



CAS CLINIQUE

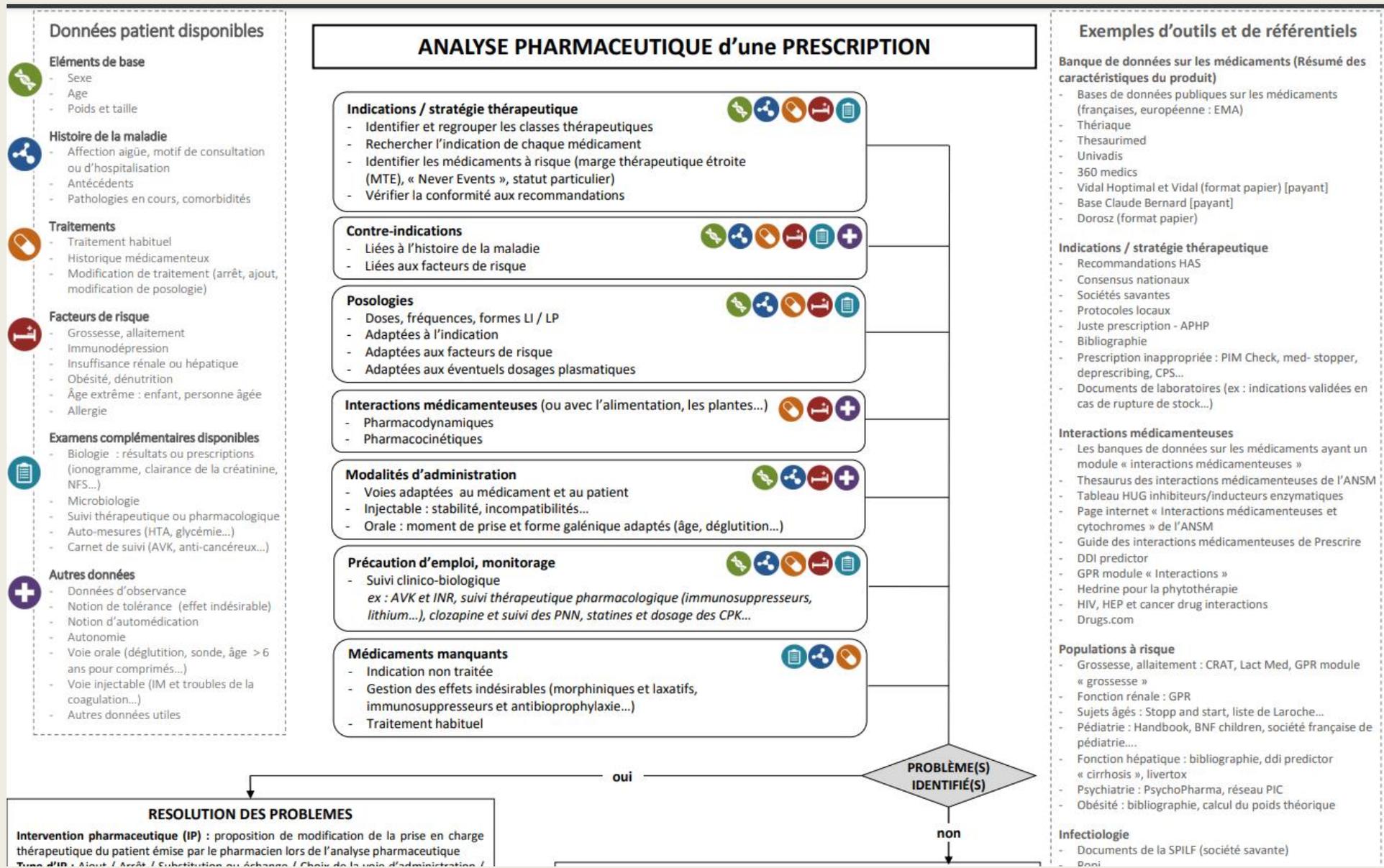
« ANALYSE PHARMACEUTIQUE »



Laure-Anne ARNOUX
Pharmacien PH CHRU Nancy
APHAL Strasbourg 28/11/2023

- Femme, 65 ans, hospitalisée en chirurgie vasculaire pour ischémie aiguë, 70 kg, 175 cm
 - ATCD : dyslipidémie, AOMI
 - Evènement intercurrent : infection urinaire à E. coli BLSE
 - Bio : K+4,53 mmol/L CKD>90 ml/min TCA 1,84 héparinémie 0,3 UI/mL plaquettes 247 G/L
 - Ordonnance pendant l'hospitalisation
 - *Carbamazepine 200 mg : 2 cp à 8h 2 cp à 20h*
 - *Heparine sodique IVSE : 20 000 UI/jour*
 - *Kardegic 75 mg : 1 sachet midi*
 - *Atorvastatine 80 mg : 1 cp le soir*
 - *Actiskenan 10 mg : 6/jour max si douleur*
 - *Ezetimibe 10 mg : 1/jour le soir*
 - *Pantoprazole 40 mg : 1 cp le soir*
 - *Paracetamol 500 mg : 1g x4*
 - *Valproate de sodium LP 500 mg cp pellic séc LP : 500 mg matin et soir*
- + *Meropeneme : 2 g dans 48 mL de NaCl 0,9% sur 8h x 3/j*

Logigramme OMEDIT Pays de la Loire « analyse pharmaceutique d'une prescription »



Indications / stratégie thérapeutique

- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations



1. Indication / stratégie thérapeutique

1.1 Regrouper les classes thérapeutiques

Autres	Antibiotique	Fluidifier le sang	Douleur	cholestérol	épilepsie
Pantoprazole	meropeneme	Heparine	Actiskenan	Ezetimibe	Carbamazepine
		Kardegic	Paracetamol	Atorvastatine	Valproate de sodium

1. Indication / stratégie thérapeutique

Indications / stratégie thérapeutique

- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations



1.2. Identifier médicament à risque

- Antiépileptique
- HNF
- Statut particulier : morphiniques

1. Stratégie thérapeutique

1.3 Conformité aux recommandations



	Autres
	Pantoprazole
Conformité aux recommandations	 IPP recommandée en association avec AINS pour les patients de + de 65 ans dont le traitement comporte un anticoagulant et 1 antiplaquettaire
Source	HAS. Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf

Indications / stratégie thérapeutique

- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations




RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE
Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Validée par le Collège le 8 septembre 2022

L'essentiel

- En instauration ou en renouvellement, un IPP n'est pas toujours pertinent.
- Prévention de l'ulcère gastroduodénal (UGD) : associer un IPP aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) uniquement s'il existe des facteurs de risque de complications digestives.
- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : le traitement initial est de 4 semaines. La poursuite du traitement est rarement justifiée, notamment chez les sujets âgés polymédiqués¹.

Un contexte d'usage massif et de mésusage important

En 2019, plus de 16 millions de Français, soit environ un quart de la population, ont été traités par un IPP. Plus de la moitié des usages ne serait pas justifiée. Ces traitements sont souvent prescrits de manière trop systématique ou pour des durées trop longues. [Dans ce contexte, la commission de la transparence a confirmé l'intérêt du maintien du remboursement](#) de ces médicaments dans le cadre de leur AMM mais a rappelé qu'ils doivent être mieux et moins prescrits.

Prévention de l'ulcère gastroduodénal

Les IPP sont prescrits inutilement dans 80 % des cas en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque de complications gastroduodénales.

La coprescription d'IPP et d'AINS en prévention n'a d'intérêt qu'en présence de facteurs de risque et n'est justifiée que dans les situations suivantes :

- personnes âgées de 65 ans et plus ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal (dans ce cas une infection à H. pylori doit être recherchée et traitée) ;
- association à un antiagrégant plaquettaire (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel) et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

Les IPP doivent être interrompus en même temps que le traitement par AINS.

Les IPP sont également inutiles pour prévenir les complications digestives des AAP/anticoagulants (sans AINS) chez les patients ayant un faible risque de complication (pas d'antécédents d'UGD ou d'hémorragie digestive haute notamment).

1. Une fiche mémo élaborée par la CNAM aborde spécifiquement la « prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne de 65 ans et plus ».

1. Stratégie thérapeutique

1.3 Conformité aux recommandations



	Antibiotique
	Meropeneme : carbapénèmes
Conformité aux recommandations	✓
Source	

⇒ dans tous les cas : adaptation sera à faire en fonction antibiogramme : désescalade à envisager (idée : épargner les pénèmes au maximum)

Indications / stratégie thérapeutique

- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations

Pyélonéphrites aiguës

Documentée à EBLSE et selon antibiogramme

Antibiothérapie documentée

1^{er} choix

- Ofloxacine 200mg x 2/j po pdt 7 j
- Sulfaméthoxazole-triméthoprim « fort » 1cp x 2/j pdt 10 j

2^{ème} choix

- Amox-clav sur avis spécialisé
- Céfoxitine (*E. Coli*) sur avis spécialisé
- Pipéracilline-tazobactam 16g/j sur avis spécialisé
- Témocilline sur avis spécialisé

3^{ème} choix

- Aminosides sur avis spécialisé et en milieu hospitalier uniquement

4^{ème} choix :

- Imipénème 1g x 3/j IV pdt 10 j

OU

- Méropénème 1 à 2g x 3/j

OU

- Ertapénème 1 ou 2g si > 80 kg

1. Stratégie thérapeutique

Indications / stratégie thérapeutique

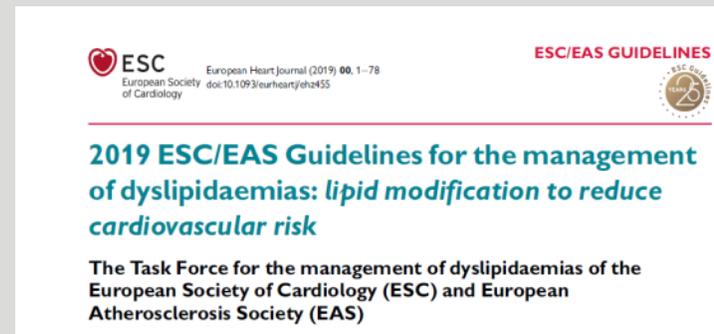
- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations



1.3 Conformité aux recommandations



	cholestérol
	Ezetimibe Atorvastatine
Conformité aux recommandations	? stratégie thérapeutique varie selon le risque CV et de la concentration en LDL-CT Bio : HDL cholestérol à 0,25 g/l, LDL cholestérol à 83 mg/dl
Source	ESC 2019 (European Society of Cardiology) HAS 2017



- Identifier et regrouper les classes thérapeutiques
- Rechercher l'indication de chaque médicament
- Identifier les médicaments à risque (marge thérapeutique étroite (MTE), « Never Events », statut particulier)
- Vérifier la conformité aux recommandations

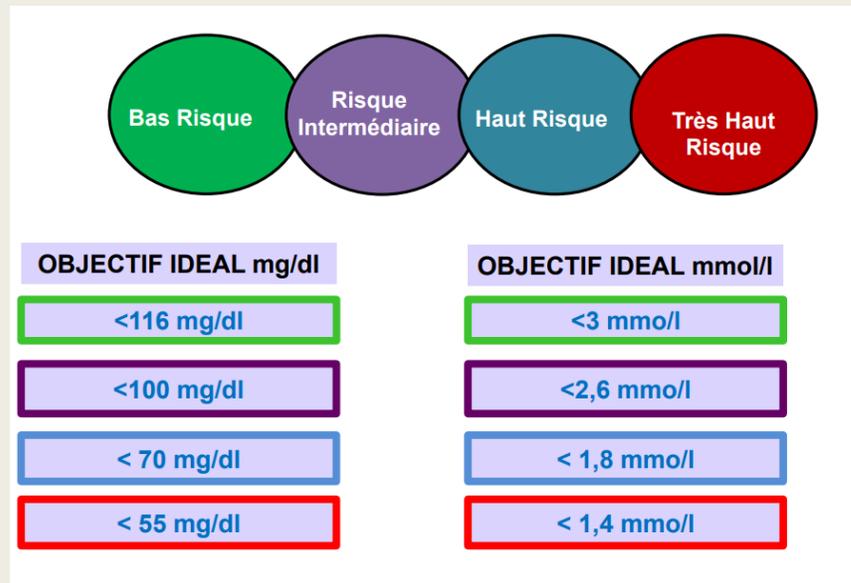


1.3. Conformité aux recommandations

✓ Réserver la prescription d'**Ezétimibe (et associations)** aux **échecs et/ou d'intolérances aux statines**

☑ **Recommandations et stratégie de prise en charge des dyslipidémies (ESC 2019 et HAS 2017)**

AOMI : risque très élevé :



Statines = 1ère ligne de l'hypercholestérolémie isolée,



les plus efficaces (coût-efficacité) : **Atorvastatine / simvastatine** (débuter en pratique à faible dose à cause relation dose/effet secondaire)



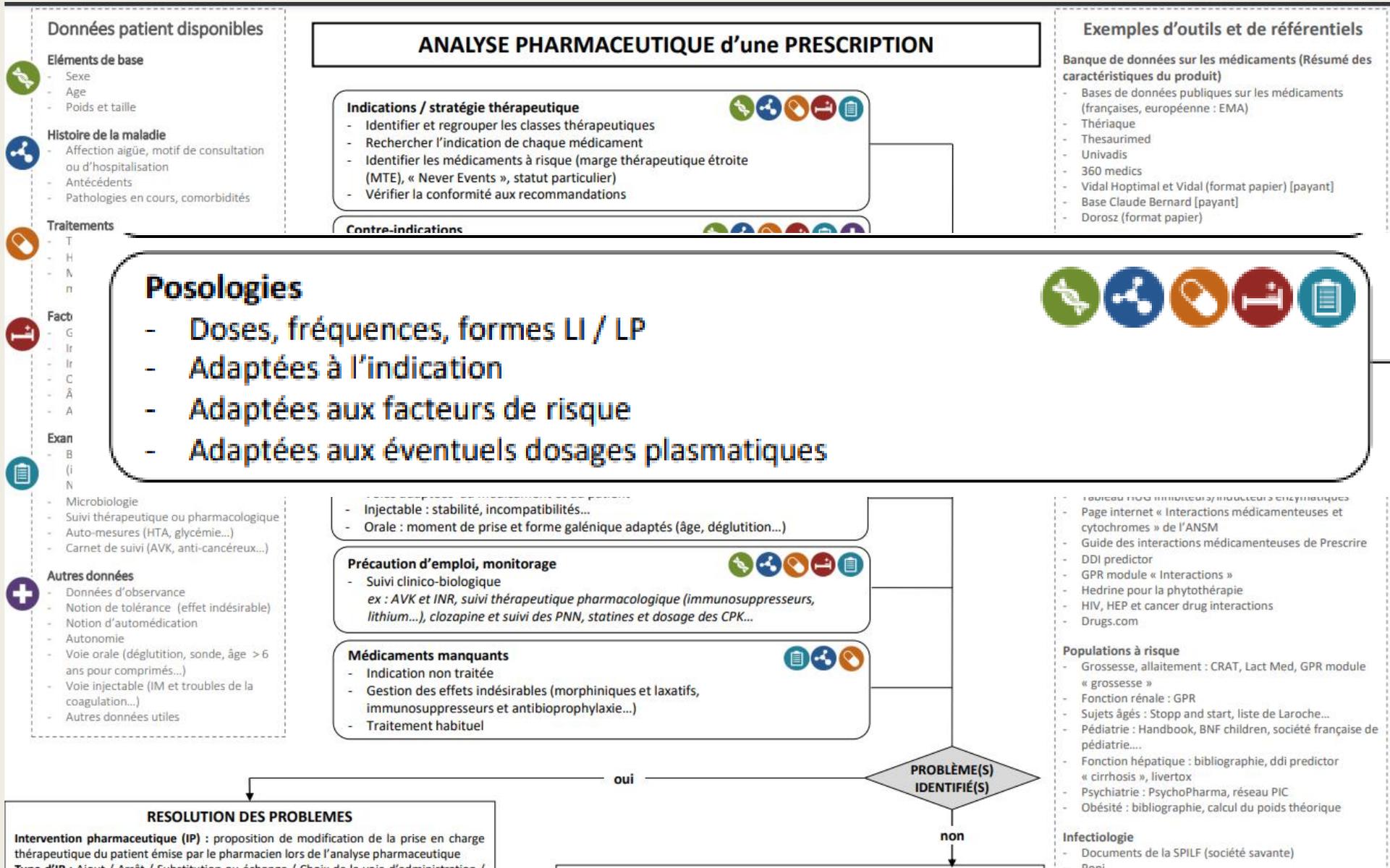
Si objectif non atteint : augmenter la posologie jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient ou switch pour statine plus puissante



Recours à bithérapie « Statine + Ezétimibe » si objectif cible non atteint avec dose maximale tolérée de statine de forte intensité



Délai : 3 mois de monothérapie par statine (ou 4 à 6 semaines post infarctus) avant le passage à la bithérapie « Statine + Ezétimibe »



2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



- Reprise de l'historique du traitement habituel du patient
- Ici fonction rénale OK



Carbamazépine 200 mg : 2 cp à 8h 2 cp à 20h
Valproate de sodium LP 500 mg cp pellic séc LP : 500 mg matin et soir



- Carbamazépine LP : 10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 ou 3 prises :
 - Prend habituellement carbamazépine LP : ici prescription de forme LI
 - Source d'erreur fréquente
- Acide valproïque : 20 à 30 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, voire prise unique possible



2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



Dosages plasmatiques des anti-épileptiques

- Pas fait pendant l'hospitalisation mais carbamazépine et acide valproïque se dosent
- **Dosage à recommander ?**
 - *Acide valproïque : concentrations plasmatiques : 40 - 100 µg/mL*
 - *Carbamazépine : Concentrations plasmatiques 4-12 µg/mL*



- **En routine**
 - Après initiation d'un antiépileptique, au steady-state, pour avoir une valeur de base
 - 1-2x/an pour vérifier l'adhésion thérapeutique
 - Après un changement de traitement (changement de dose ou d'antiépileptique, traitement interagissant)
- **Dans un but précis** : Signes de toxicité, en cas de non contrôle des crises (dosage trop bas vs adhésion) , modifications pharmacocinétiques (insuffisance hépatique ou rénale, grossesse) , en cas de polythérapie d'antiépileptiques (interactions)

2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



Meropénème : 2 g dans 48 mL de NaCl sur 8h en PSE x 3/j

DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Injection

Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable.

Perfusion

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de glucose à 5 % (dextrose) pour perfusion.

Mode d'administration

Le méropénème est généralement administré par perfusion intraveineuse d'environ 15 à 30 minutes (voir rubriques [Incompatibilités](#), [Durée de conservation](#) et

La dose de méropénème à administrer et la durée du traitement doivent tenir compte du type et de la sévérité de l'infection à traiter, ainsi que de la réponse clinique.

Des doses allant jusqu'à 2 g trois fois par jour chez l'adulte et l'adolescent, de même que des doses allant jusqu'à 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant, peuvent être particulièrement adaptées au traitement de certains types d'infections comme les infections dues à des espèces bactériennes moins sensibles (ex : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) ou des infections très sévères.

Pour le traitement de patients avec une insuffisance rénale, le choix de la dose à administrer nécessite des considérations additionnelles (voir ci-dessous).

Adultes et adolescents

Infections	Dose à administrer toutes les 8 heures
Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique	500 mg ou 1 g
Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose	2 g
Infections des voies urinaires compliquées	500 mg ou 1 g

Focus

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques **minimales pour atteindre les cibles PK/PD d'efficacité**. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèses), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique...

Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte posologie » (SFP).

Des posologies plus élevées et/ou des durées de perfusions plus longues pour les antibiotiques « temps dépendants » (β -lactamines par exemple) peuvent également permettre d'obtenir les cibles PK/PD d'efficacité, mais le risque de toxicité doit être pris en compte.

Le suivi thérapeutique pharmacologique peut permettre d'évaluer le risque de toxicité ou d'adapter les posologies et/ou les durées de perfusions afin d'atteindre les cibles PK/PD d'efficacité.

Pour certains antibiotiques, des schémas posologiques en administrations continues ou prolongées sont proposés : dans ces cas, **des durées de perfusions sont préconisées et la durée de stabilité maximale de la molécule est indiquée à titre informatif. D'autres voies d'administration sont parfois également possibles (intramusculaire, sous-cutané).** Cependant, la stabilité des antibiotiques dépend de leurs concentrations, du solvant utilisé et de la température extérieure : les durées de perfusion sont donc à adapter à ces éléments.

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Ertapénème	1 g toutes les 24 h en perfusions de 30 min	Non applicable	Pour les souches dont la CMI est égale à 0,5 mg/L, une posologie journalière de 1 g \times 2 peut se discuter.
Imipénème	0,5 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min ou 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Du fait de la faible stabilité de l'imipénème, il n'est pas recommandé de réaliser des perfusions prolongées ou continues avec cette molécule. Posologie maximale journalière : 4 g. Morganellaceae, Pseudomonas spp., Enterococcus spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
Imipénème-relebactam	[0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Non applicable	
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	La posologie de 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min ne permet pas d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD pour les souches catégorisées « SFP ». Anaérobies stricts : forte posologie uniquement.

<https://www.antibioest.org/toolbox/>

- Depuis 01/2022, **antibiogrammes** rendus avec **nouvelles catégorisations cliniques** (recommandations CA-SFM 2021) :
 - 2 catégorisations « Sensible » : « Sensible à dose standard », « Sensible à forte posologie ».
 - 1 seule catégorisation « Résistant ».
- L'efficacité intrinsèque d'un antibiotique catégorisé « Sensible à forte posologie » est *a minima* aussi bonne que celle d'une molécule catégorisée « Sensible à posologie standard », à condition d'utiliser les posologies adéquates.

2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



Actiskenan 10 mg : 6/jour max si douleur
Paracetamol 500 mg : 1g x4

- Actiskenan = morphine LI : ici « petites doses » :
 - *si prise en systématique, pensez à proposer forme LP matin et soir*
 - *Traitement symptomatique de la constipation à proposer*
- Paracetamol :
 - *Rappel : facteurs influençant la toxicité hépatique du paracétamol et nécessitant une adaptation de posologie : âge > 75 ans, poids < 50 kg, IMC < 20, hépatopathie, alcoolisme chronique, malnutrition, altération de la fonction rénale avec DFG < 50 mL/min*
- Atorvastatine
 - 80 mg/jour : ok dose max
- Ezetimibe :



Atorvastatine 80 mg : 1 cp le soir
Ezetimibe 10 mg : 1/jour le soir



Bon usage du paracétamol chez l'adulte

Indications

Antalgique de palier 1 utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles

Rappel de bon usage

Personne de plus de 50 kg sans comorbidité	Ne pas dépasser 3g/jour* si :	Voie injectable à limiter aux situations suivantes
<ul style="list-style-type: none"> • 500 mg à 1 g max par prise • Privilégier 3 prises par jour avec prise toutes les 8h • Si douleurs intenses : 4g/jour maximum avec intervalle minimum de 4h entre les prises 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcoolisme chronique • Adulte de moins de 50 kg • Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée • Sujet âgé de plus de 75 ans • Sujet âgé de plus de 65 ans polyopathologique • Déshydratation • Insuffisance rénale (Clairance <50 ml/min) • Situations à risque de réserves basses en glutathion (malnutrition, amaigrissement récent, mucoviscidose, VIH etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement en urgence de la douleur et/ou de la fièvre • Etat clinique rendant impossible l'administration per os (état de conscience altéré, absence d'alimentation orale ou entérale, diarrhées/vomissements itératifs etc.) • Nécessité d'être à jeun
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Durée la plus courte possible ✓ Relai per os dès que possible à dose équivalente : 1 g IV = 1 g per os

* Nb : en situation palliative terminale : considérer au cas par cas la balance bénéfice risque sur le respect des contre-indications. Contacter équipe mobile de soins palliatifs si nécessaire

Pharmacocinétique

- ⇒ **Absorption orale rapide** (au niveau de l'intestin grêle) **et complète** : concentrations plasmatiques maximales atteintes 30 à 60 minutes après ingestion (15 min pour la forme effervescente)
- ⇒ Par voie rectale, absorption moins rapide que par voie orale mais toutefois totale. concentrations plasmatiques maximales atteintes 2 à 3 heures après administration.
- ⇒ **Métabolisation hépatique** par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison
 Nb : A dose supratherapeutique, formation d'un dérivé hépatotoxique (N-acétyl-p-benzoquinone imine) secondairement inactivé par le glutathion
- ⇒ **Élimination essentiellement urinaire** (90%)
- ⇒ Demi-vie 2h

Différentes galéniques de paracétamol non injectables au CHRUN

- ⇒ gélule
- ⇒ comprimé
- ⇒ comprimé orodispersible
- ⇒ **Comprimé effervescent : galénique déréférencée au CHRUN en raison de son apport en sel**
 - Ex : 1 comprimé de DOLIPRANE® effervescent 1g contient 409 mg de sodium soit 20.5% des apports alimentaires maximaux recommandés par l'OMS
 - **La prise de médicaments à forte teneur en sodium est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires** (hypertension artérielle, AVC, décompensation cardiaque...).
 → Si absorption rapide indispensable, privilégier voie injectable
- ⇒ poudre pour solution buvable en sachet
- ⇒ solution buvable (sirop)
- ⇒ poudre effervescente pour solution buvable
- ⇒ suppositoire

Références :

- RCP des spécialités à base de paracétamol effervescent
- Réduire la consommation de sel, OMS, publié le 29 avril 2020. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
- George J, Majeed W, Mackenzie S et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drug: nested case-control study. BMJ. 2013;347:f954

2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



Heparine sodique IVSE : 20 000 UI/jour soit 285 UI/kg/jour

1. marqueurs de surveillance de l'activité anticoagulante des HNF

- TCA = 1,84
- héparinémie = 0,3 UI/mL



2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



HNF : quelques rappels

- *Activité anti Xa et anti II a équivalentes*
- *Héparine Sodique = IV / Héparine calcique = SC*
- *Poso en UI/Kg usuelle = plutôt 300 à 400UI/kg/jour*
- *Surveillance de l'activité anticoagulante des HNF :*
 - **TCA : environ 2 à 3,5**
 - *attention cible ≠ selon les réactifs utilisés : au CHRU : 2.5-3.5*
 - **Et/ou Activité anti-Xa HNF (= héparinémie) : objectif entre 0,3 à 0,7 unités anti-facteur Xa HNF/mL**
 - *Nb pour HBPM : dosage activité anti Xa inutile en prophylaxie, facultatif en curatif pour populations particulières. Uniquement un indicateur de surdosage*
- *Dosage : importance du moment d'injection ++*
 - HNF administrée par voie SC : entre 2 injections
 - HNF administrée par voie IV : Au moins 4 heures après le début du traitement par voie IV et 4 à 6 heures après chaque changement posologique. Sinon à n'importe quel moment

2. Posologies

Posologies

- Doses, fréquences, formes LI / LP
- Adaptées à l'indication
- Adaptées aux facteurs de risque
- Adaptées aux éventuels dosages plasmatiques



HNF : <u>surveillance nécessaire.</u>				
Prélèvement 4h après le début de la perfusion puis indifférent en iv ou à mi-chemin entre 2 injections en SC				
Spécialités	Indications	Posologie	Valeurs cibles	
			Activité anti-Xa HNF	TCA
Héparine sodique CHOAY® PANPHARMA®	Traitement anticoagulant à dose curative	injection IV continue à partir de 400UI/kg/j	0,3 à 0,7 UI/mL	Ratio 2 à 3,5 (avec le réactif automated aPTT)
Héparine calcique CALCIPARINE®		injection SC 500UI/kg/j en 2 à 3 inj	0,3 à 0,7 UI/mL	Ratio 2 à 3,5 (avec le réactif automated aPTT)

Document institutionnel CHRU Nancy : tableau des concentrations habituellement observées lors des dosages en cas de traitement par HNF et HBPM

2. Que pensez-vous de la posologie au regard des résultats :



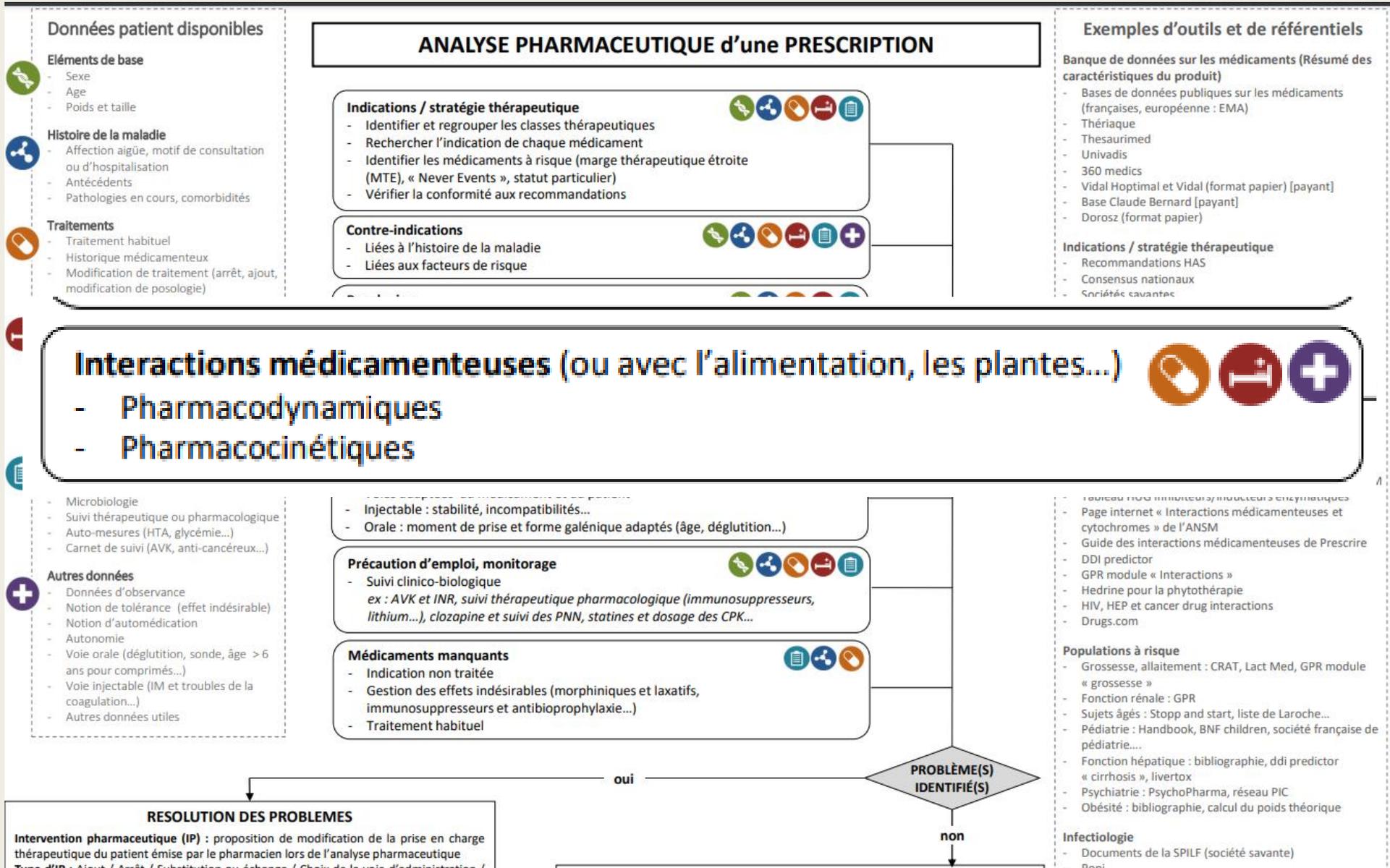
- TCA = 1,84
- héparinémie = 0,3 UI/mL

Ok ?

Ici posologie = 285 UI/kg → un peu « basse » en regard du tableau

Un peu « bas » ? :

- à discuter avec le médecin : proposer augmentation 2000UI et contrôler 4h plus tard ?



- Pharmacodynamiques
- Pharmacocinétiques



3. Interactions médicamenteuses

■ Quelques outils pour détecter les interactions médicamenteuses

- Hoptimal/Theriaque
- DDI predictor
- HUG
- Prescrire
- Medscape
- Thésaurus ANSM



Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
elvitégravir									
éthanol									
étravirine									
felbamate									
ifosfamide									
isoniazide									
lansoprazole									
légumes (chou, brocoli)									
méprobamate									
métamizole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									



3. Interactions médicamenteuses

VIDAL
Hoptimal
version 3

CHU NANCY

Médicaments Dispositifs médicaux, parapharmacie Interactions, équivalences

The diagram illustrates drug interactions between several medications. The drugs are arranged in a circle, and colored arcs connect them to indicate interactions. The drugs shown are:

- MEROPENEM 1 g pdre p sol inj/p perf
- KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv en ...
- HEPARINE CALCIQUE 25 000 UI/ml sol inj
- EZETIMIBE 10 mg cp
- DE NA) 40 mg cp ...
- ACTISKENAN 10 mg cp orodispers
- ATORVASTATINE (CALCIQUE) 20 mg cp
- CARBAMAZEPINE VIATRIS LP 200 mg cp ...
- DEPAKINE CHRONO 500 mg cp pellic séc ...

Interactions are indicated by colored arcs connecting the drugs:

- Red arcs connect MEROPENEM to KARDEGIC, KARDEGIC to HEPARINE CALCIQUE, HEPARINE CALCIQUE to EZETIMIBE, and EZETIMIBE to MEROPENEM.
- Yellow arcs connect ACTISKENAN to ATORVASTATINE, ATORVASTATINE to DEPAKINE CHRONO, and DEPAKINE CHRONO to ACTISKENAN.
- Orange arcs connect CARBAMAZEPINE to DEPAKINE CHRONO and DEPAKINE CHRONO to CARBAMAZEPINE.
- A red arc also connects MEROPENEM to ACTISKENAN.



3. Interactions médicamenteuses

■ Repérer les inducteurs/inhibiteur enzymatique et substrats

- Carbamazepine :

- Inducteur enzymatique puissant 3A4 2C9 du CYP 450 et PGP
- Substrat du CYP3A4++
- Induit son propre métabolisme (auto-induction)
- Métabolisé de manière mineure par 2C9 et 1A2

- Acide valproïque :

- Pas de profil inducteur/inhibiteur mentionné dans RCP ni dans revue prescrire
- HUG : Inhibiteur puissant 2C9 et substrat 2C9

- Atorvastatine : substrat CYP 3A4

12-1-5-1



Éléments du métabolisme de la carbamazépine

La carbamazépine est métabolisée par le foie par le système enzymatique du cytochrome P450. Son principal métabolite est la 10,11 époxy carbamazépine qui est pharmacologiquement active.

La carbamazépine est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

L'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est le principal système enzymatique à l'origine de la formation du métabolite actif de la carbamazépine, ce qui explique de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes et notamment de l'isoenzyme CYP 3A4. Ils diminuent ou augmentent les concentrations plasmatiques de la carbamazépine ou de son métabolite actif.

La carbamazépine est ensuite éliminée, principalement dans les urines, sous forme hydroxylée et conjuguée. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 12 heures à 24 heures, plus courte chez les enfants que les adultes.

La carbamazépine est aussi un inducteur enzymatique

La carbamazépine est un inducteur enzymatique. Elle accélère le métabolisme de nombreux médicaments, et diminue donc leurs concentrations plasmatiques et leur efficacité.

Elle induit son propre métabolisme, ce qui allonge le délai pour stabiliser les concentrations plasmatiques lors de l'introduction de la carbamazépine.

Ces caractéristiques pharmacocinétiques de la carbamazépine font prévoir de nombreuses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.

Surveiller les concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de carbamazépine habituellement visées chez les adultes épileptiques sont situées entre 4 microg/ml et 12 microg/ml.

3. Interactions médicamenteuses

3.1 carbamazépine et acide valproïque



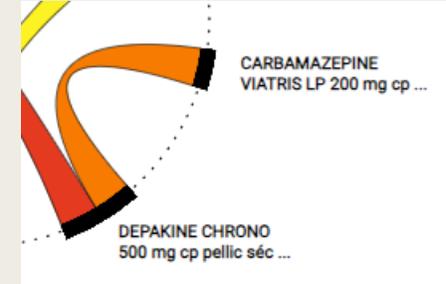
CARBAMAZÉPINE SANDOZ LP 200 mg cp enr séc LP + VALPROATE (semisodique) 500 mg cp gastrorésis

Carbamazépine avec Acide valproïque (et par extrapolation, valpromide)

Risque: Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Conduite à tenir: Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation de la posologie des deux anticonvulsivants.

VIDAL
Hoptimal
version 3



Carbamazépine + acide valproïque ou valpromide : risque de surdose de carbamazépine

Une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la *carbamazépine* est observée avec des signes de surdose, notamment neuropsychiques.

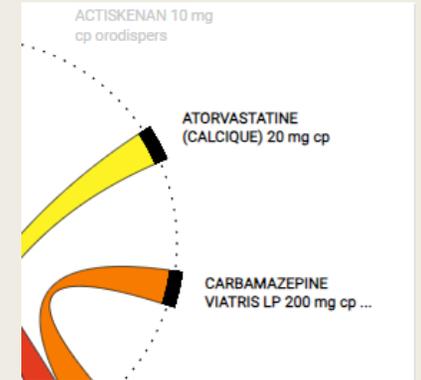


CAT : en pratique : si association habituelle : ✓

3. Interactions médicamenteuses

3.2 carbamazépine et atorvastatine

- Ne sort pas dans Hoptimal
- Carbamazépine → baisse concentrations plasmatiques de 70% de l'atorvastatine



SUBSTRATE ATORVASTATIN	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.68	0	0	0	0

INTERACTOR CARBAMAZEPINE 200-600 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	3.5	0	0.63	0.4	1

PREDICTOR

DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AUC RATIO	AUC ^{EM} / AUC ^{EM}	0.30
-----------	---------------------------------------	------

3. Interactions médicamenteuses

3.2 carbamazépine et statines

- Rappel du métabolisme des statines
 - *Ator et simvastatine* = 3A4 du CYP 450
 - *Fluvastatine* 2C9 du CYP450
 - *Prava* : pas métabolisé par CYP 450
 - *Rosuvastatine* : partiellement métabolisé par 2C9

Éléments du métabolisme des statines

L'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

La fluvastatine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

La pravastatine, la **rosuvastatine** et la pitavastatine ne sont que peu ou pas métabolisées par le système du cytochrome P450. La **rosuvastatine** est partiellement métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

L'atorvastatine est un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Les statines sont des substrats des transporteurs d'anions OATP.

La pitavastatine est glucuroconjugée.

Classification des statines en fonction posologie et intensité »
(« principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge » HAS 2017)



Proposer autre statine ?
A voir en fonction objectif LDL CT

- Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
- Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
- Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
- Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

3. Interactions médicamenteuses

3.3 meropenème et acide valproïque

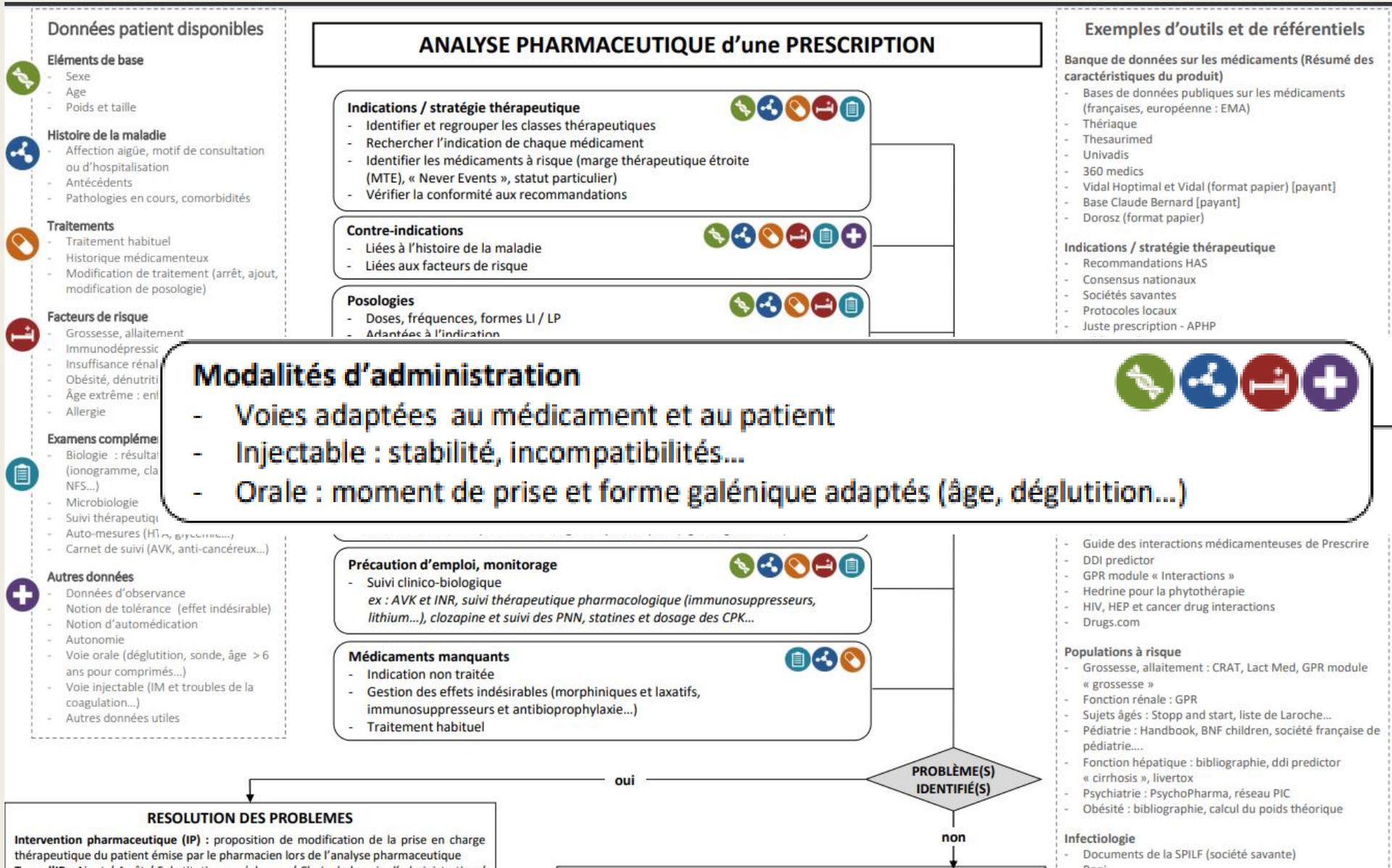
- Les carbapénèmes diminuent rapidement les concentrations plasmatiques de l'acide valproïque : risque d'inefficacité.
- Mécanisme inconnu
- Monographie du meropenème

Des diminutions de taux sanguins d'acide valproïque ont été rapportées au cours d'une co-administration avec des carbapénèmes, aboutissant à une diminution de 60-100 % des taux d'acide valproïque en environ deux jours. En raison de la survenue rapide et l'importance de cette diminution, l'association d'acide valproïque/valproate de sodium/valpromide aux carbapénèmes n'est pas gérable en pratique clinique et par conséquent, la co-administration doit être évitée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

3.3 meropenème et acide valproïque

- Concertation infectiologue => au vu de l'antibiogramme : E Coli BLSE témocilline sensible à posologie standard => désescalade et switch par témocilline 2g x 2 dans 50 mL sur 30 min

	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Témocilline	2 g toutes les 12 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min Administration continue : [...] 6 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Enterobacterales : la posologie de 2 g toutes les 12 h s'applique en cas de catégorisation « sensible à posologie standard » et uniquement pour les infections urinaires sans signe de gravité [infections urinaires sauf sepsis avec Quick SOFA ≥ 2, ou choc septique ou geste urologique (drainage chirurgical ou instrumental hors simple sondage vésical)] ; pour les autres situations cliniques, utiliser la forte posologie.



Modalités d'administration

- Voies adaptées au médicament et au patient
- Injectable : stabilité, incompatibilités...
- Orale : moment de prise et forme galénique adaptés (âge, déglutition...)



4. Modalités d'administration

- Le médecin vous sollicite pour connaître les modalités d'administration à domicile de la témocilline (rétrocédable). Le prestataire souhaiterait ne faire qu'un passage par jour

Patients présentant une fonction rénale normale

Adultes (y compris les personnes âgées)

Dose standard : 4 g par jour, à répartir en 2 administrations.

- *Stabilis*

<https://www.stabilis.org/>

Stabilité des solutions : Temocilline						
PE		20 mg/ml	-20°C		30	
		125 mg/ml	25°C	?	24	
		125 mg/ml	25°C	?	24	
		125 mg/ml	25°C	?	24	
	RL	125 mg/ml	25°C	?	24	
		10 mg/ml	4°C	?	28	
		20 mg/ml	4°C	?	28	
		25 mg/ml	37°C		24	

- Voies adaptées au médicament et au patient
- Injectable : stabilité, incompatibilités...
- Orale : moment de prise et forme galénique adaptés (âge, déglutition...)



4. Modalités d'administration



Stabilité des antibiotiques en diffuseur portable pour le retour à domicile⁽¹⁾ : applications en pratique



Diffuseur élastomérique

Attention à bien respecter le solvant, le contenant et la concentration proposés (mg/mL).

Antibiotique	Contenant	Dose dans 120 mL	Solvants	Durée de stabilité à 37°C	Exemples d'applications en pratique
Aztréonam ^V		6 g (50 mg/mL)		24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 6 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1/j
Céfazoline ^H		3 g ⁽⁵⁾ (25 mg/mL)		12 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 3 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 2/j
Céfidérocol ^H		3 g (25 mg/mL)		6 heures	Peu d'intérêt en pratique
Ceftazidime ^V		3 g (25 mg/mL)		8 heures	Posologie journalière : 6 g/ 24 h 2 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 15 mL/h x3/j
Ceftazidime / avibactam ^H		3/0,75 g (25/6,25 mg/mL)		12 heures	Posologie journalière : 6/1,5 g/24 h 3/0,75 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 2/j
Ceftozolane / tazobactam ^H		3/1,5 g (25/12,5 mg/mL)		12 heures	Posologie journalière : 6/3 g/24 h 3/1,5 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 2/j
Oxacilline ^V		6 g ⁽⁶⁾ (50 mg/mL)		8 heures	Posologie journalière : 12 g/24 h 4 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 15 mL/h x 3/j
Pipéracilline / tazobactam ^V		8 g/ 1 g (66,7/8,3 mg/mL)		24 heures	Posologie journalière : 16/2 g/24 h 16/2 g dans un diffuseur de 240 mL à un débit de 10 mL/h x 1/j
Témocilline ^R		3 g (25 mg/mL)		24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 6 g dans un diffuseur de 240 mL à un débit de 10 mL/h x 1/j
Vancomycine ^R		3 - 4,5 g (25 - 37,5 mg/mL)		24 heures	Posologie journalière : 30 mg/kg/24 h Ex : patient de 70 kg 2,1 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1/j

Document institutionnel Stabilité des antibiotiques en diffuseur portable pour le retour à domicile



Attention à bien respecter le solvant, le contenant et la concentration proposée (mg/mL).

Antibiotique	Contenant	Dose dans 120 mL	Solvants	Durée de stabilité à 37°C	Exemples d'applications en pratique
Acéronam		6 g (50 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 6 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1)
Céfazoline		3 g ⁽¹⁾ (25 mg/mL)	▲ ◆	12 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 3 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 1) ⁽²⁾
Céfiderocol		3 g (25 mg/mL)	▲ ◆	6 heures	Peu d'intérêt en pratique
Cefazidime		3 g (25 mg/mL)	▲ ◆	8 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 15 mL/h x3)
Cefazidime / avibactam		3/0,75 g (25/2,25 mg/mL)	▲ ▲	12 heures	Posologie journalière : 6/1,5 g/24 h 3/0,75 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 2)
Ceftazolam / tazobactam		3/1,5 g (25/2,25 mg/mL)	▲ ▲	12 heures	Posologie journalière : 6/3 g/24 h 3/1,5 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 10 mL/h x 2)
Pipéracilone / tazobactam		16/0,75 g (133,33/2,25 mg/mL)	◆ ▲	24 heures	Posologie journalière : 16/0,75 g/24 h 16/0,75 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1)
Témocilline		6 g (50 mg/mL)	▲ ▲	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 6 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1)
Vancomycine		3-4,5 g (25-37,5 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 30 mg/kg/24 h Ex : patient de 70 kg 2,1 g dans un diffuseur de 120 mL à un débit de 5 mL/h x 1)



Instable à 37°C -- ne peut pas être réalisé en diffuseur élastomérique (120 mL) aux conditions indiqués dans ce tableau

Céfépime		6 g (50 mg/mL)	▲
Céfotazime		3 g (25 mg/mL)	▲ ◆
Céfotaxime		3 g (25 mg/mL)	▲ ◆
Cloxaciline		6-12 g (50-100 mg/mL)	▲ ◆
Oxaciline		3-6 g (25-50 mg/mL)	▲ ◆
Pipéracilone		16 g (133,3 mg/mL)	▲ ◆



: Respecter le solvant indiqué



: NaCl 0,9%



: 0,5%



: Eau PPI



: Réserve hospitalière



: Rétrocédable



: Disponible en ville

Attention, ces données sont susceptibles d'être modifiées suite à des mises à jour.

Les données de stabilité intégrées dans ce tableau sont issues d'études de stabilité réalisées au sein du laboratoire de contrôle de la PUI de CHRU de Nancy⁽¹⁾ ou de données de la littérature. Données disponibles sur www.stabilis.org

⁽¹⁾ Louille G, D'Huart E, Vigneron K, Nisse YE, Beller B, Polo C, Ayari G, Sacrez M, Demoré B, Charmillon A. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics* 2022; 11,4: 458.

⁽²⁾ Moon YSK, Chung KC, Cho A, Gil MA. Stability of piperacillin sodium-tazobactam sodium in polypropylene syringes and polyvinyl chloride minibags. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 909-1001.

⁽³⁾ Patel R, Jacob J, Sedoreq M, Ming LC, Wanandy T, Zaidi S.T.R, Peterson G.M. Stability of Cefazolin in Polyisoprene Elastomeric Infusion Devices. *Clin Ther* 40,4:654-657 2018



Attention à bien respecter le solvant, le contenant et la concentration proposée (mg/mL).

Ex: l'amoxicilline est stable 12 heures à 20 mg/mL dans NaCl 0,9%, soit 3 g/150 mL, 6 g/250 mL ou 6 g/300 mL.

Antibiotique	Contenant	Dose	Solvants	Durée de stabilité à T°C ambiante	Exemples d'applications en pratique
Amoxicilline		3 g (150 mL)	▲	12 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 à 60 min, puis 3 g dans 150 mL sur 12 h x 2)
		6 g (300 mL) (20 mg/mL)			Posologie journalière : 12 g/24 h 2 g sur 30 à 60 min, puis 6 g dans 300 mL sur 12 h x 2)
Antibiotique	Contenant	Dose dans 48 mL	Solvants	Durée de stabilité à T°C ambiante	Exemples d'applications en pratique
Acéronam		6 g (125 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 24h x 1)
Céfazoline		6 g (125 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 24h x 1)
Céfépime		6 g (125 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 24h x 1)
Céfiderocol		3 g (62,5 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 3 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Céfotaxime		2 g (41,7 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 2 g dans 48 mL sur 8h x 3)
Céfotazime		4 g ou 6 g (83,3 ou 125 mg/mL)	▲ ◆	6 heures	Posologie journalière : 24 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 6h x 4)
		6 g (125 mg/mL)			Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 3 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Cefazidime		6 g (125 mg/mL)	▲ ▲	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 24h x 1)
Cefazidime / avibactam		6/1,5 g (125/31,25 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6/1,5 g/24 h 2/0,5 sur 30 min, puis 6/1,5 g dans 48 mL sur 24h x 1)
Ceftazolam / tazobactam		3/1,5 g (62,5/31,25 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6/3 g/24 h 2/0,5 sur 30 min, puis 3/1,5 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Cloxaciline		6 g (125 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 12 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Miroplémine		2 g (41,7 mg/mL)	▲ ▲	8 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 2 g dans 48 mL sur 8h x 3)
Pipéracilone		6-8 g (125-166,7 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 12 g/24 h 4 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 12h x 2)
		16 g			Posologie journalière : 16 g/24 h 4 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Pipéracilone / tazobactam		6/0,75 g - 8/1 g ⁽¹⁾ (125/31,25-166,7/39,8 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 12/1,5 g/24 h 4/0,5 sur 30 min, puis 6/0,75 g dans 48 mL sur 12h x 2)
Témocilline		6 g (125 mg/mL)	▲ ◆	24 heures	Posologie journalière : 6 g/24 h 2 g sur 30 min, puis 6 g dans 48 mL sur 24h x 1)
		1,4 g			Posologie journalière : 16/2 g/24 h 4/0,5 sur 30 min, puis 8/1 g dans 48 mL sur 12h x 2) ⁽¹⁾
Vancomycine		3-4 g (62,5-83,3 mg/mL)	◆ ▲	24 heures	Posologie journalière : 30 mg/kg/24 h Ex : patient de 70 kg 1,4 g sur 30 min (20 mg/kg), puis 2,1 g dans 48 mL sur 24h x 1)



: Respecter le solvant indiqué



: NaCl 0,9%



: 0,5%



: Hospitalier

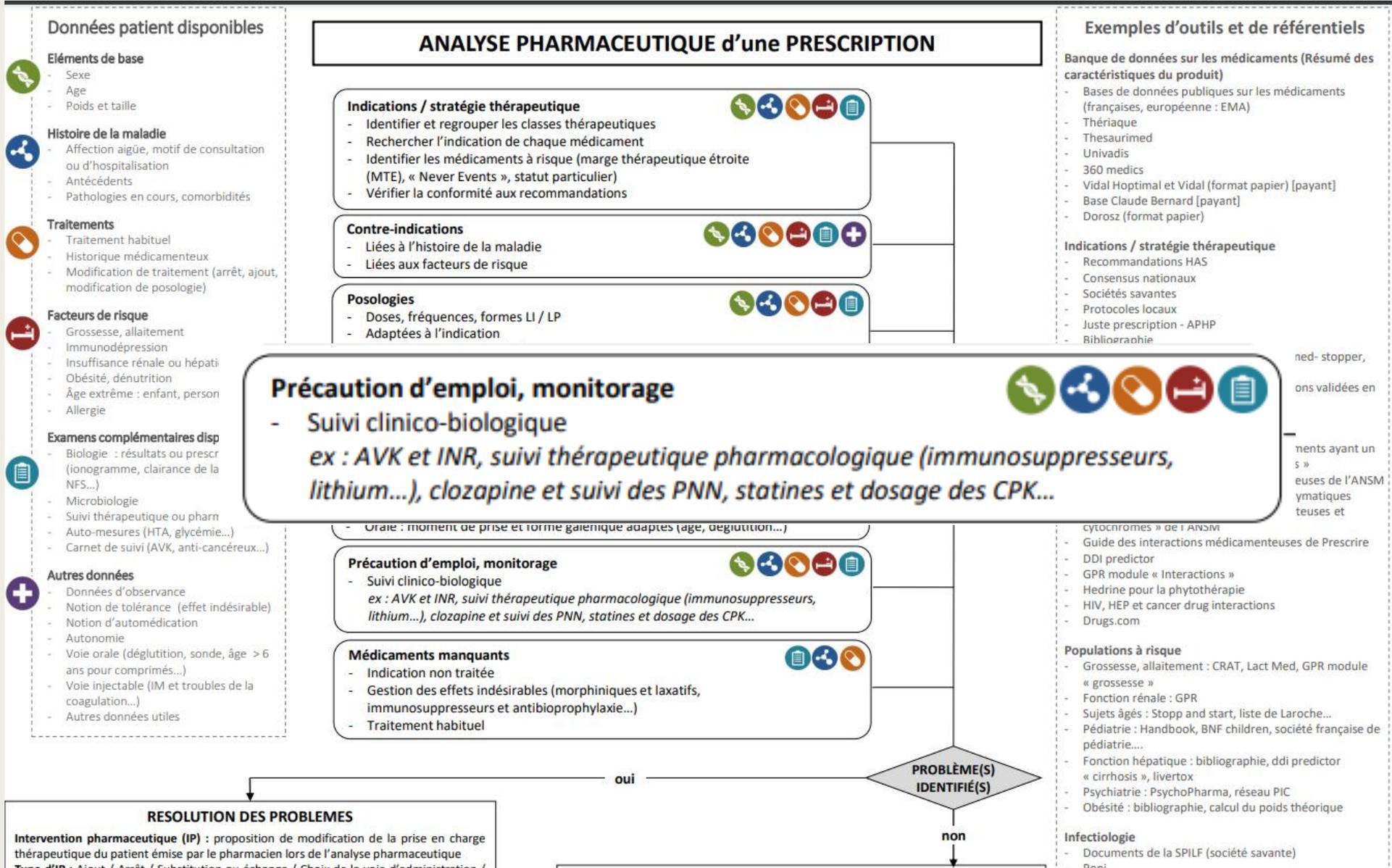


: Rétrocédable



: Ville

⁽¹⁾ Louille G, D'Huart E, Vigneron K, Nisse YE, Beller B, Polo C, Ayari G, Sacrez M, Demoré B, Charmillon A. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics* 2022; 11,4: 458.



En conclusion : interventions pharmaceutiques effectuées



- ✓ Révision du ttt anti-épileptique avec reprise forme de carbamazépine LP
- ✓ Antalgie :
 - ✓ *Ajouter forme LP skenan si prise de toutes les interdoses*
 - ✓ *Ajouter ttt symptomatique de la constipation*
- ✓ Proposer rosuvastatine pour limiter l'IM avec carbamazépine
- ✓ Changement antibiotique concertée avec infectiologie : temocilline au lieu méropénème
 - ✓ *En raison IM*
 - ✓ *En raison épargne des pénèmes*
- ✓