

Les soins pharmaceutiques : au carrefour de la prise en charge du patient

# Atelier 14

## Bon usage des psychotropes chez la personne âgée

---

**JULLIEN Adeline** - Pharmacien Assistant Spécialiste, CHU Toulouse  
**NOVAIS Teddy** - Pharmacien MCU-PH, Université de Lyon, Hospices Civils de Lyon  
**ORFI-DAMBRINE Mathilde** – Pharmacien PH, CHU Lille  
**RICHARD Hélène** – Pharmacien PH, CHU Nîmes  
**ROCQUAIN Julien** - Pharmacien PH, CH d’Ardèche méridionale

# Liens d'intérêts

---

**Aucun lien pour l'ensemble des intervenants.**

# Objectifs de l'atelier

---

- **Intégrer les spécificités du patient âgé pour le bon usage des psychotropes.**
- **Repérer et prévenir l'iatrogénie médicamenteuse liée aux psychotropes.**
- **Utiliser les outils disponibles permettant d'optimiser l'utilisation des psychotropes chez les patients âgés.**

# Pré-test

---

<https://app.wooclap.com/events/IBFYU/0>



# Pré-test

---

**1/ Concernant l'utilisation des ISRS/ISRNA chez la personne âgée, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?**

- A. Ils n'allongent pas le QT.
- B. Ils entraînent des nausées dans les premiers jours du traitement.
- C. En cas de switch de l'escitalopram vers la venlafaxine, un switch direct ou un switch croisé peut être réalisé.
- D. Une surveillance du ionogramme à 3 semaines chez le patient âgé est recommandée pour détecter une potentielle hyponatrémie.
- E. Ils abaissent davantage le seuil épiléptogène que les imipraminiques.

# Pré-test

---

## 2/ Concernant les outils d'aide à l'analyse pharmaceutique, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?

- A. La liste de Laroche a été actualisée en 2021.
- B. L'outil Psychiatrienet donne des recommandations sur les modalités d'arrêt des antidépresseurs.
- C. DDI-predictor est un outil de prédiction des interactions médicamenteuses des CYP et de la P-gp.
- D. L'outil d'aide à l'analyse pharmaceutique de la SFPC permet d'évaluer la charge sérotoninergique des médicaments.
- E. Il existe un score de charge anticholinergique qui fait consensus.

# Pré-test

---

**3/ Concernant les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), quel(s) effet(s) indésirable(s) peut-on retrouver?**

- A. Une sécheresse buccale
- B. Une constipation
- C. Une tachycardie
- D. Une réaction de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement
- E. Une coloration des urines

# Pré-test

---

**4/ Parmi les principes actifs suivants, lesquels peuvent être utilisés pour les douleurs neuropathiques?**

- A. Clomipramine
- B. Tramadol
- C. Gabapentine
- D. Duloxétine
- E. Paracétamol



# Mise à disposition du support

---

A l'issue du congrès, le diaporama sera disponible :

<https://sfpc.eu/congres-strasbourg-2022/>

Les soins pharmaceutiques : au carrefour de la prise en charge du patient

## Cas clinique n°1

---

Réflexe iatrogénique et cascade médicamenteuse

# Présentation du patient

Mr V, 87 ans, hospitalisé en unité cognitivo-comportementale (UCC) pour des troubles psycho-comportementaux aigus: délire de persécution, agitation/anxiété et hallucinations

**Comorbidités:** HTA, maladie d'Alzheimer, syndrome anxio-dépressif, épilepsie depuis 2019, AVC en 2018

## Traitement habituel:

- Ramipril 2,5mg 1 cp le matin
- Rilménidine 1mg 1 cp le soir
- Bisoprolol 1,25mg 1 cp le matin
- Aspirine 75mg 1 sachet le matin
- Atorvastatine 40mg 1 cp le soir
- Levetiracetam 500mg 1cp matin et soir
- Escitalopram 10mg 1cp le matin

Devant ce tableau à l'admission, l'équipe médicale a introduit un traitement par:

- Oxazepam 10mg 1cp matin midi et soir, et 1cp si besoin 4 fois par jour
- Risperidone 1mg 1 cp matin et soir

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 1

Vous êtes pharmacien au sein de l'UCC et vous analysez la prescription d'admission du patient.

Votre réflexe iatrogénique est affûté !

**Quelle iatrogénie potentielle pouvez-vous identifier au sein de la prescription au regard du contexte d'hospitalisation et des comorbidités du patient ?**

- A. Dépression induite par un médicament
- B. Psychose induite par un médicament
- C. Epilepsie induite par un traitement
- D. HTA induite par un traitement
- E. AVC induit par un traitement

## Traitement habituel :

- Ramipril 2,5mg, le matin
- Rilménidine 1mg, le soir
- Bisoprolol 1,25mg, le matin
- Aspirine 75mg, le matin
- Atorvastatine 40mg, le soir
- Levetiracetam 500mg, matin et soir
- Escitalopram 10mg, le matin

## Ajout à l'admission:

- Protocole constipation
- Oxazepam 10mg, matin midi et soir, et 10mg si besoin 4 fois par jour
- Risperidone 1mg, matin et soir

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 1

Vous êtes pharmacien au sein de l'UCC et vous analysez la prescription d'admission du patient.

Votre réflexe iatrogénique est affûté !

**Quelle iatrogénie potentielle pouvez-vous identifier au sein de la prescription au regard du contexte d'hospitalisation et des comorbidités du patient ?**

- A. Dépression induite par un médicament**
- B. Psychose induite par un médicament**
- C. Epilepsie induite par un traitement**
- D. HTA induite par un traitement
- E. AVC induit par un traitement

## Traitement habituel :

- Ramipril 2,5mg, le matin
- Rilménidine 1mg, le soir
- Bisoprolol 1,25mg, le matin
- Aspirine 75mg, le matin
- Atorvastatine 40mg, le soir
- Levetiracetam 500mg, matin et soir
- Escitalopram 10mg, le matin

## Ajout à l'admission:

- Protocole constipation
- Oxazepam 10mg, matin midi et soir, et 10mg si besoin 4 fois par jour
- Risperidone 1mg, matin et soir

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 2

---

## Dépression induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Levetiracetam
- C. Bisoprolol
- D. Rilmenidine
- E. Atorvastatine

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 2

---

## Dépression induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Levetiracetam
- C. Bisoprolol
- D. Rilmenidine**
- E. Atorvastatine

# Dépression induite par la rilménidine

## Nouvelle « liste de Laroche » = liste REMEDIeS juin 2021

B/R-15	Antihypertenseurs d'action centrale Clonidine Méthyldopa Moxonidine Rilménidine	Risque majoré d'hypotension orthostatique, bradycardie, syncope et chutes. Risque de sédation, <u>syndrome dépressif</u> et constipation.	Non recommandé en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle.  Privilégier les autres classes d'antihypertenseurs sauf alpha-1 bloquants [cf. critère B/R-16] et inhibiteurs calciques à libération immédiate [cf. critère B/R-17].
--------	---	---	---

European Journal of Clinical Pharmacology  
<https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6>

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION



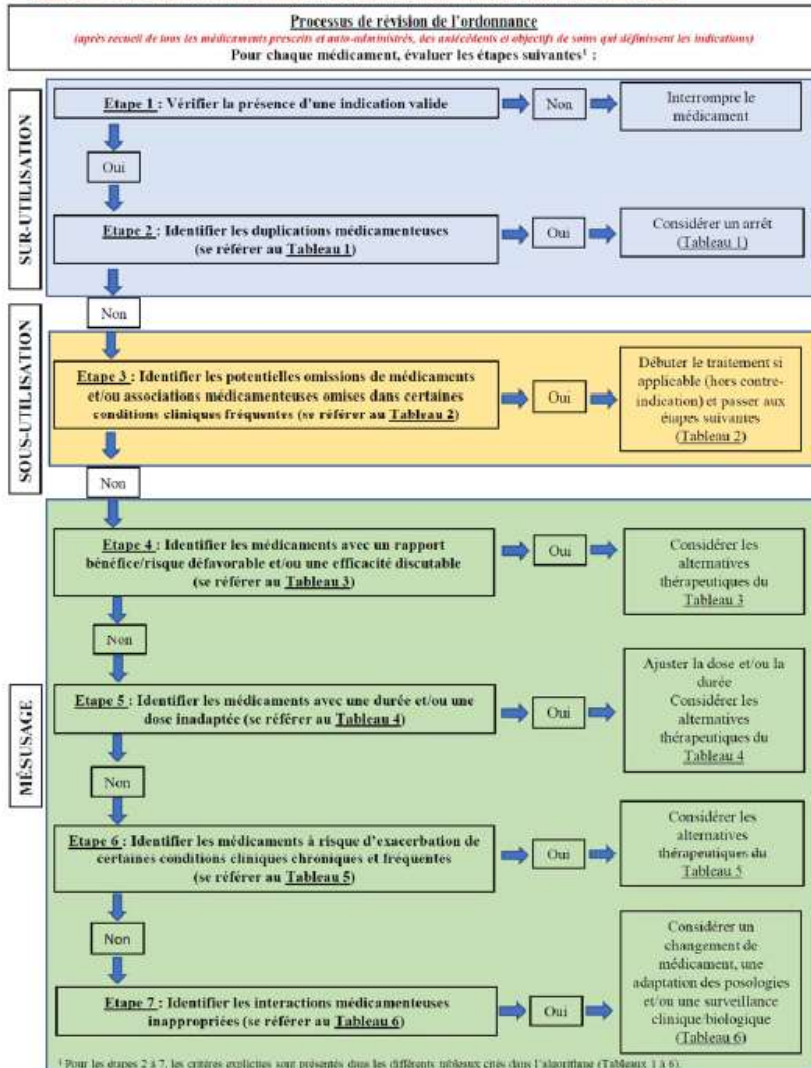
## REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria

Barbara Roux<sup>1,2</sup> · Julie Berthou-Contreras<sup>3</sup> · Jean-Baptiste Beuscart<sup>4</sup> · Marion Charenton-Blavignac<sup>5</sup> · Jean Doucet<sup>6</sup> · Jean-Pascal Fournier<sup>7</sup> · Blandine de la Gastine<sup>8</sup> · Sophie Gautier<sup>9</sup> · Régis Gonthier<sup>10</sup> · Valérie Gras<sup>11</sup> · Muriel Grau<sup>1</sup> · Pernelle Noize<sup>12,13</sup> · Elisabeth Polard<sup>14</sup> · Karen Rudelle<sup>15</sup> · Marie-Blanche Valnet-Rabier<sup>16</sup> · Thomas Tannou<sup>17</sup> · Marie-Laure Laroche<sup>1,2,18</sup>

Received: 13 November 2020 / Accepted: 15 April 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

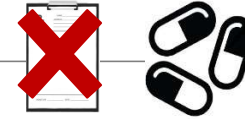


Figure 1 – Critères implicites pour optimiser les prescriptions médicamenteuses chez les personnes âgées



# Liste REMEDIEs - Algorithme

Overprescribing



Underprescribing



Misprescribing



# CAS CLINIQUE 1 – QCM 3

---

## Psychose / troubles du comportement induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Levetiracetam
- C. Bisoprolol
- D. Rilmenidine
- E. Atorvastatine

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 3

---

## Psychose / troubles du comportement induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Levetiracetam**
- C. Bisoprolol
- D. Rilmenidine
- E. Atorvastatine

# Psychose induite par le levetiracetam (antiepileptic drug-induced psychotic disorder)

---

À évoquer systématiquement chez patients traité par antiépileptiques

- **Prévalence: 1,0 à 8,4%**
- Pas de critère diagnostic précis
- Examen complémentaires: bio (RAS), EEG (pas d'argument pour encéphalopathie ou épilepsie), ponction lombaire (RAS), IRM (pas de lésion)
- **Facteurs de risque: levetiracetam +++, sexe féminin, atteinte du lobe temporal**

## Prise en charge:

- Arrêt progressif du levetiracetam (jusqu'à arrêt complet)
- Switch progressif par lamotrigine (associé au clobazam jusqu'à dose efficace de lamotrigine)
- Introduction d'un neuroleptique en attendant l'amélioration de la symptomatologie

Clarke MC et al. Bio psychiatry, 2012  
Piedad J et al. CNS drugs, 2012  
Chen Z et al. Brain 2016

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 4

---

## Epilepsie induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Aspirine
- C. Bisoprolol
- D. Escitalopram
- E. Atorvastatine

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 4

---

## Epilepsie induite par un médicament

Selon vous, quel est le médicament concerné ?

- A. Ramipril
- B. Aspirine
- C. Bisoprolol
- D. Escitalopram**
- E. Atorvastatine

# Abaissement du seuil épileptogène par les antidépresseurs

	Molécules	Goodman&Gilman's 10e édition 2001	Górska - Neurologia i Neurochirurgia Polska <a href="https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.07.005">https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2018.07.005</a>	Steinert - Pharmacopsychiatry 2018 <a href="https://doi.org/10.1055/s-0043-117962">https://doi.org/10.1055/s-0043-117962</a>
Tricycliques ou Imipraminiques	Amitriptyline	2+		0,24 - 1%, M = 0,62%
	Amoxapine	2+	High / II	
	Doxépine	2+		No evidence
	Maprotiline	3+	High / III	
	Trimipramine	2+		
	Clomipramine	3+	High / II	0,6 - 25%, M = 1,9%
	Imipramine	2+	Medium (0,1-0,9%) / III	
	Dosulépine			
IMAO	Iproniazide			
	Moclobémide			
IRSNA	Selegiline	0		No evidence
	Venlafaxine	0	Low-no influence / II	0,1 - 0,61%, M = 0,35%
	Milnacipran			
Duloxétine		0%		
ISRS	Fluoxétine	0/+	Low-no influence / II	0 - 0,31%, M = 0,04%
	Citalopram	0		0,3 - 0,37%, M = 0,34%
	Escitalopram			0 - 0,36%, M = 0,18%
	Sertraline	0		0,1 - 0,55%, M = 0,33%
	Fluvoxamine	0		
	Paroxétine	0		0,07 - 0,42%, M = 0,25%
Autres	Miansérine			
	Tianeptine			
	Mirtazapine	0	Low-no influence / IA	0,2 - 0,36%, M = 0,28%
	Agomélatine			
	Bupropion	4+	Medium-high / IA	0,1 - 30%, M = 0,24%
		SEIZURES : 0 : négligeable ; 0/+ : minimal ; + : faible ; 2+ : modéré ; 3+ : faiblement sévère ; 4+ : sévère	Seizure risk / level of evidence	Observational studies / data from RCTs  Seizure (interval + mediane)

Les données semblent indiquer :

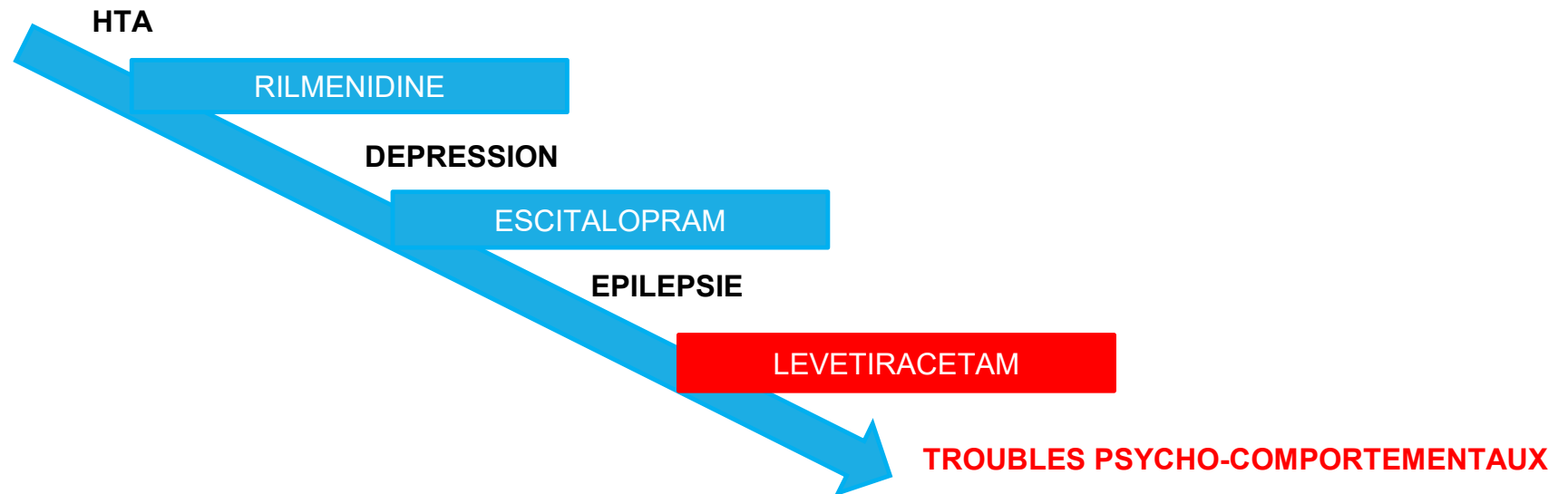
**-Imipraminiques abaissent le plus le seuil épileptogène**

**-ISRS semblent moins à risque mais pas de données solides de comparaison au sein de la classe**

**-IRSNA peu de données mais semblent plus à risque que les ISRS**

Tableau réalisé par le CRPV de Toulouse (juin 2021) résumant les données de 3 publications majeures sur l'abaissement du seuil épileptique par les antidépresseurs

# Première cascade médicamenteuse « potentielle »





# CAS CLINIQUE 1 – Question 5

---

Au cours de l'hospitalisation, le patient a chuté par défaut de vigilance et sédation. Afin de prendre en charge la douleur, un traitement par tramadol LP 100mg matin et soir, et paracétamol 1g matin midi et soir a été instauré.

De plus, devant le tableau cardiovasculaire et les potentiels interactions médicamenteuses, le médecin de l'UCC décide de switcher l'escitalopram par de la venlafaxine LP 75mg.

**Il vous contacte afin d'avoir votre avis pour réaliser le switch de traitement antidépresseur. Que lui conseillez-vous ?**

# Switch d'antidépresseurs

---

## **Pas de consensus**

Prescripteur dépendant

Contexte (ambulatoire : **psychiatrienet+++** / hôpital : switch + rapide avec surveillance continue)

Outils utiles en psychiatrie : Psych'actus Mai 2021

# Switch d'antidépresseurs : Psychiatrienet



Switch antidepressants  
Switch antipsychotics  
Combine moodstabilizers  
Benzo conversion

## About

Disclaimer  
Copyrights  
Feedback  
Background

## Links

psychiatrienet.nl  
interaction checkers

## Escitalopram-venlafaxine

Switch medication from **escitalopram** to **venlafaxine**.

### ⊖ Stop escitalopram

- **Before day 1:** gradually reduce dosage of escitalopram to a maximum of 10 mg/day, when this dosage is >10 mg/day.
- **Day 1:** reduce dosage of escitalopram to a maximum of 5 mg/day.
- **Day 8:** stop administration of escitalopram.

### ⬆️ Start venlafaxine

- No wash-out period is needed.
- **Day 9:** Start administration of venlafaxine in a normal dosage of 37,5 mg or 75 mg (slow release) /day.

from	to	Start	Ag	At	Bu	Cl	Cl	Ds	Dx	Du	Es	Fo	Fv	Hy	Im	Ma	Mz	Mo	No	Pa	Se	Tc	Td	Ve	Vo	Stop	
Ag	agomelatine	-Ag	-	AgAt	AgBu	AgCi	AgCl	AgDs	AgDx	AgDu	AgEs	AgFo	AgFv	AgHy	AgIm	AgMa	AgMz	AgMo	AgNo	AgPa	AgSe	AgTc	AgTd	AgVe	AgVo	Ag-	
At	amitriptyline	-At	AtAg	-	AtBu	AtCi	AtCl	AtDs	AtDx	AtDu	AtEs	AtFo	AtFv	AtHy	AtIm	AtMa	AtMz	AtMo	AtNo	AtPa	AtSe	AtTc	AtTd	AtVe	AtVo	At-	
Bu	bupropion	-Bu	BuAg	BuAt	-	BuCl	BuCl	BuDx	BuDx	BuDu	BuEs	BuFo	BuFv	BuHy	BuIm	BuMa	BuMz	BuMo	BuNo	BuPa	BuSe	BuTc	BuTd	BuVe	BuVo	Bu-	
Cl	citalopram	-Cl	ClAg	ClAt	ClBu	-	ClCl	ClDs	ClDx	ClDu	ClEs	ClFo	ClFv	ClHy	ClIm	ClMa	ClMz	ClMo	ClNo	ClPa	ClSe	ClTc	ClTd	ClVe	ClVo	Cl-	
Cl	clomipramine	-Cl	ClAg	ClAt	ClBu	ClCi	-	ClDs	ClDx	ClDu	ClEs	ClFo	ClFv	ClHy	ClIm	ClMa	ClMz	ClMo	ClNo	ClPa	ClSe	ClTc	ClTd	ClVe	ClVo	Cl-	
Ds	dosulepine	-Ds	DsAg	DsAt	DsBu	DsCi	DsCl	-	DsDx	DsDu	DsEs	DsFo	DsFv	DsHy	DsIm	DsMa	DsMz	DsMo	DsNo	DsPa	DsSe	DsTc	DsTd	DsVe	DsVo	Ds-	
Dx	doxepine	-Dx	DxAg	DxAt	DxBu	DxCl	DxCl	DxDs	-	DxDu	DxEs	DxFo	DxFv	DxHy	DxIm	DxMa	DxMz	DxMo	DxNo	DxPa	DxSe	DxTc	DxDt	DxVe	DxVo	Dx-	
Du	duloxetine	-Du	DuAg	DuAt	DuBu	DuCl	DuCl	DuDx	DuDx	-	DuEs	DuFo	DuFv	DuHy	DuIm	DuMa	DuMz	DuMo	DuNo	DuPa	DuSe	DuTc	DuTd	DuVe	DuVo	Du-	
Es	escitalopram	-Es	EsAg	EsAt	EsBu	EsCl	EsCl	EsDs	EsDx	EsDu	-	EsFo	EsFv	EsHy	EsIm	EsMa	EsMz	EsMo	EsNo	EsPa	EsSe	EsTc	EsTd	EsVe	EsVo	Es-	
Fo	fluoxetine	-Fo	FoAg	FoAt	FoBu	FoCl	FoCl	FoDs	FoDx	FoDu	FoEs	-	FoFv	FoHy	FoIm	FoMa	FoMz	FoMo	FoNo	FoPa	FoSe	FoTc	FoTd	FoVe	FoVo	Fo-	
Fv	fluvoxamine	-Fv	FvAg	FvAt	FvBu	FvCl	FvCl	FvDs	FvDx	FvDu	FvEs	FvFo	-	FvHy	FvIm	FvMa	FvMz	FvMo	FvNo	FvPa	FvSe	FvTc	FvTd	FvVe	FvVo	Fv-	
Hy	hypericum	-Hy	HyAg	HyAt	HyBu	HyCl	HyCl	HyDs	HyDx	HyDu	HyEs	HyFo	HyFv	-	HyIm	HyMa	HyMz	HyMo	HyNo	HyPa	HySe	HyTc	HyTd	HyVe	HyVo	Hy-	
Im	imipramine	-Im	ImAg	ImAt	ImBu	ImCl	ImCl	ImDs	ImDx	ImDu	ImEs	ImFo	ImFv	ImHy	-	ImMa	ImMz	ImMo	ImNo	ImPa	ImSe	ImTc	ImTd	ImVe	ImVo	Im-	
Ma	maprotiline	-Ma	MaAg	MaAt	MaBu	MaCl	MaCl	MaDs	MaDx	MaDu	MaEs	MaFo	MaFv	MaHy	MaIm	-	MaMz	MaMo	MaNo	MaPa	MaSe	MaTc	MaTd	MaVe	MaVo	Ma-	
Mz	mirtazapine	-Mz	MzAg	MzAt	MzBu	MzCl	MzCl	MzDs	MzDx	MzDu	MzEs	MzFo	MzFv	MzHy	MzIm	MzMa	-	MzMz	MzMo	MzNo	MzPa	MzSe	MzTc	MzTd	MzVe	MzVo	Mz-
Mo	moclobemide	-Mo	MoAg	MoAt	MoBu	MoCl	MoCl	MoDs	MoDx	MoDu	MoEs	MoFo	MoFv	MoHy	MoIm	MoMa	MoMz	-	MoNo	MoPa	MoSe	MoTc	MoTd	MoVe	MoVo	Mo-	
No	nortriptyline	-No	NoAg	NoAt	NoBu	NoCl	NoCl	NoDs	NoDx	NoDu	NoEs	NoFo	NoFv	NoHy	NoIm	NoMa	NoMz	NoMo	-	NoNo	NoPa	NoSe	NoTc	NoTd	NoVe	NoVo	No-
Pa	paroxetine	-Pa	PaAg	PaAt	PaBu	PaCl	PaCl	PaDs	PaDx	PaDu	PaEs	PaFo	PaFv	PaHy	PaIm	PaMa	PaMz	PaMo	PaNo	-	PaSe	PaTc	PaTd	PaVe	PaVo	Pa-	
Se	sertraline	-Se	SeAg	SeAt	SeBu	SeCl	SeCl	SeDs	SeDx	SeDu	SeEs	SeFo	SeFv	SeHy	SeIm	SeMa	SeMz	SeMo	SeNo	SePa	-	SeTc	SeTd	SeVe	SeVo	Se-	
Tc	tranylcypromine	-Tc	TcAg	TcAt	TcBu	TcCl	TcCl	TcDs	TcDx	TcDu	TcEs	TcFo	TcFv	TcHy	TcIm	TcMa	TcMz	TcMo	TcNo	TcPa	TcSe	-	TcTd	TcVe	TcVo	Tc-	
Td	trazodone	-Td	TdAg	TdAt	TdBu	TdCl	TdCl	TdDs	TdDx	TdDu	TdEs	TdFo	TdFv	TdHy	TdIm	TdMa	TdMz	TdMo	TdNo	TdPa	TdSe	TdTc	-	TdVe	TdVo	Td-	
Ve	venlafaxine	-Ve	VeAg	VeAt	VeBu	VeCl	VeCl	VeDs	VeDx	VeDu	VeEs	VeFo	VeFv	VeHy	VeIm	VeMa	VeMz	VeMo	VeNo	VePa	VeSe	VeTc	VeTd	-	VeVo	Ve-	
Vo	vortioxetine	-Vo	VoAg	VoAt	VoBu	VoCl	VoCl	VoDs	VoDx	VoDu	VoEs	VoFo	VoFv	VoHy	VoIm	VoMa	VoMz	VoMo	VoNo	VoPa	VoSe	VoTc	VoTd	VoVe	-	Vo-	

1 <https://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Escitalopram-venlafaxine>

# Switch d'antidépresseurs: SwitchRx



2 <https://www.switchrx.com/>

# Switch d'antidépresseurs : Gauthier et al

**Tableau 5**  
Recommandations pour switcher d'un antidépresseur à l'autre.

Vers → Antidépresseur de ↓	ISRS : citalopram escitalopram paroxétine sertraline	Fluoxétine	Fluvoxamine	Vortioxétine	IRSNA	Miansérine mirtazapine	Agomélatine	Tricycliques (sauf clomipramine)	Clomipramine	Moclobémide	IMAO : phénelzine tranylcypromine
ISRS : citalopram Escitalopram	SC SD	SP <sup>a</sup> SD	SP <sup>a</sup> SD	SC SD	SC SD <sup>c</sup>	SC	SC	SC	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup> (w : 7j)
Paroxétine sertraline Fluoxétine <sup>b</sup>	SP <sup>a</sup> (w : 7j)		SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a,c</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup>	SD	SP <sup>a</sup> (w : 14j) Poursuivre à faible dose le tricyclique 3 semaines	SP <sup>a</sup> (w : 14j) Poursuivre à faible dose le tricyclique 3 semaines	SP <sup>a</sup> (w : 5-6 semaines)	SP <sup>a</sup> (w : 5-6 semaines)
Fluvoxamine	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>		SP <sup>a</sup>	SP <sup>a,c</sup>	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SC	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup> (w : 7j)
Vortioxétine	SC	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>		SC <sup>c</sup>	SC	SC	SC	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 21j)
IRSNA	SC	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>	SC	SC <sup>c</sup>	SC	SC	SC	SP	SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup> (w : 7j)
Miansérine mirtazapine Agomélatine Tricycliques (sauf clomipramine)	SC SD SC	SC SD SC	SC SD SC	SC SD SC	SC SD SC	SC SD SC	SC	SC SD SC	SC SD SC	SP <sup>a</sup> (w : 7j) SD SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j) SD SP <sup>a</sup> (w : 14j, 21j si imipramine)
Clomipramine	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>	SP <sup>a</sup>	SC	SC	SC		SP <sup>a</sup> (w : 7j)	SP <sup>a</sup> (w : 21j)
Moclobémide	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SC	SP <sup>a</sup> (w : 24h)	SP <sup>a</sup> (w : 24h)		SP <sup>a</sup> (w : 24h)
IMAO : phénelzine tranylcypromine	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SC	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 21j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)	SP <sup>a</sup> (w : 14j)

SC : switch croisé, avec diminution progressive du premier antidépresseur et en parallèle introduction progressive du second antidépresseur ; SD : switch direct, avec arrêt brutal du premier antidépresseur, puis début du second antidépresseur le lendemain à dose thérapeutique ; SP : switch progressif, avec diminution progressive du premier antidépresseur, arrêt complet (classiquement, période de *washout* de 2 à 5 demi-vies, mais celle-ci peut-être plus courte dans certains cas), puis instauration progressive du nouvel antidépresseur ; w : période de *washout* recommandée, c'est-à-dire, période sans antidépresseur après arrêt du premier antidépresseur et avant début du second ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine ; IRSNA : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

<sup>a</sup> Co-prescription des deux antidépresseurs non recommandée.

<sup>b</sup> Dans le cas de la fluoxétine, la demi-vie étant longue, cette molécule peut être arrêtée sans diminution progressive. Une diminution progressive est recommandée au-delà de 40mg/j. À noter, la fluoxétine peut entraîner des interactions médicamenteuses jusqu'à 5-6 semaines après son arrêt. En particulier, en cas de prescription de tricycliques après le switch, elle peut entraîner une augmentation des doses de tricycliques pendant plusieurs semaines, il est donc recommandé de poursuivre le tricycliques à faible dose 3 semaines avant augmentation.

<sup>c</sup> Il est possible de faire un switch direct entre un ISRS ou la venlafaxine et la duloxétine, en commençant la duloxétine à 60mg/j.

## 3 Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs – Gauthier – Encéphale 2018

# CAS CLINIQUE 1 – QCM 6

---

**Deux jours plus tard, le patiente a présenté un syndrome fébrile à 39°C, une TA = 183/92, un clonus et une majoration de l'agitation/agressivité.**

**Quelles sont vos hypothèses d'iatrogénie médicamenteuse ?**

- A. Épilepsie par abaissement du seuil épileptique
- B. Rhabdomyolyse
- C. Hyponatrémie induite par un médicament
- D. HTA induite par un médicament
- E. Syndrome sérotoninergique



# CAS CLINIQUE 1 – QCM 6

---

**Deux jours plus tard, le patiente a présenté un syndrome fébrile à 39°C, une TA = 183/92, un clonus et une majoration de l'agitation/agressivité.**

**Quelles sont vos hypothèses d'iatrogénie médicamenteuse ?**

- A. Épilepsie par abaissement du seuil épileptique
- B. Rhabdomyolyse
- C. Hyponatrémie induite par un médicament
- D. HTA induite par un médicament
- E. Syndrome sérotoninergique (triade)**

# Hyponatrémie induite par les antidépresseurs

**Prévalence:** 22% des patients >60 ans traités par ISRS

→ Les ISRS et IRSNA mais pas que...

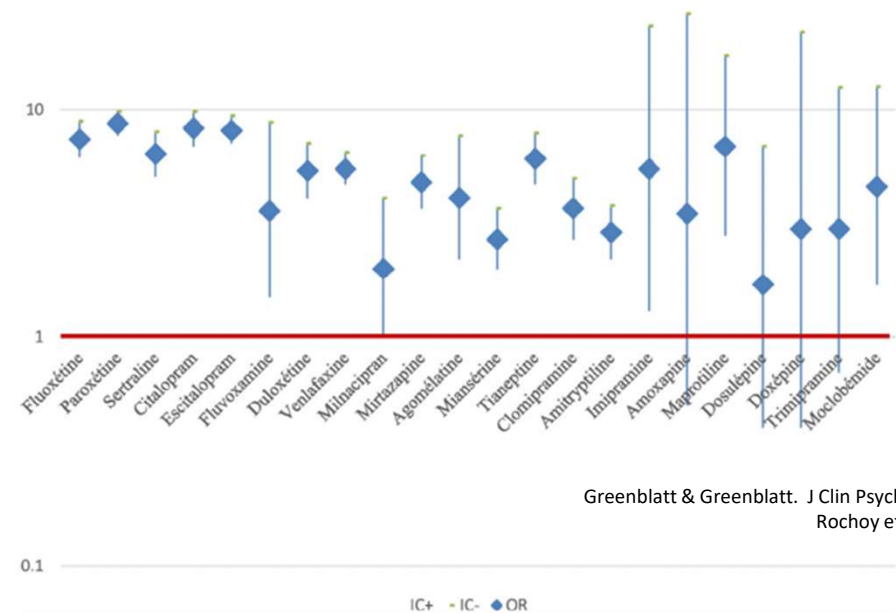
## Tableau clinique :

- **HypoNa modérée** (130-135 mmol/L) : nausées/vomissements, céphalées, faiblesse/malaise musculaire, chutes/fractures
  - **HypoNa sévère** (<120 mmol/L) : épilepsie, coma, détresse/arrêt respiratoire, décès
- 1 à 3 semaines après l'initiation

**Facteurs de risque:** Âge > 65 ans, sexe féminin, co-prescriptions responsables d'hypoNa, comorbidités

→ **Surveillance ionogramme** avant initiation et à quelques semaines chez les patients à risque

Association entre l'exposition à un antidépresseur (par molécule) et la survenue d'une hyponatrémie dans la base nationale de pharmacovigilance entre 2004 et 2013



Greenblatt & Greenblatt. J Clin Psychopharmacol, 2016  
Rochoy et al. Therapie, 2018



# HTA induite par venlafaxine

**Mécanisme d'action:** inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline

**Données de la littérature\*:**

- HTA observée sur des hautes doses de venlafaxine (225mg-300mg/jour) = HTA, signe de « surdosage »
- Facteurs de risque: **IRC; forme LP écrasée**

**IRC:**

Commentaires

La pharmacocinétique de la venlafaxine et de son métabolite actif, la O-desméthylvenlafaxine, est modifiée chez le patient insuffisant rénal. Il est par conséquent nécessaire d'adapter la posologie de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (DFG inférieur à 30 ml/min). Chez ces patients, il est recommandé de diminuer la posologie de 50 % par rapport aux doses usuelles, en prenant en considération la formulation galénique du médicament qui ne permet pas d'appliquer une stricte réduction de 50 % dans tous les cas.

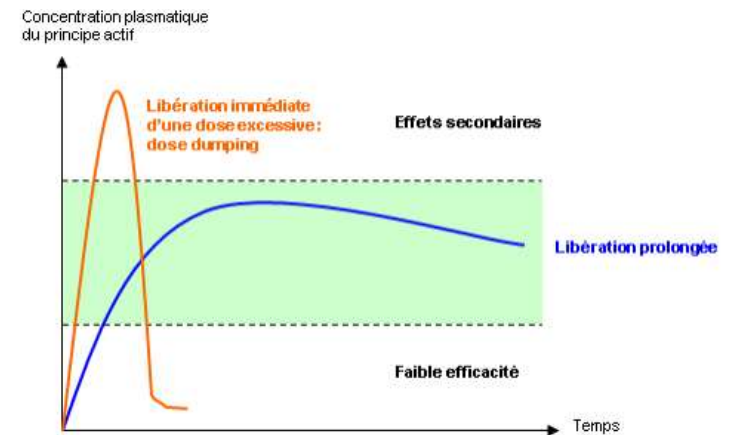
**Adaptation posologique si DFG <30ml/min**

Effets indésirables liés à un surdosage

Troubles digestifs (nausées, vomissements) et psychiques (sommolence, asthénie, agitation, confusion, convulsions), hypersudation, sécheresse de la bouche, tachycardie, hypertension artérielle

Extrait site GPR

**Forme LP non respectée:** si écrasement des microgranules = forme à libération immédiate → effet « pic » → Apparition possible d'effets indésirables signes de surdosage



Development of Novel Controlled Release Formulations Mitigating Dose Dumping and Misuse, Rustom S., Labopharm (2012)

\* Wathra et al. J Psychopharmacol. 2020  
Thase et al. Journal of Clinical Psychiatry 1998

# Syndrome sérotoninergique

= Complication potentiellement létale résultant d'un **excès de sérotonine au niveau central et périphérique**

→ **Conséquence pharmacologique prédictible** : surdosage, IAM ou traitement à dose recommandée (plus rare)

- Spectre large de la clinique : **triade de manifestations cognitivo-comportementales, neuromusculaires et végétatives**
- **Formes sévères** peuvent comporter : défaillance multiviscérale avec coma, une acidose lactique, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale/hépatique, des convulsions, CIVD → Pronostic vital

Critères diagnostics (d'après Ramdoski et al.).

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
-------------------	-------------------

*État mental*

Trouble de la conscience  
Humeur élevée  
Trouble de la vigilance/Coma

Agitation  
Insomnie

*Symptômes neurologiques*

Myoclonies  
Tremblements  
Frissons  
Rigidité  
Hyperréflexie

Ataxie  
Mydriase  
Akathisie

*Symptômes végétatifs*

Fièvre  
Sueur

Tachycardie  
Tachypnée/dyspnée  
Diarrhées  
Hyper/hypotension

2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique  
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues  
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique

Jurek et al. Rev Med Interne, 2019

# Syndrome sérotoninergique

## Molécules responsables :

### Pour le pharmacien:

- Sensibilisation
- Lors de l'expertise pharmaceutique:

→ Recherche d'IAM  
(ISRS/IRSNA + autre AD et ISRS/IRSNA + tramadol)

→ Prendre en compte:  
Automédication/suppléments diététiques  
Consommation de produits illicites

	Inhibition de la recapture de la sérotonine	Inhibition du métabolisme du sérotonine	Augmentation de la synthèse de sérotonine	Augmentation du relargage de sérotonine	Agoniste des récepteurs post-synaptiques
IRSS/IRSNa	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, duloxétine, <b>venlafaxine</b>				
Tricycliques	Amitriptyline, amoxapine, clomipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine				
IMAO		Isocarboxazide, linézolide, phénézine, sélégiline, tranlycypromine, moclobémide			
Autres antidépresseurs	Bupropion, néfazodone, trazodone			Mirtazapine	Mirtazapine, trazodone
Opiacés	Méthadone, pentazocine, péthidine, tapentadol, <b>tramadol</b> , fentanyl			Mépipridine, oxycodone, tramadol	Fentanyl, mépipridine
Amphétamines	Phentermine		Phentermine	Phentermine	
Antiémétiques	Granisétron, ondansétron				
Anxiolytiques		Buspirone			Buspirone
Substances illicites	Cocaïne, MDMA, cathinones		Cocaïne	MDMA, cathinones, méthylphénidate	LSD, N-BOMe
Substance sans ordonnances	Millepertuis	Millepertuis	L-tryptophane		
Autres	Dextrométhorphane, mépipridine	Triptans, bleu de méthylène		L-dopa, dextrométhorphane	Triptans, dihydroergotamine, lithium (agoniste non spé), métoclopramide

LSD : diéthylamide de l'acide lysergique ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; MDMA : méthylènedioxyamphétamine ; IRSNa : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IRSS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.

## Résumé des effets indésirables des antidépresseurs

Table 3.26 Common adverse effects of antidepressants

Drug	Sedation	Postural hypotension <sup>§</sup>	Cardiac conduction disturbance <sup>§</sup>	Anticholinergic effects	Nausea/Vomiting	Sexual dysfunction <sup>§</sup>
<b>Tricyclics</b>						
Amitriptyline	+++	+++	+++	+++	+	+++
Clomipramine	++	+++	+++	++	++	+++
Dosulepin	+++	+++	+++	++	+	+
Doxepin	+++	++	+++	+++	+	+
Imipramine	++	+++	+++	+++	+	+
Lofepramine	+	+	+	++	+	+
Nortriptyline	+	++	++	+	+	+
Trimipramine	+++	+++	++	++	+	+
<b>Other antidepressants</b>						
Agomelatine	+	-	-	-	-	-
Duloxetine (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Levomilnacipran (SNRI)	-	-*	-	-	++	++
Mianserin	++	-	-	-	-	-
Mirtazapine	+++	+	-	+	+	-
Reboxetine	+	-*	-	+	+	+
Trazodone	+++	+	+	+	+	+
Venlafaxine (SNRI)	-	-*	+	-	+++	+++
<b>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)</b>						
Citalopram	-	-	+	-	++	+++
Escitalopram	-	-	+	-	++	+++
Fluoxetine	-	-	-	-	++	+++
Fluvoxamine	+	-	-	-	+++	+++
Paroxetine	+	-	-	+	++	+++

(Continued)

Table 3.26 (Continued)

Drug	Sedation	Postural hypotension <sup>§</sup>	Cardiac conduction disturbance <sup>§</sup>	Anticholinergic effects	Nausea/Vomiting	Sexual dysfunction <sup>§</sup>
Sertraline	-	-	-	-	++	+++
Vilazodone	-	-	-	-	++	++
Vortioxetine	-	+	-	-	++	+
<b>Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)</b>						
Isocarboxazid	+	++	+	++	+	+
Phenelzine	+	+	+	+	+	+
Tranylcypromine	-	+	+	+	+	+
<b>Reversible inhibitor of monoamine oxidase A (RIMA)</b>						
Moclobemide	-	-	-	-	+	+

**KEY:**

+++ High incidence/severity

++ Moderate

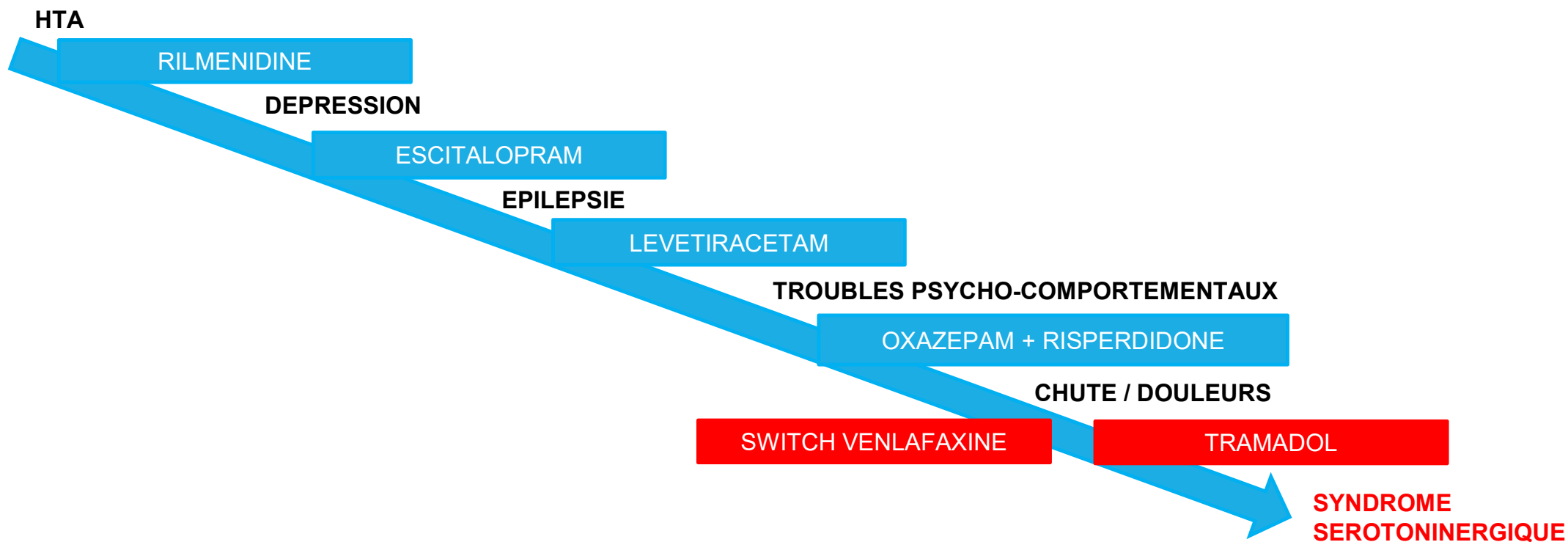
+ Low-Very low/rare

\* Hypertension reported.

<sup>§</sup>In some cases, further details can be found in specific sections in this chapter.

Maudsley 14th Ed

# Cascade médicamenteuse finale « potentielle »





**Les soins pharmaceutiques : au carrefour de la prise en charge du patient**

## Cas clinique n°2

---

**Iatrogénie médicamenteuse chez une patiente atteinte de douleurs neuropathiques**

# Présentation du patient

---

Mme L. Jocelyne, 82 ans, 162cm, 65 kg (IMC=24,8)

- **Antécédents médicaux :**
  - HTA
  - Sténose carotidienne
  - Diabète type 2 avec neuropathie diabétique
- **Toxiques :** alcool non / tabac non
- **Allergies :** aucune connue par la patiente
- **Mode de vie :** vit avec son mari, dans une maison à étage. A 3 fils. Retraitée, pas d'aide au domicile, autonome dans les actes de la vie quotidienne.

# Bilan médical

---

- Se sent très fatiguée, se plaint d'étourdissement et de sècheresse buccale, Hypoesthésie tactile des 2 pieds sans signe inflammatoire local
- Depuis un mois et demi, présente un tableau de céphalées, vertiges, hallucinations mixtes (visuelles et auditives) et une augmentation de la tension artérielle
- Amaigrissement de 2 kg depuis 2-3 mois
- A chuté 2 fois dans la nuit du 2 au 3 mars 2022
  
- **Constantes** : TA 128/78, FC 87, pas d'hypotension orthostatique à 1 et 3 min
- **Biologie** : HbA1c = 6,4%, Ferritine 164 ng/ml, CRP 12 mg/L, Na 138 mM, K 3,9 mM , DFG = 65 ml/min selon CKD-EPI



# Bilan médicamenteux

---

- **Traitement habituel :**

CANDESARTAN 8 mg cp : 2-0-2

ASPIRINE 75 mg sachet : 0-1-0

SITAGLIPTINE/METFORMINE 50 mg/1000 mg cp : 1-0-1

REPAGLINIDE 0,5 mg cp : 1-1-1

DULOXETINE 30 mg gélule : 0-0-1

CLOMIPRAMINE 10 mg cp : 0-0-3

PARACETAMOL 1g gélule : 0-1-1

CHOLECALCIFEROL 80 000 UI sol buv en ampoule : 1 ampoule matin tous les 3 mois

- **Vaccination :** à jour sauf Pneumocoque

- **Modifications récentes du traitement :**

- Novembre 2021 : Introduction de la DULOXETINE par le neurologue
- Février 2022 : Ajout devant la persistance des douleurs neuropathiques de la CLOMIPRAMINE par le médecin traitant
- Mi-février 2022: Augmentation devant l'augmentation de la tension artérielle du CANDESARTAN 8 mg de 1-0-1 à 2-0-2

# Bilan médicamenteux

---

- **Automédication** : aucune
- **Organisation / traitement, autonomie, parcours pharmaceutique** : Passage IDE tous les matins - Préparation hebdomadaire du pilulier
- **Connaissances et compétences du patient** : Bonnes connaissances des posologies et modalités de prises mais partielles concernant l'indication de chaque médicament. La patiente nous dit présenter des sensations d'être parfois dans le « coton ». Le répaglinide est pris au milieu des repas.
- **Score d'observance** : **1**, minime problème d'observance

**La patiente trouve qu'elle prend trop de comprimés.** D'ailleurs, en février dernier, elle a stoppé pendant une période la prise des sachets d'aspirine pour alléger un peu ses traitements.

# CAS CLINIQUE 2 – QCM 1

---

**Parmi les questions suivantes, lesquelles sont vraies?**

- A. Les douleurs neuropathiques se déclenchent uniquement suite à un stimulus.
- B. Les douleurs neuropathiques ont un mécanisme physiopathologique exclusivement central.
- C. Les douleurs neuropathiques peuvent être en lien avec la prise de certains médicaments.
- D. Les traitements utilisés sont les mêmes quel que soit l'âge.
- E. Tout comme les opioïdes, les traitements des douleurs neuropathiques doivent être titrés.

# CAS CLINIQUE 2 – QCM 1

---

Parmi les questions suivantes, lesquelles sont vraies?

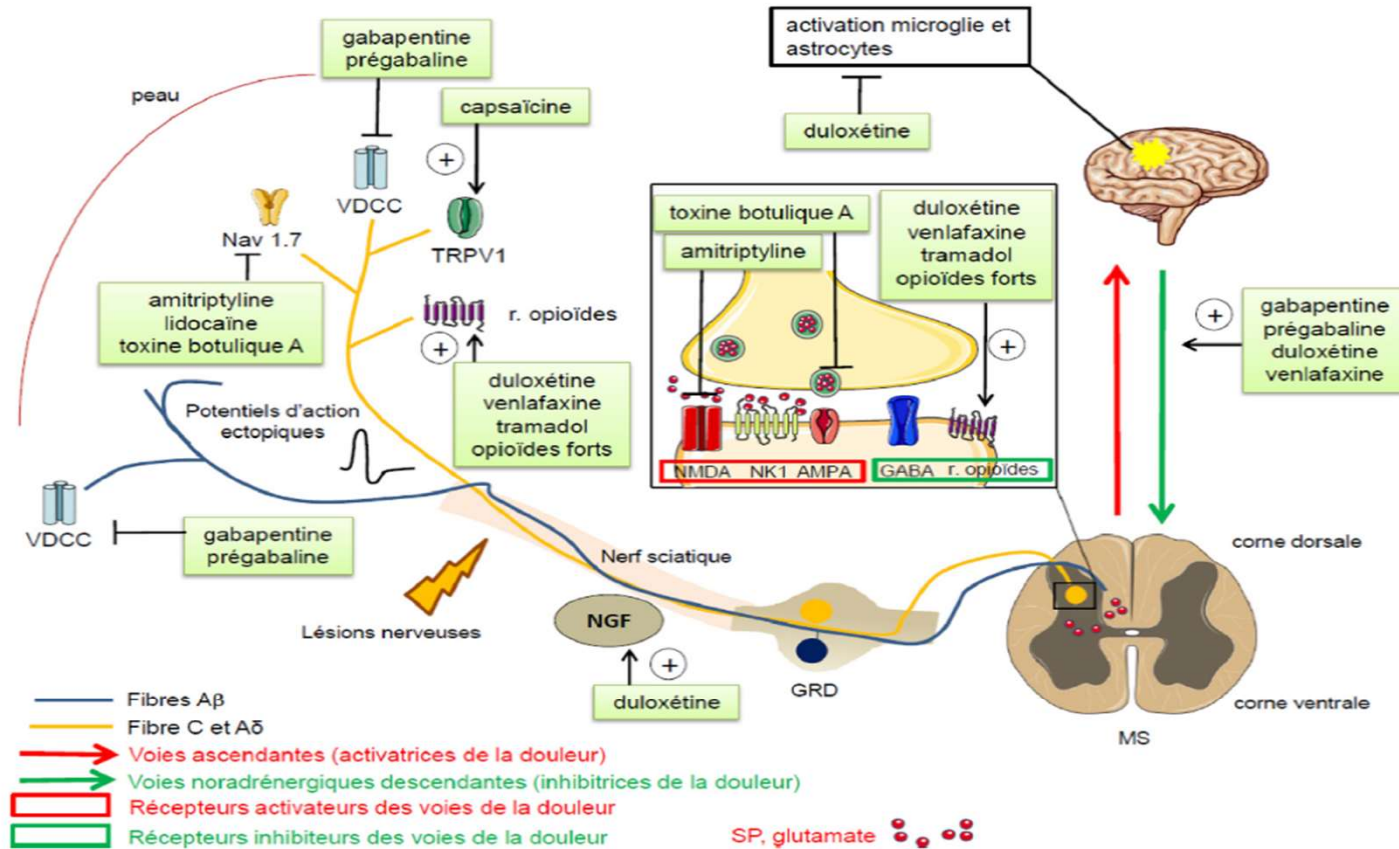
- A. Les douleurs neuropathiques se déclenchent uniquement suite à un stimulus.
- B. Les douleurs neuropathiques ont un mécanisme physiopathologique exclusivement central.
- C. Les douleurs neuropathiques peuvent être en lien avec la prise de certains médicaments.**
- D. Les traitements utilisés sont les mêmes quel que soit l'âge.
- E. Tout comme les opioïdes, les traitements des douleurs neuropathiques doivent être titrés.**

# Douleurs neuropathiques

---

- Douleur causée par une lésion/une maladie du système somatosensoriel périphérique et/ou central
- Fréquence : 7 à 8% des sujets âgés
- Forte comorbidité avec d'autres types pathologies
- Spontanées ou provoquées par un stimulus (mécanique, thermique)
  - Allodynie : sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement indolore
  - Hyperalgésie : exacerbation des sensations douloureuses
  - Association possible de symptômes : brûlures, décharges électriques, fourmillements, hypoesthésies, démangeaisons...
- Origine : lésions nerveuses traumatiques, toxiques, infectieuses ou en lien avec une autre pathologie
- Altération de la qualité de vie

# Douleurs neuropathiques



Médicament	Neurotransmetteur(s) concerné(s) dans le traitement de la douleur neuropathique
Analogues de la gabapentine (gabapentine, prégabaline)	Glutamate Noradrénaline Substance P
Duloxétine	Noradrénaline Sérotonine Opioïdes (via les récepteurs de type δ)
Venlafaxine	Noradrénaline Sérotonine Opioïdes (via les récepteurs de type κ et μ)
Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline principalement)	Sérotonine Glutamate Opioïdes (via les récepteurs de type δ)

**Figure 1.** Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques. AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (récepteur du glutamate) ; GABA : acide gamma-aminobutyrique (récepteur du GABA) ; GRD : ganglion rachidien dorsal ; MS : moelle spinale ; Nav 1.7 : canaux sodiques voltage-dépendants de type 1.7 ; NGF : nerve growth factor ; NK1 : neurokinine 1 (récepteur de la substance P) ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate (récepteur du glutamate) ; r. opioïdes : récepteurs opioïdes ; SP : substance P ; TRPV1 : *transient receptor potential vanilloid type 1* ; VDCC : canaux calciques voltage-dépendants. Cette figure a été réalisée en utilisant les modèles de Servier Medical Art, mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution 3.0 France ; <https://smart.servier.com>.



# Traitements des douleurs neuropathiques

Molécule	Ligne de traitement	Doses/ posologies usuelles	Mécanismes d'action	Indication (AMM)
Gabapentine/ prégabaline	1 <sup>re</sup>	Gabapentine : 1200–3600 mg en trois prises Prégabaline : 300–600 mg en trois prises	Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants	Neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne
IRSNA (duloxétine/venlafaxine)	1 <sup>re</sup>	Duloxétine : 60–120 mg en une prise Venlafaxine : 150–225 mg en une prise	Médiation via les récepteurs opioïdes $\delta$ périphériques Médiation via les systèmes monoaminergiques spinaux	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques (duloxétine)
Antidépresseurs tricycliques	1 <sup>re</sup>	25–150 mg en deux prises	Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants Inhibition de la recapture de la sérotonine Blocage des récepteurs NMDA	Douleurs neuropathiques périphériques
Capsaïcine 8 % (patches)	2 <sup>e</sup>	Un à quatre tous les trois mois	Agoniste direct des récepteurs TRPV1	Douleurs neuropathiques périphériques
Lidocaïne 5 % (patches)	2 <sup>e</sup>	Un patch par jour (12 heures d'application)	Interaction avec les canaux sodiques voltage-dépendants	Douleurs neuropathiques post-zostériennes
Tramadol	2 <sup>e</sup>	200–400 mg en deux ou trois prises	Agoniste opioïde $\mu$ Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Douleurs modérées à intenses
Opioides forts	3 <sup>e</sup>	Adaptation selon patient	Agonistes des récepteurs opioïdes	Morphine : douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques Oxycodone : douleurs chroniques d'origine cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible Pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques
Toxine botulique A	3 <sup>e</sup>	50–200 unités tous les trois mois à proximité de la zone douloureuse	Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants Inhibition de la libération de SP et glutamate	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique ; TRPV1 (récepteur) : *transient receptor potential vanilloïde 1*.

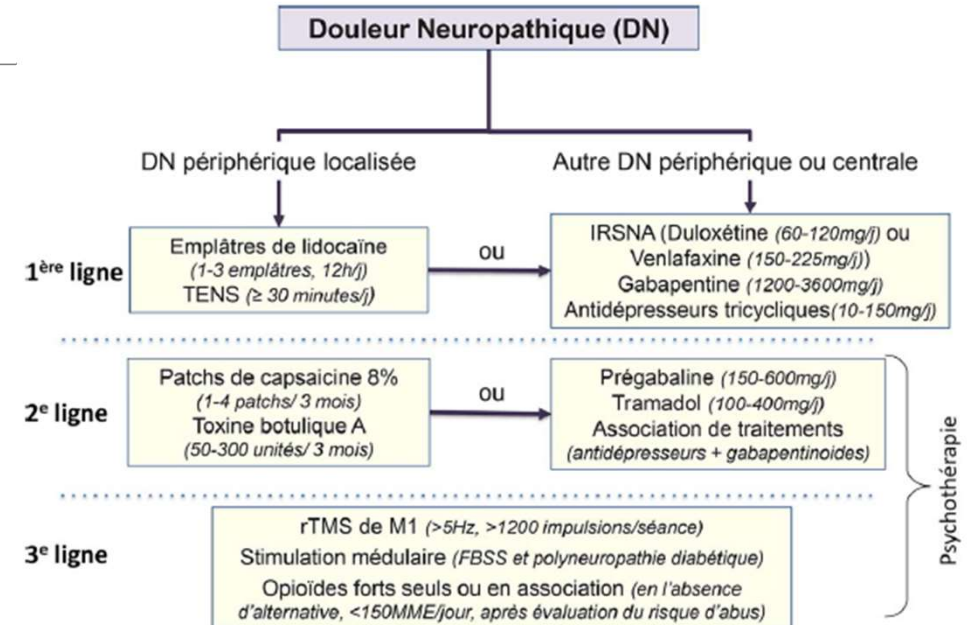


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

Moisset X, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg.* 2020

Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015

# Traitements des douleurs neuropathiques

---

## Règles générales

- Titration nécessaire du fait d'une grande variabilité inter-individuelle et du risque majoré d'effets indésirables chez la personne âgée: atteindre la dose minimale efficace
- Commencer par les plus faibles doses quelle que soit la molécule choisie avec augmentation par paliers selon l'efficacité et la tolérance
  - Gabapentine/prégabaline : paliers de 4 jours
  - Duloxétine : 30 mg/jour puis si besoin 60 mg/j après un mois
- Arrêt du traitement progressif pour éviter le risque de sevrage
- En cas d'efficacité, poursuivre le traitement au moins 6 mois
- Eviter les combinaisons de traitement en première intention



# Traitement des douleurs neuropathiques

---

## Chez les personnes âgées en 1<sup>ière</sup> intention

- **Antiépileptiques gabapentinoïdes**
  - Pour les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales
  - Profil de sécurité plus favorable
  - Risque moindre d'interaction médicamenteuse et de métabolisation hépatique
- **Duloxétine**
  - Pour les douleurs neuropathiques diabétiques
  - Pas en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, ni d'hypertension artérielle non stabilisée

**Eviter les ATD imipraminiques chez la personne âgée du fait des effets anticholinergiques**

# Bilan médicamenteux

---

CANDESARTAN 8 mg cp : 2-0-2

ASPIRINE 75 mg sachet : 0-1-0

SITAGLIPTINE/METFORMINE 50 mg/1000 mg cp : 1-0-1

REPAGLINIDE 0,5 mg cp : 1-1-1

DULOXETINE 30 mg gélule : 0-0-1

CLOMIPRAMINE 10 mg cp : 0-0-3

PARACETAMOL 1g gélule : 0-1-1

CHOLECALCIFEROL 80 000 UI sol buv en ampoule : 1 ampoule matin tous les 3 mois

## Modifications récentes du traitement :

- Novembre 2021 : Introduction de la DULOXETINE par le neurologue
- Février 2022 : Ajout devant la persistance des douleurs neuropathiques de la CLOMIPRAMINE par le médecin traitant
- Mi-février 2022: Augmentation devant l'augmentation de la tension artérielle du CANDESARTAN 8 mg de 1-0-1 à 2-0-2

## CAS CLINIQUE 2 – QCM 2

---

**Parmi les propositions suivantes, quel mécanisme peut être à l'origine des symptômes de la patiente (céphalées, vertiges, hallucinations, sécheresse buccale, hypertension artérielle)?**

- A. Une interaction médicamenteuse entre clomipramine et candesartan
- B. Un syndrome sérotoninergique
- C. Un syndrome anticholinergique
- D. Un polymorphisme génétique au niveau des CYP 2D6 de la patiente
- E. L'introduction de la clomipramine d'emblée à 30 mg/jour sans titration

## CAS CLINIQUE 2 – QCM 2

---

Parmi les propositions suivantes, quel mécanisme peut être à l'origine des symptômes de la patiente (céphalées, vertiges, hallucinations, sécheresse buccale, hypertension artérielle)?

- A. Une interaction médicamenteuse entre clomipramine et candesartan
- B. Un syndrome sérotoninergique**
- C. Un syndrome anticholinergique**
- D. Un polymorphisme génétique au niveau des CYP 2D6 de la patiente**
- E. L'introduction de la clomipramine d'emblée à 30 mg/jour sans titration**

# Syndrome anticholinergique

## Fréquence :

20 à 55% des patients âgés hospitalisés

## Facteurs de risque :

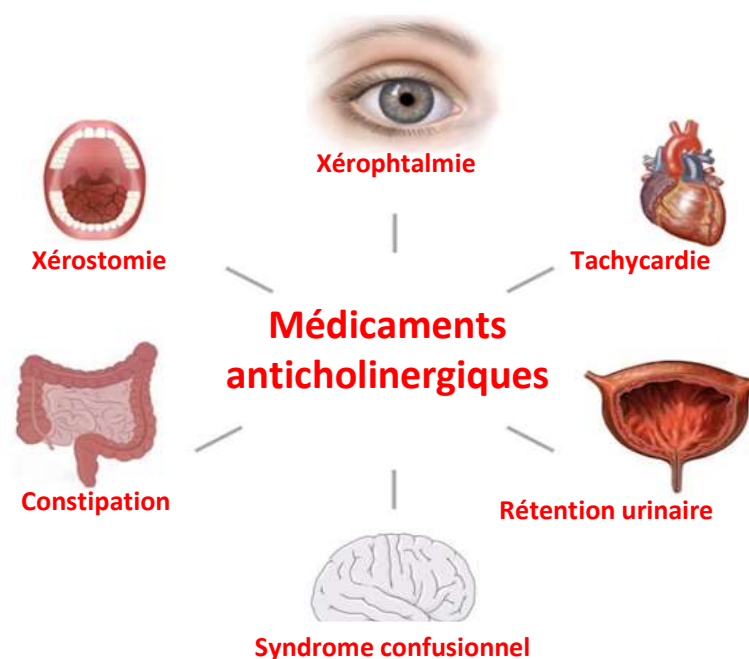
- Age > 85 ans
- Sexe féminin
- Polymédication
- Association de plusieurs médicaments anticholinergiques

Une dizaine de classification de médicaments anticholinergiques existe.

Les 3 échelles les plus utilisées sont l'Anticholinergic Risk Scale (ARS), l'Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) et l'Anticholinergic Drugs Scale (ADS).

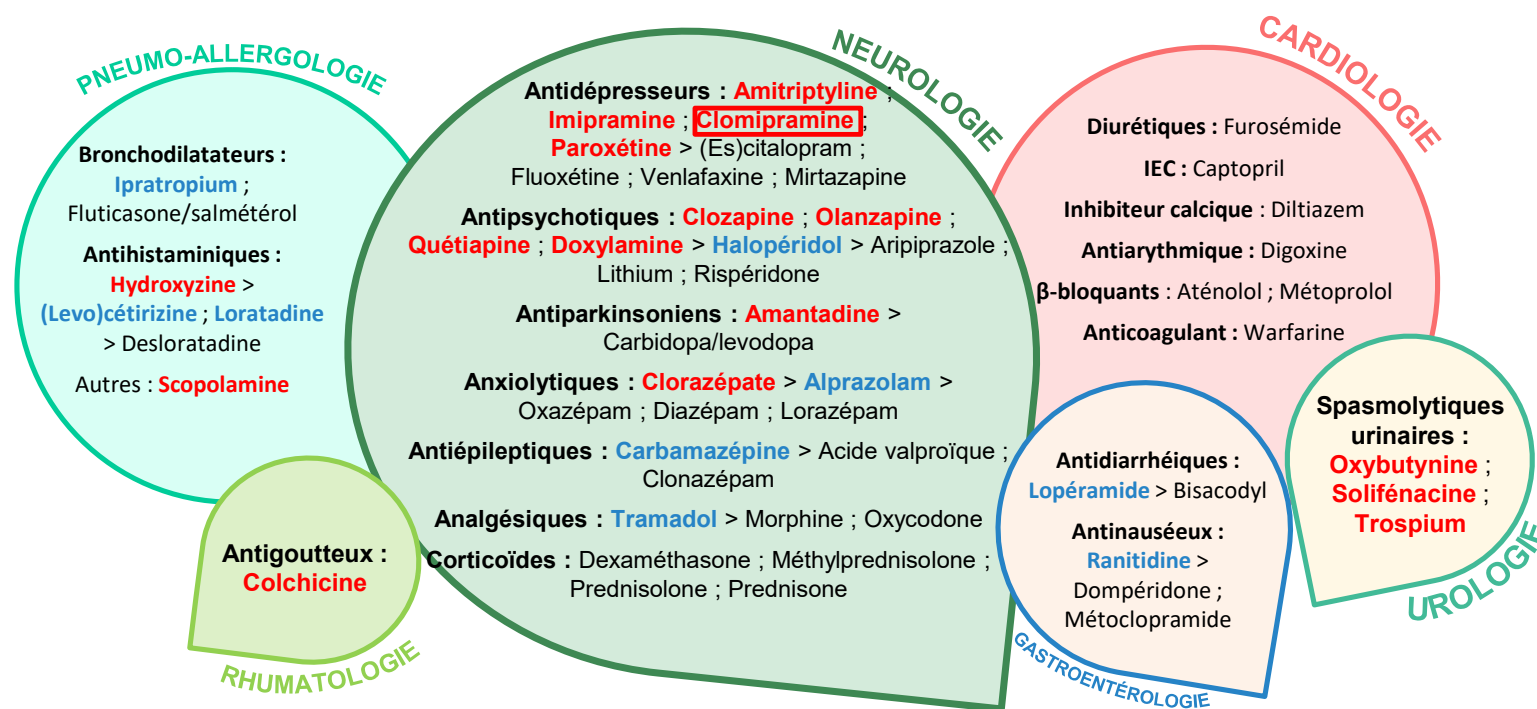
Mayer T, Am J Geriatr Psychiatry 2017 ; Salahudeen MS, et al; J Am Geriatr Soc. 2015

## Principaux effets anticholinergiques :



# Médicaments classés par sphère thérapeutique et selon leur niveau d'activité anticholinergique

Les couleurs représentent le niveau d'activité anticholinergique (**forte +++** > **moyenne++** > faible+)



**NB : Duloxetine**  $\Rightarrow$  Peu/pas d'effet anticholinergique

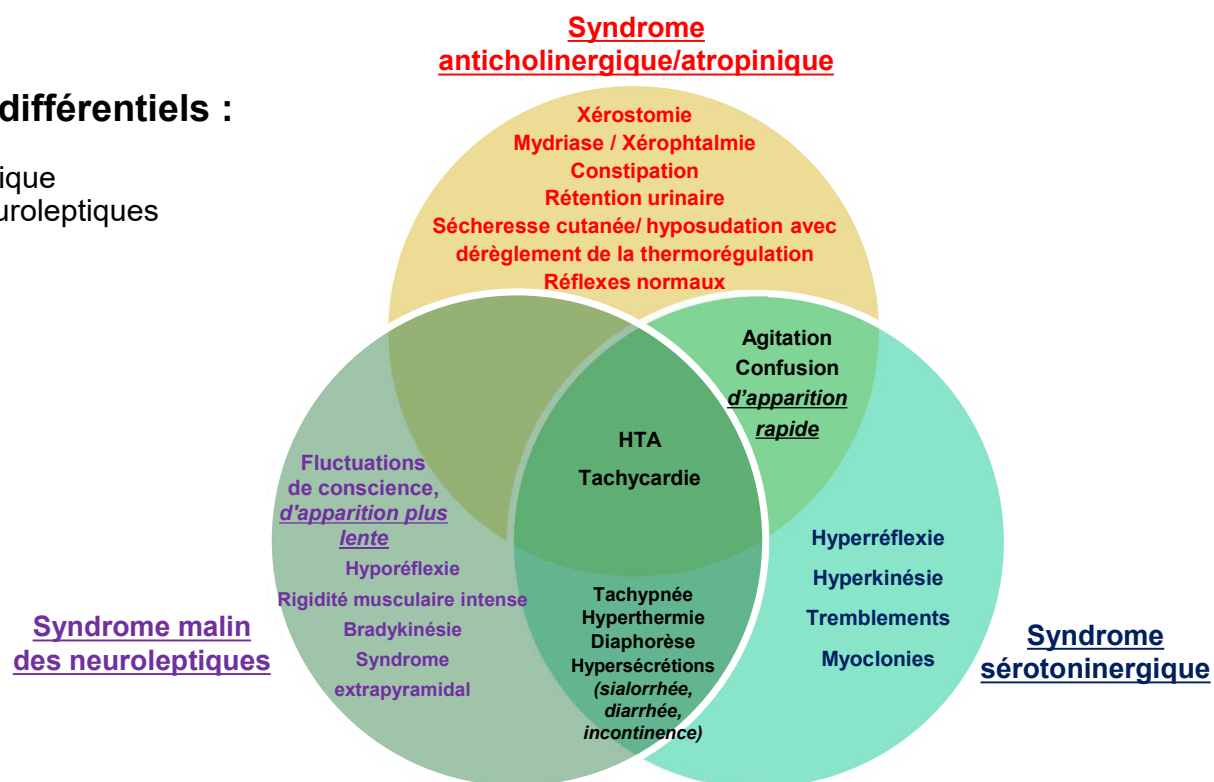
D'après Mebarki S et al, *Neurol Psychiatr Géiatr* 2014 ; CSAJKA C et al, *Rev Med Suisse* 2017

# Différences entre syndrome anticholinergique, syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques



aux diagnostics différentiels :

- Toxidrome anticholinergique
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Hyperthermie maligne
- Delirium tremens



# Interactions médicamenteuses

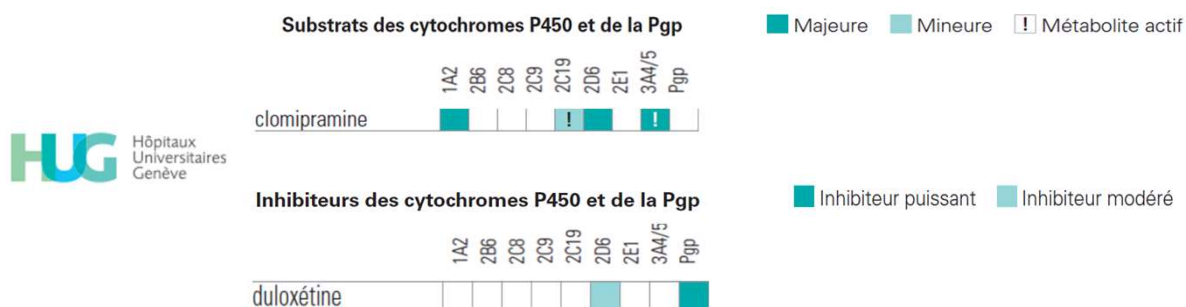
---

- **Critères STOPP-A3 / REMEDIES D-7** : Utilisation concomitante de 2 et plus de psychotropes de la même classe pharmacologique ( $\geq 2$  antidépresseurs)
- **Duloxetine + Clomipramine**  $\Rightarrow$  **Risque majoré de syndrome sérotoninergique [Thésaurus ANSM]**
- **Clomipramine** : métabolisée par les CYP1A2, **2D6**, 2C19, 3A4/5
- **Duloxétine** : **inhibiteur modéré du CYP2D6**
- Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de clomipramine :
  - ↗ risque du syndrome sérotoninergique
  - ↗ risque d'effets indésirables anticholinergiques



# Outils de détections des interactions médicamenteuses

- **LIVERPOOL interaction checker** (Cancer/VIH/COVID) <https://www.hep-druginteractions.org/>
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- **Site HUG** <https://www.hug.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/outils>



- **Drugs.com** [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
- **DDI PREDICTOR** <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
- **Assistant d'analyse pharmaceutique de la SFPC** <https://sfpc.eu/logiciel-analyse-pharmaceutique-des-prescriptions/>

# Outils de détections des interactions médicamenteuses



## Drug Interactions Checker

Consumer Professional  
 Major (1)  Moderate (0)  Minor (0)  Food (2)  Therapeutic Duplication (1)

### Interactions between your drugs

**Major** clomiPRAMINE ↔ DULoxetine  
 Applies to: domipramine, duloxetine

**MONITOR CLOSELY:** Concomitant use of agents with serotonergic activity such as serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, 5-HT<sub>1</sub> receptor agonists, ergot alkaloids, cyclobenzaprine, lithium, St. John's wort, phenylpiperidine opioids, dextromethorphan, and tryptophan may potentiate the risk of serotonin syndrome, which is a rare but serious and potentially fatal condition thought to result from hyperstimulation of brainstem 5-HT<sub>1A</sub> and 2A receptors. Symptoms of the serotonin syndrome may include mental status changes such as irritability, altered consciousness, confusion, hallucination, and coma; autonomic dysfunction such as tachycardia, hyperthermia, diaphoresis, shivering, blood pressure lability, and mydriasis; neuromuscular abnormalities such as hyperreflexia, myoclonus, tremor, rigidity, and ataxia; and gastrointestinal symptoms such as abdominal cramping, nausea, vomiting, and diarrhea.

**MANAGEMENT:** In general, the concomitant use of multiple serotonergic agents should be avoided if possible, or otherwise approached with caution if potential benefit is deemed to outweigh the risk. Patients should be closely monitored for symptoms of the serotonin syndrome during treatment. Particular caution is advised when increasing the dosages of these agents. The potential risk for serotonin syndrome should be considered even when administering serotonergic agents sequentially, as some agents may demonstrate a prolonged elimination half-life. For example, some experts suggest a 5-week washout period following use of fluoxetine and 3 weeks following the use of vortioxetine before administering another serotonergic agent. Individual product labeling for washout periods should be consulted for current recommendations. If serotonin syndrome develops or is suspected during the course of therapy, all serotonergic agents should be discontinued immediately and supportive care rendered as necessary. Moderately ill patients may also benefit from the administration of a serotonin antagonist (e.g., cyproheptadine, chlorpromazine). Severe cases should be managed under consultation with a toxicologist and may require sedation, neuromuscular paralysis, intubation, and mechanical ventilation in addition to the other measures.

#### References

1. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, Niranjani S "Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine." Am J Ther 13 (2006): 550-552
2. Fugh-Berman A "Herb-drug interactions." Lancet 355 (2000): 134-8
3. "Product Information. Brintellix (vortioxetine)," Takeda Pharmaceuticals America, Lincolnshire, IL.

[View all 99 references](#)

PREDICTOR

### DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

**AGE**  
ADULT

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
<b>CLOMIPRAMINE</b>	0	0	0	0.42	0

INTERACTOR	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
<b>DULOXETINE 60-120 MG/D</b>	0	-0.79	0	0	0

AUC RATIO	AUC <sup>EM</sup> / AUC <sup>FM</sup>
	1.00

# Outil d'aide à l'analyse pharmaceutique

**SFPC**  
Société Française de Pharmacie Clinique

Traitements Interactions médicamenteuses 1 Inappropriés 3 Omis QT risk 1 Déficit en G6PD Charge Anticholinergique =3

Cymbalta 30mg gelule Anafranil 10mg cpr

**À Prendre En Compte** Source : Thésaurus Ansm

Nature du risque et mécanisme d'action :  
Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

Niveau de contrainte :  
à prendre en compte

Conduite à tenir :  
Pas de conduite à tenir référencée

# Pharmacogénétique: polymorphisme génétique du 2D6

**Tableau III.** Recommandations et propositions de réduction de dose des médicaments antidépresseurs imipraminiques en fonction des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 (d'après [12, 18] et le Réseau national de pharmacogénétique [RNPGx]).

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation
<i>Phénotype CYP2D6</i>			
Métaboliseur ultrarapide (MUR)  <b>2% Caucasiens</b>	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Éviter l'utilisation des antidépresseurs tricycliques par risque de perte d'efficacité Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer : - une augmentation de la posologie à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Élevé
Métaboliseur rapide ou extensif (MR)	Métabolisme normal	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Proposer : - une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Modéré
Métaboliseur lent (ML)  <b>7% Caucasiens</b>	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Éviter l'utilisation des antidépresseurs tricycliques par risque de mauvaise tolérance Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer : - une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Élevé

# Pharmacogénétique: polymorphisme génétique du 2C19

Phénotype CYP2C19			
Métaboliseur ultrarapide (MUR)  <b>3% Caucasiens</b>	Métabolisme fortement augmenté	Préférer la prescription des antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2C19 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Optionnel
Métaboliseur extensif (MR)	Métabolisme normal	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur lent (ML)  <b>6% Caucasiens</b>	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement et un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Modéré

# Bilan médicamenteux

---

CANDESARTAN 8 mg cp : 2-0-2

ASPIRINE 75 mg sachet : 0-1-0

SITAGLIPTINE/METFORMINE 50 mg/1000 mg cp : 1-0-1

REPAGLINIDE 0,5 mg cp : 1-1-1

DULOXETINE 30 mg gélule : 0-0-1

CLOMIPRAMINE 10 mg cp : 0-0-3

PARACETAMOL 1g gélule : 0-1-1

CHOLECALCIFEROL 80 000 UI sol buv en ampoule : 1 ampoule matin tous les 3 mois

## Modifications récentes du traitement :

- Novembre 2021 : Introduction de la DULOXETINE par le neurologue
- Février 2022 : Ajout devant la persistance des douleurs neuropathiques de la CLOMIPRAMINE par le médecin traitant
- Mi-février 2022: Augmentation devant l'augmentation de la tension artérielle du CANDESARTAN 8 mg de 1-0-1 à 2-0-2

## CAS CLINIQUE 2 – QCM 3

---

**Quelles propositions de modification thérapeutique faites-vous ?**

- A. Un arrêt progressif de la clomipramine
- B. Un maintien de la duloxétine
- C. Un arrêt du répaglinide
- D. L'introduction de quelques gouttes d'amitryptiline le soir
- E. L'introduction de gabapentine par paliers

## CAS CLINIQUE 2 – QCM 3

---

Quelles propositions de modification thérapeutique faites-vous ?

- A. Un arrêt progressif de la clomipramine**
- B. Un maintien de la duloxétine
- C. Un arrêt du répaglinide**
- D. L'introduction de quelques gouttes d'amitryptiline le soir
- E. L'introduction de la gabapentine par paliers**



# Autres interventions pharmaceutiques possibles

---

- Décaler l'aspirine le matin à la place du midi
  - Seule prise le midi
  - Profiter du passage infirmier le matin pour aide à l'adhésion médicamenteuse
- Galénique du Candesartan à optimiser : Cp 16mg 1-0-1
- Surveillance TA suite à l'arrêt de Clomipramine et Duloxetine
  
- Nouvelles reco vitamine D 50000UI chez le patient âgé chuteur (GRIO 2019)
- Proposer la vaccination antipneumococcique car personne âgée + diabète
  
- Déclaration de pharmacovigilance

# Synthèse

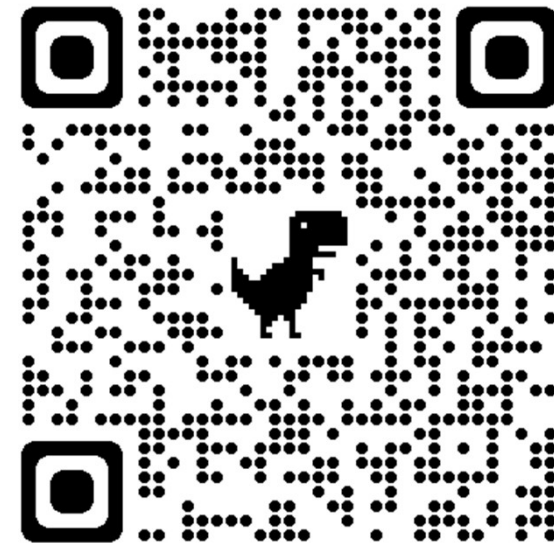
---

- **Reflexe iatrogénique** au cœur de l'analyse pharmaceutique des prescriptions du sujet âgé.
- Ne pas traiter les effets indésirables par d'autres médicaments: **risque de cascade médicamenteuse**
- Nombreux outils d'aide à la décision (**critères explicites**) mais importance de faire le lien avec la clinique du patient (**critères implicites**)
- **Privilégier la monothérapie en faisant d'une pierre deux coups** (ex: molécule utile dans la dépression et les douleurs neuropathiques)
- **Pas de duplication** de psychotropes au sein d'une même classe médicamenteuse
- **Eviter les anticholinergiques, les médicaments à demi-vie longue et les inhibiteurs des CYP**
- **Start low – Go slow (≈ titration)**
  - Débuter à demi-dose, augmenter progressivement **mais ne pas sous-traiter**
  - Chercher toujours la dose minimale efficace
  - Réévaluation permanente de l'efficacité et de la tolérance
- Adapter la **galénique** selon adhésion thérapeutique
- Penser aux **traitements non médicamenteux**

# Post-test

---

<https://app.wooclap.com/events/TTMBQB/0>



# Post-test

---

**1/ Concernant l'utilisation des ISRS/ISRNA chez la personne âgée, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?**

- A. Ils n'allongent pas le QT.
- B. Ils entraînent des nausées dans les premiers jours du traitement.
- C. En cas de switch de l'escitalopram vers la venlafaxine, un switch direct ou un switch croisé peut être réalisé.
- D. Une surveillance du ionogramme à 3 semaines chez le patient âgé est recommandée pour détecter une potentielle hyponatrémie.
- E. Ils abaissent davantage le seuil épiléptogène que les imipraminiques.

# Post-test

---

**1/ Concernant l'utilisation des ISRS/ISRNA chez la personne âgée, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?**

- A. Ils n'allongent pas le QT.
- B. Ils entraînent des nausées dans les premiers jours du traitement.**
- C. En cas de switch de l'escitalopram vers la venlafaxine, un switch direct ou un switch croisé peut être réalisé.**
- D. Une surveillance du ionogramme à 3 semaines chez le patient âgé est recommandée pour détecter une potentielle hyponatrémie.**
- E. Ils abaissent davantage le seuil épiléptogène que les imipraminiques.

# Post-test

---

## 2/ Concernant les outils d'aide à l'analyse pharmaceutique, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?

- A. La liste de Laroche a été actualisée en 2021.
- B. L'outil Psychiatrienet donne des recommandations sur les modalités d'arrêt des antidépresseurs.
- C. DDI-predictor est un outil de prédiction des interactions médicamenteuses des CYP et de la P-gp.
- D. L'outil d'aide à l'analyse pharmaceutique de la SFPC permet d'évaluer la charge sérotoninergique des médicaments.
- E. Il existe un score de charge anticholinergique qui fait consensus.

# Post-test

---

**2/ Concernant les outils d'aide à l'analyse pharmaceutique, quelle(s) est/sont la/les réponse(s) vraie(s) ?**

- A. La liste de Laroche a été actualisée en 2021.**
- B. L'outil Psychiatrienet donne des recommandations sur les modalités d'arrêt des antidépresseurs.**
- C. DDI-predictor est un outil de prédiction des interactions médicamenteuses des CYP et de la P-gp.
- D. L'outil d'aide à l'analyse pharmaceutique de la SFPC permet d'évaluer la charge sérotoninergique des médicaments.
- E. Il existe un score de charge anticholinergique qui fait consensus.

# Post-test

---

**3/ Concernant les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), quel(s) effet(s) indésirable(s) peut-on retrouver?**

- A. Une sécheresse buccale
- B. Une constipation
- C. Une tachycardie
- D. Une réaction de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement
- E. Une coloration des urines



# Post-test

---

**3/ Concernant les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), quel(s) effet(s) indésirable(s) peut-on retrouver?**

- A. Une sécheresse buccale**
- B. Une constipation**
- C. Une tachycardie**
- D. Une réaction de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement**
- E. Une coloration des urines

# Post-test

---

**4/ Parmi les principes actifs suivants, lesquels peuvent être utilisés pour les douleurs neuropathiques?**

- A. Clomipramine
- B. Tramadol
- C. Gabapentine
- D. Duloxétine
- E. Paracétamol

# Post-test

---

**4/ Parmi les principes actifs suivants, lesquels peuvent être utilisés pour les douleurs neuropathiques?**

- A. Clomipramine
- B. Tramadol
- C. Gabapentine
- D. Duloxétine
- E. Paracétamol

**Les soins pharmaceutiques : au carrefour de la prise en charge du patient**

---

**Pour nous contacter :**

**<https://www.linkedin.com/company/sfpclinique/>**

**<https://twitter.com/sfpcofficiel>**