

SFPC

Société française
de pharmacie clinique



PAS DE FRONTIÈRES POUR LA PHARMACIE CLINIQUE

18^e Congrès de la SFPC

Marseille Parc Chanot - 26 au 29 janvier 2020

« En 2020, quoi de neuf pour la prise en charge de la douleur chez le sujet âgé (SA) »

Groupe de travail Gériatrie de la SFPC



Liens d'intérêt

- Aucun

CAS CLINIQUE 3

Madame Pascaline, 90 ans, 1,61m, 58kg est admise sur l'EHPAD de votre hôpital dans un contexte de maintien à domicile difficile suite à une fracture du col du fémur survenue il y a 4 mois.

Ses principaux antécédents médicaux sont une hypertension artérielle, une fibrillation atriale, une épilepsie ancienne, une arthrose rachidienne, une cypho-scoliose majeure, une incontinence urinaire, des chutes à répétition et une fracture de hanche droite ostéosynthésée en septembre 2019.

Traitements habituels :

Apixaban 2.5 mg	1-0-1
Paroxétine 20 mg	0-0-1
Oxybutynine 5 mg	1-1-1
Nicardipine LP 50 mg	1-0-1
Levetiracetam 500 mg	1-1-1
Paracétamol 500 mg	2-2-2
Carbomère 980	1 goutte dans chaque œil matin, midi et soir
Ibuprofène 200 mg cp	en automédication

Constantes à l'entrée : TA 123/75 mmHg, Pouls 88 bpm

Biologie à l'entrée : Natrémie : 135 mmol/L ; Kaliémie: 3,9 mmol/L ; Créatinémie : 92 µmol/L (DFG 33 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)

CAS CLINIQUE 3 (Suite)

A l'entrée, les traitements habituels sont reconduits à l'exception de l'ibuprofène qui est remplacé par Tramadol 50 mg matin, midi et soir si douleur non calmée par le paracétamol.

A J10 après l'entrée, madame Pascaline se plaint de constipation: 1 sachet Macrogol 4000 est prescrit le matin.

A J15, après 4 jours sans selle, prescription d'un NORMACOL® lavement.

A J20, Madame Pascaline est confuse et chute en allant aux toilettes.

Elle présente une rétention urinaire.

Le Tramadol est arrêté et remplacé par du Paracétamol codéiné 500/30 mg matin, midi et soir.

Parmi les affirmations suivantes , le(s)quel(les) sont exactes ?

- 1- La sécheresse oculaire, la constipation, la confusion et la rétention urinaire sont des signes cliniques d'un syndrome sérotoninergique
- 2- La sécheresse oculaire, la constipation, la confusion et la rétention urinaire sont des signes cliniques d'un syndrome anticholinergique
- 3- Madame Pascaline présentait à son entrée déjà probablement au moins un effet secondaire du syndrome sérotoninergique
- 4- Madame Pascaline présentait à son entrée déjà probablement au moins un effet secondaire du syndrome anticholinergique
- 5- Chez les patients âgés, les effets secondaires anticholinergiques sont la cause de prescriptions médicamenteuses en cascade

Parmi les affirmations suivantes , le(s)quel(les) sont exactes ?

- 1- La sécheresse oculaire, la constipation, la confusion et la rétention urinaire sont des signes cliniques d'un syndrome sérotoninergique
- 2- La sécheresse oculaire, la constipation, la confusion et la rétention urinaire sont des signes cliniques d'un syndrome anticholinergique
- 3- Madame Pascaline présentait à son entrée déjà probablement au moins un effet secondaire du syndrome sérotoninergique
- 4- Madame Pascaline présentait à son entrée déjà probablement au moins un effet secondaire du syndrome anticholinergique
- 5- Chez les patients âgés, les effets secondaires anticholinergiques sont la cause de prescriptions médicamenteuses en cascade

Principaux effets anticholinergiques

Fréquence :

20 à 55% des patients âgés hospitalisés

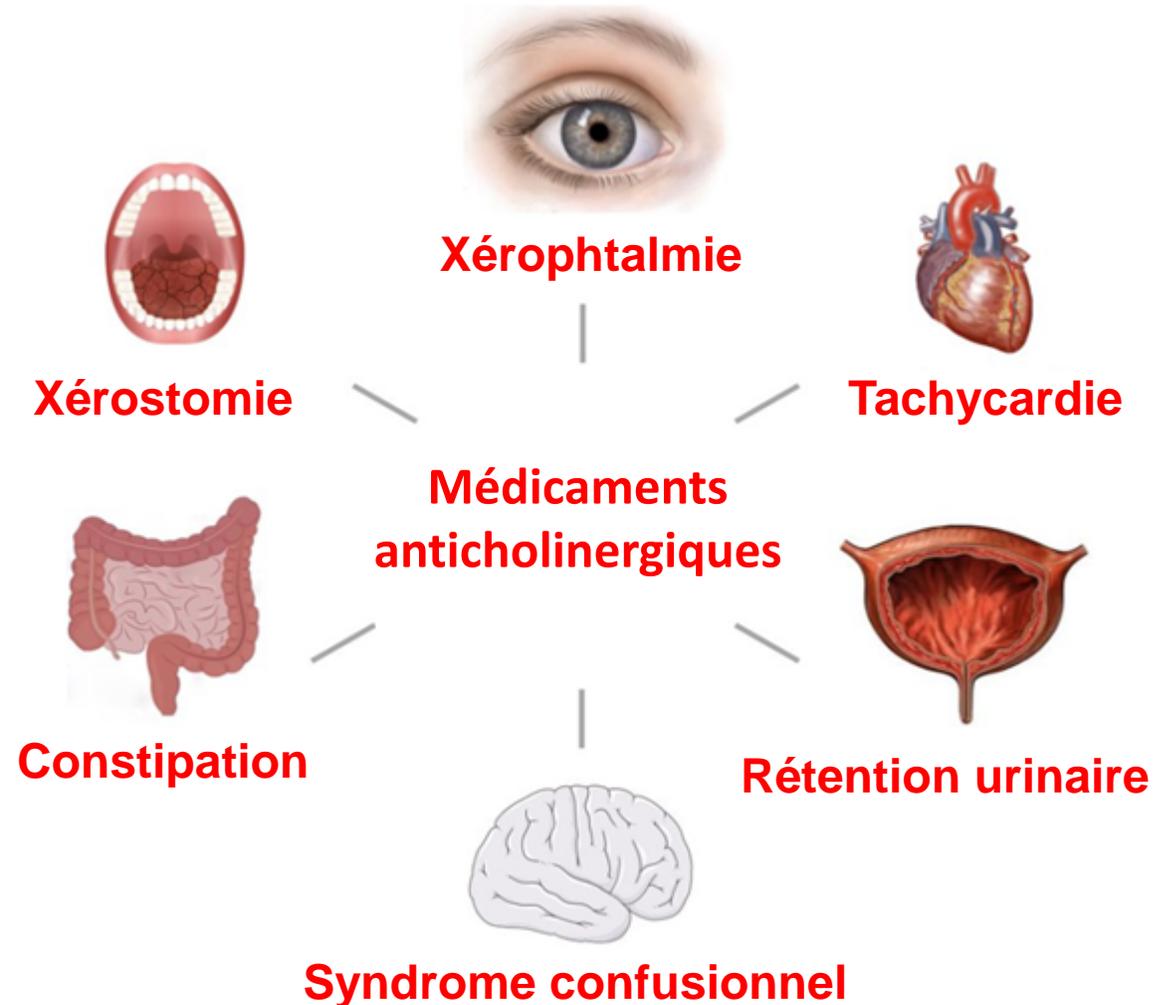
Facteurs de risque :

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

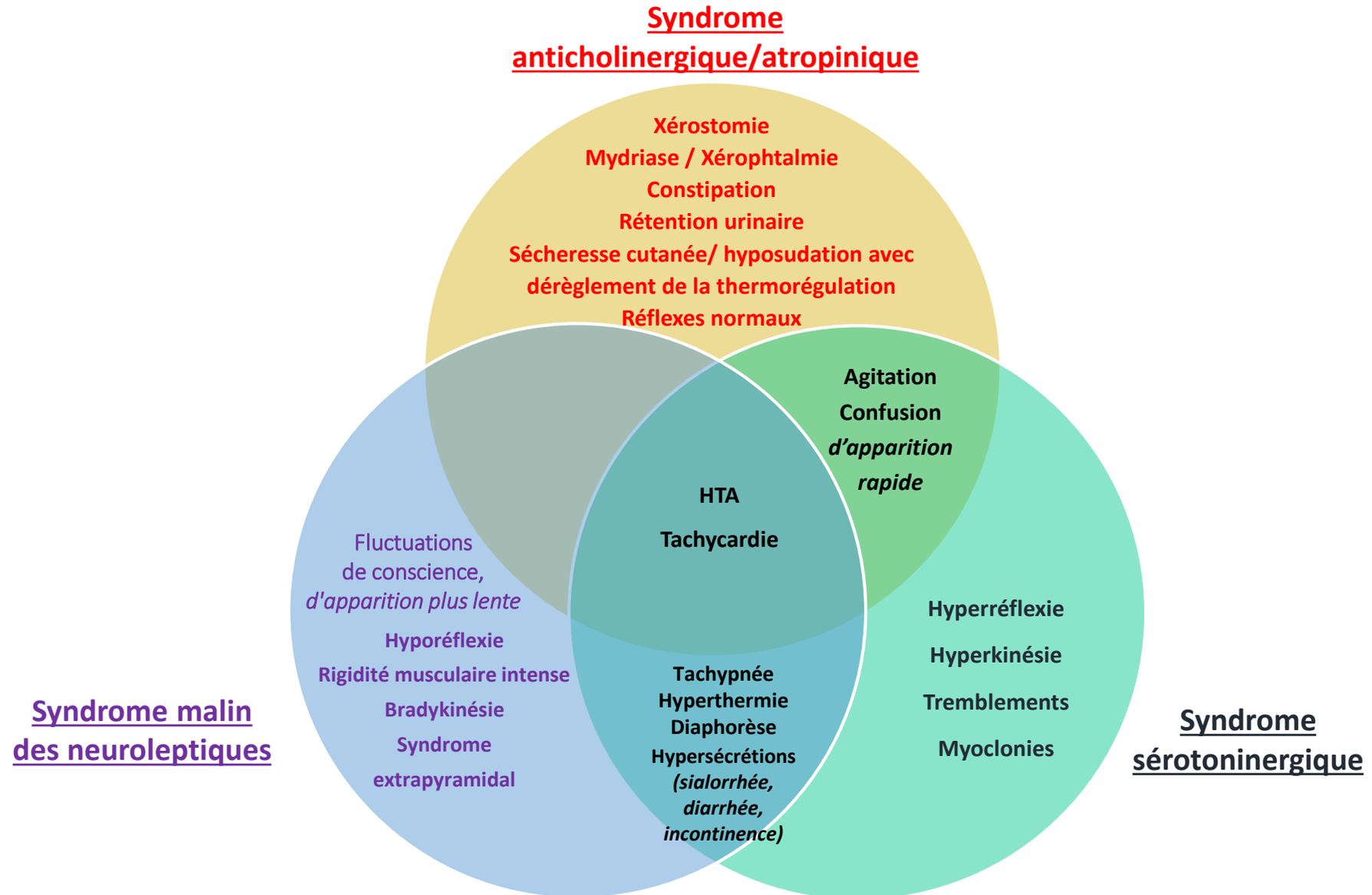
anticholinergiques :

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).

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



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



Concernant les médicaments suivants, le(s)quel(s) possède une forte activité anticholinergique ?

1- Nicardipine

2- Oxybutynine

3- Paroxétine

4- Tramadol

5- Lévétiracetam

Concernant les médicaments suivants, le(s)quel(s) possède une forte activité anticholinergique ?

1- Nicardipine

2- Oxybutynine

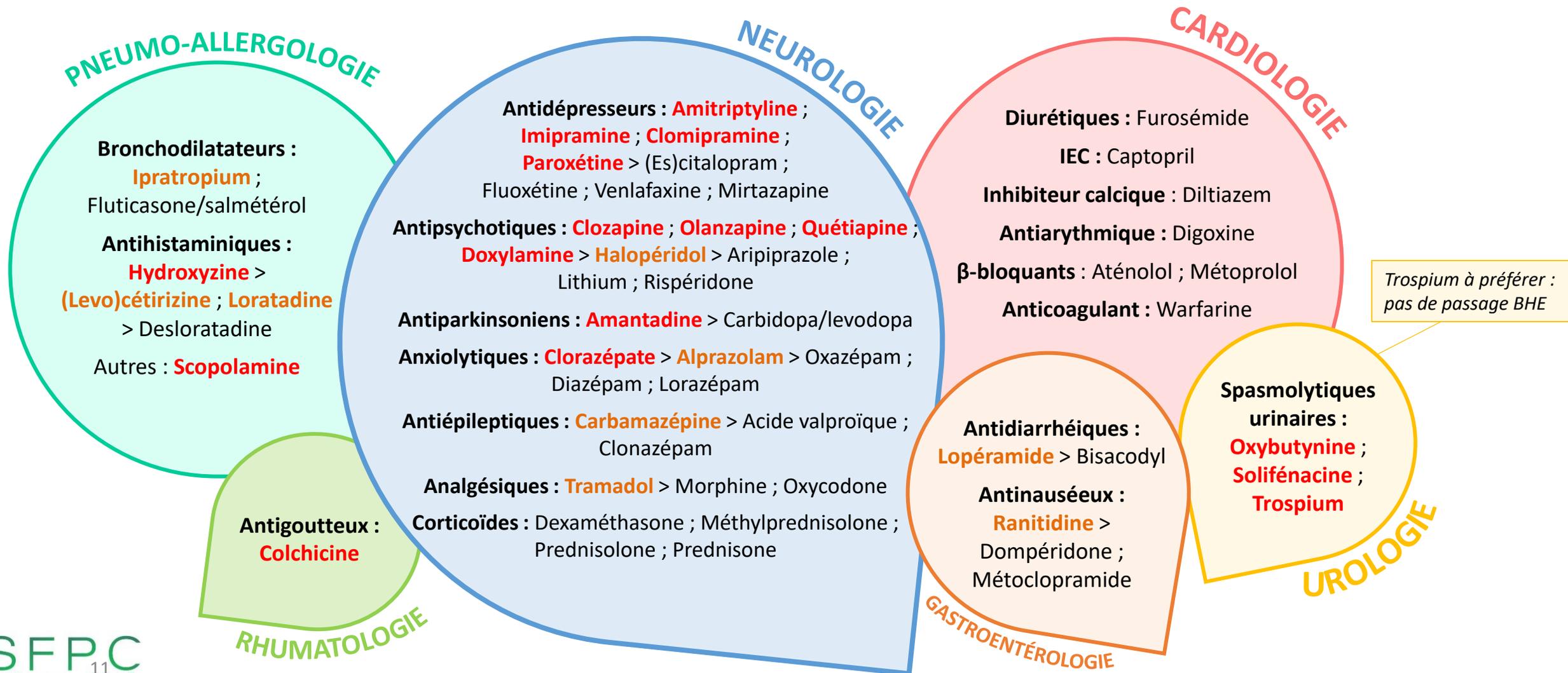
3- Paroxétine

4- Tramadol

5- Lévétiracetam

Liste des médicaments fréquemment prescrits classés par sphère thérapeutique et selon leur niveau d'activité anticholinergique

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



Concernant la prescription du tramadol, quelle est votre attitude?

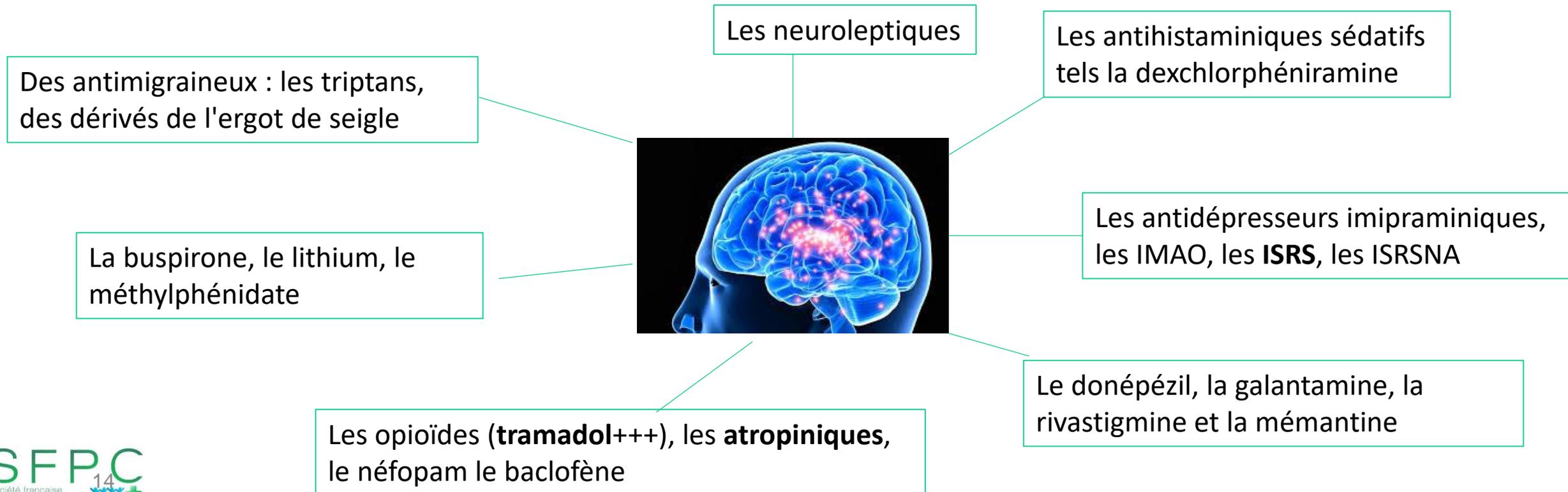
- 1- Il n'est pas indiqué dans le cas de Mme Pascaline
- 2- la forme à libération prolongée doit être privilégiée d'emblée
- 3- il peut être pourvoyeur d'hyperglycémie
- 4- il abaisse le seuil épiléptogène
- 5- le Naloxéol 12.5 mg peut être prescrit en cas de constipation

Concernant la prescription du tramadol, quelle est votre attitude?

- 1- Il n'est pas indiqué dans le cas de Mme Pascaline
- 2- la forme à libération prolongée doit être privilégiée d'emblée
- 3- il peut être pourvoyeur d'hyperglycémie
- 4- il abaisse le seuil épiléptogène
- 5- le Naloxéol peut être prescrit en cas de constipation

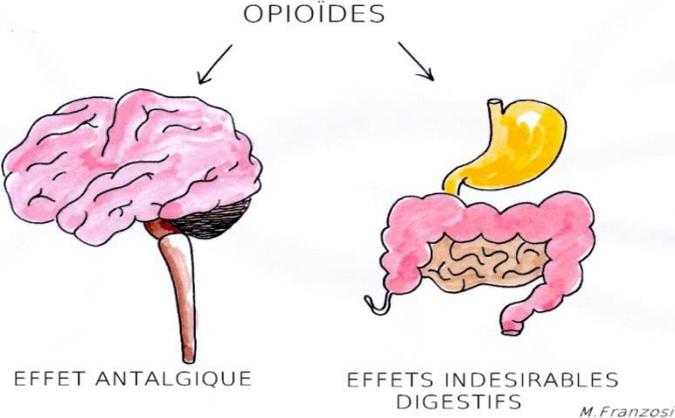
Médicaments abaissant le seuil épileptogène

- **Seuil épileptogène** : point critique au-delà duquel, face à certaines excitations ou stimulations, le cerveau va réagir par le déclenchement de crises d'épilepsie
- **Abaissement du seuil épileptogène** : risque d'une survenue plus fréquente des crises d'épilepsie

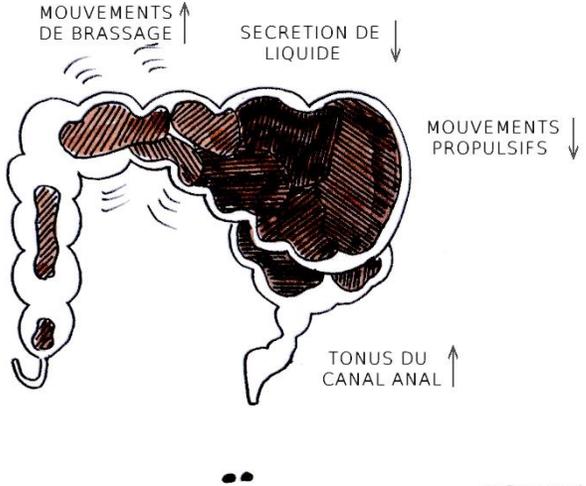
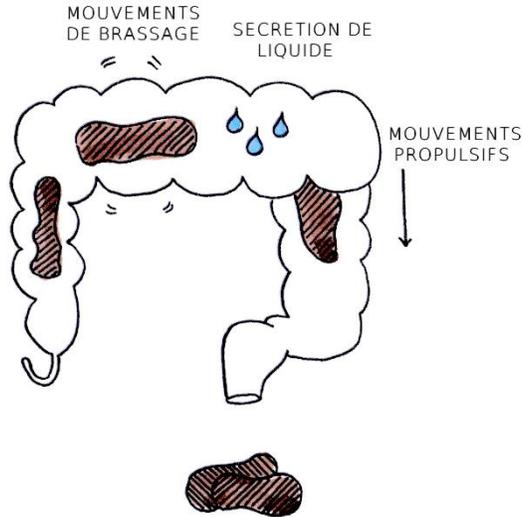


Les opioïdes comme la morphine se fixent sur des récepteurs spécifiques appelés **récepteurs opioïdiques**

- Les récepteurs opioïdiques centraux se situent dans le cerveau et dans la moelle épinière
- Les récepteurs opioïdiques périphériques se trouvent dans le reste du corps, notamment au niveau du tube digestif



À gauche : Transit normal du bol alimentaire à travers le colon

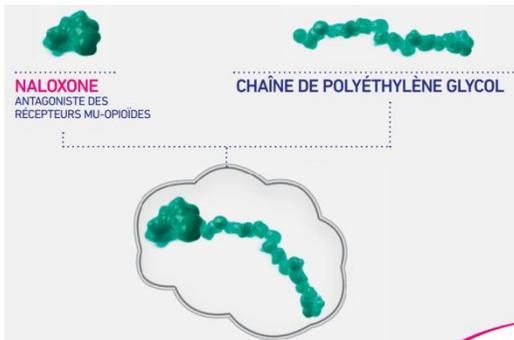
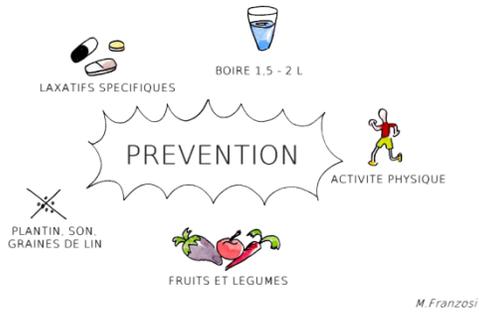


À droite : Constipation due aux opioïdes

- Motilité réduite
- Absorption accrue des liquides
- Diminution des sécrétions gastriques
- Augmentation du tonus du sphincter anal

Traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s)*

* Symptômes de CIO après traitement par au moins une classe de laxatifs pendant 4 j

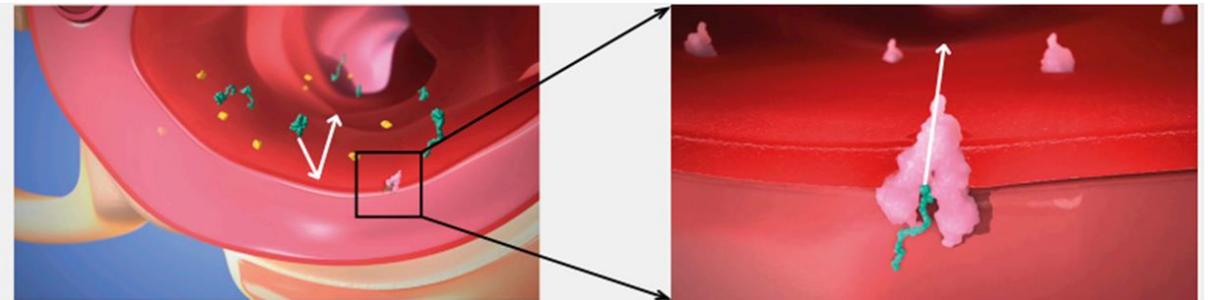


- ❖ Blocage des récepteurs μ dans le tractus gastro intestinal ciblant la cause de la CIO
- ❖ Sans modification des effets analgésiques des opioïdes sur le SNC

Naloxégol = dérivé pégylé de la Naloxone

La PEGylation :

- réduit la perméabilité passive du Naloxégol donc sa pénétration à travers la BHE
- fait du Naloxégol un substrat pour le transporteur de la glycoprotéine P (P-gp)



Dose de Naloxéol recommandée chez l'adulte : **25 mg soit 1 comprimé**



La posologie initiale de 12,5 mg est destinée aux patients:

- atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère
- traités par des inhibiteurs du CYP 3A4
- présentant des effets indésirables gastro-intestinaux graves

A prendre le matin afin d'éviter d'aller à la selle au cours de la nuit

- À jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée
- Ou 2 h après le premier repas de la journée



Une fois instauré, le Naloxéol est à prendre tout au long du traitement opioïde

Possibilité d'écraser le comprimé ou d'administration via une sonde nasogastrique (CH8 ou plus)

Parmi les affirmations suivantes, le(s)quel(les) sont exactes ?

- 1- Le tramadol est métabolisé par le cytochrome 2D6 en métabolite inactif
- 2- La codéine doit être métabolisée par le cytochrome 2D6 pour être active
- 3- La morphine est métabolisée par le cytochrome 3A4
- 4- La paroxétine inhibe le cytochrome 2D6
- 5- La paroxétine peut majorer l'effet antalgique du tramadol

Parmi les affirmations suivantes, le(s)quel(les) sont exactes ?

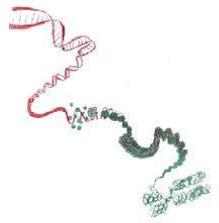
- 1- Le tramadol est métabolisé par le cytochrome 2D6 en métabolite inactif
- 2- La codéine doit être métabolisée par le cytochrome 2D6 pour être active
- 3- La morphine est métabolisée par le cytochrome 3A4
- 4- La paroxétine inhibe le cytochrome 2D6
- 5- La paroxétine peut majorer l'effet antalgique du tramadol

Opioides, métabolisme et métabolites, quels sont les risques ?

Une attention particulière à porter aux opioïdes métabolisés par les cytochromes

Par quels enzymes l' opioïde est-il éliminé?	Cytochromes 2D6 et ou 3A4		Autres enzymes (UGT...)
Opioïde concerné	Codéine Oxycodone Tramadol	Fentanyl Méthadone	Hydromorphone Morphine
Présence de métabolite actif ?	Oui (via 2D6)	Non	Oui ou Non

Opiïdes, métabolisme et métabolites, quels sont les risques ?



1. Polymorphisme génétique CYP 2D6

- **Métaboliseurs ultra-rapides du 2D6 (environ 5 à 10 %) :** transforment de manière plus prononcée la molécule en son métabolite actif, pourront être exposés à posologie usuelle à une toxicité où à un risque de surdosage.
- **Métaboliseurs lents ou intermédiaires (entre 15 et 25%)** nécessitent une posologie plus importante pour ressentir les effets du traitement ou ne ressentent pas les effets antalgiques;



2. Interactions médicamenteuses

Attention aux inhibiteurs enzymatiques

- L'association à **un inhibiteur du CYP 2D6**, son association à la codéine, à l'oxycodone ou au tramadol limitera la production de métabolites actifs et l'efficacité antalgique
 - > **risque d'inefficacité**
 - Ex: certains antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine, duloxétine) ou des antifongiques (terbinafine) ;
- L'association à **un inhibiteur du CYP 3A4**, favorisera la voie métabolique passant par le CYP 2D6 et accélérera donc la production de métabolites actifs
 - > **risque de toxicité**
 - Ex: Certains antifongiques (ketoconazole), antibiotiques (érythromycine, clarithromycine...) ou molécules à visée cardiovasculaire (amiodarone, diltiazem)

Opiïdes, métabolisme et métabolites, quels sont les risques ?

Quelles sont les précautions à adopter

Lorsque la prescription d'un opioïde est envisagée, **il faut s'assurer au préalable d'en maîtriser la pharmacologie :**

- *Comment l'opioïde est-il métabolisé ?*
- *Donne-t-il des métabolites actifs ?*
- *Existe-t-il un risque d'interaction médicamenteuse ?*
- *D'autres éléments sont-ils à prendre en considération (insuffisance hépatique, rénale...) ?*

L'instauration du traitement et son adaptation sont basées sur l'évaluation clinique

Quelques règles d'ordre général peuvent être formulées :

- ❖ ***Pour éviter des effets imprévisibles, privilégier les opioïdes n'empruntant pas les CYP (morphine, hydromorphone)***
- ❖ ***Evaluer les Co-prescriptions***
- ❖ ***Respecter les ratios d'équianalgésie***
- ❖ ***Etre vigilant aux risques d'interactions chez les patients polypathologiques polymédiqués***