénorphine, hydromorphone n'est actuellement démontrée
Divers	Bupropion, isoniazide (connu avec la tyramine alimentaire, risque théorique avec les sérotoninergiques), sibutramine, clarithromycine avec fluoxétine ou paroxétine, ritaline (risque théorique avec les IMAO)
Abus de substances	Ecstasy-MDMA, lysergic acid diethylamide (LSD), cocaïne, amphétamines

* Recherche par terme MeSH «serotonin syndrome», en répertoriant tous les syndromes sérotoninergiques imputables à une substance médicamenteuse sur PubMed de 1967 à juillet 2007.

Combinaison avec la liste de substances obtenues sur Lexi-comp interact¹⁰ sous le terme «Serotonin Modulators Interacting Members», et la liste de l'article 5. La liste finale est ensuite réduite aux substances disponibles sur le marché helvétique. Un risque théorique existe avec les substances connues pour moduler le système sérotoninergique telles que l'isoniazide ou la ritaline même si elles ne sont pas recensées actuellement par ce programme d'interaction.

Risque élevé: traitement à modifier

sertraline

Interaction pharmacocinétique (cytochrome P-450)

Drug 1 (Row)	Drug 2 (Column)	Risk Level
amitriptyline	amitriptyline	Low
amitriptyline	bromocriptine	Low
amitriptyline	buspirone	Low
amitriptyline	bupropion	Low
amitriptyline	cabergoline	Low
amitriptyline	carbamazepine	Low
amitriptyline	citalopram	Low
amitriptyline	clomipramine	Low
amitriptyline	clozapine	Low
amitriptyline	dextromethorphan	Low
amitriptyline	dihydroergotamine	Low
amitriptyline	dolulapine	Low
amitriptyline	doxepine	Low
amitriptyline	duloxetine	Low
amitriptyline	ecstasy-MDMA	Low
amitriptyline	elétriptan	Low
amitriptyline	ergotamine	Low
amitriptyline	escitalopram	Low
amitriptyline	fentanyl	Low
amitriptyline	fluoxetine	Low
amitriptyline	fluvoxamine	Low
amitriptyline	halopéridol	Low
amitriptyline	imipramine	Low
amitriptyline	isoniazide	Low
amitriptyline	lamotrigine	Low
amitriptyline	linézolide	Low
amitriptyline	lithium	Low
amitriptyline	maprotiline	Low
amitriptyline	méthadone	Low
amitriptyline	métoclopramide	Low
amitriptyline	miansérine	Low
amitriptyline	millepertuis	Low
amitriptyline	mirtazapine	Low
amitriptyline	moclobémide	Low
amitriptyline	naratriptan	Low
amitriptyline	nortriptyline	Low
amitriptyline	olanzapine	Low
amitriptyline	ondansétron	Low
amitriptyline	oxycodone	Low
amitriptyline	paroxétine	Low
amitriptyline	péthidine	Low
amitriptyline	pergolide	Low
amitriptyline	ruftaline	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low
amitriptyline	trimipramine	Low
amitriptyline	valproate	Low
amitriptyline	venlafaxine	Low
amitriptyline	zolmitriptan	Low
amitriptyline	sertraline	High
amitriptyline	substance	Low
amitriptyline	sumatriptan	Low
amitriptyline	tramadol	High
amitriptyline	trazodone	Low

Risque élevé: traitement à modifier

*

Interaction pharmacocinétique (cytochrome P-450)

Risque théorique de toxicité ou de syndrome sérotoninergique

Risque fatal: association formellement contre-indiquée

Risque faible à modéré: traitement à surveiller

Interaction pharmacocinétique (cytochrome P-450)

Risque élevé: traitement à modifier

Durant Hospitalisation

- ▶ Ajout d'un traitement « si besoin » de CONTRAMAL

- ▶ Surdosage en cas de douleurs
- ▶ Forme LP déjà utilisée à raison de 400 mg /j
- ▶ Alternative ?
 - ▶ Ajout ACUPAN (nefopan) ?
 - ▶ Passage aux paliers III ?

- ▶ Ajout d'un AINS

- ▶ Recommandé dans la prise en charge de la PAR mais vraiment nécessaire ?
- ▶ Interactions médicamenteuses?
 - ▶ MTX et AINS = augmentation de l'hématotoxicité du MTX par diminution de son élimination rénale

CAT : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les 1ère semaines (IR modérée)

- ▶ Diurétique et AINS = risque d'IRA par diminution de la FG

CAT : hydratation +++ et surveiller la fonction rénale



Durant Hospitalisation

- ▶ Infection urinaire durant son hospitalisation
 - ▶ Pas signes généraux (fièvres, frissons)
 - ▶ Pas de sonde urinaire
 - ▶ Pas de douleurs lombaires
- ▶ ECBU: E. Coli

Amoxicilline	S	Imipeneme	S
Amoxicilline + Ac Clavulanique	S	Amikacine	S
Ticarcilline	S	Gentamicine	R
Piperacilline + Tazobactam	S	Ofloxacine	S
Cefixime	S	Ciprofloxacine	S
Ceftazidime	S	Fosfomycine	S
Ceftriaxone	S	Nitrofurantoine	S
Cefepime	S	Trimethoprim + Sulfamethoxazole	S



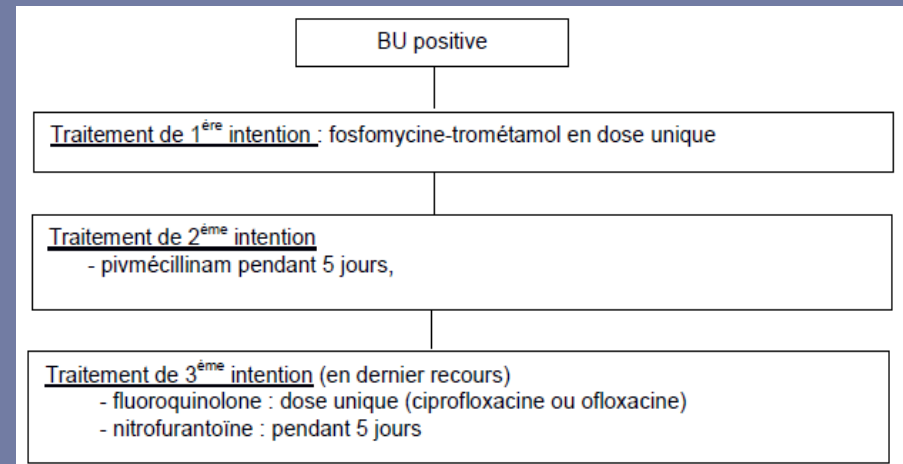
Durant Hospitalisation

- ▶ Pertinence du traitement par BACTRIM ?
 - ▶ Association contre indiquée avec MTX
 - ▶ Diminution de l'élimination du MTX
 - ▶ Double inhibition de la dihydrofolate réductase
 - ▶ Toxicité hématologique accrue +++
 - ▶ Pas recommandé en 1ere intention des IU
 - ▶ Nouvelles recommandations 2014



Prise en charge des infections urinaires (IU)

Cystite aiguë simple



Cystite aiguë à risque de complication

Notion de facteurs de risques =

Anomalie organique/fonctionnelle arbre urinaire

Sexe masculin

Grossesse

Sujet âgé (>65 ans + 3 critères de Fried

ou >75 ans)

Immunodépression grave

Insuffisance Rénale Sévère (< 30 ml/min)

