

# CEPRIM

## CONSULTATION #1



**Dr Hélène Richard<sup>1,2</sup>, Gaëlle Percevault<sup>2</sup>, Cindy Leparc<sup>2</sup>, Pr Benoît de Wazières<sup>3</sup>, Dr Jean-Marie Kinowski<sup>1,4</sup>**

1. Département de pharmacie, CHU de Nîmes, Université de Montpellier  
2. CEPRIM, Centre d'évaluation et de prévention du risque iatrogène médicamenteux, CHU de Nîmes  
3. Service de gériatrie, CHU de Nîmes, Université de Montpellier  
4. Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique, Université de Montpellier

### LE CAS

## Mme Jocelyne L., 82 ans

Motif d'hospitalisation de jour au CEPRIM en mars 2021 : adressée sur suspicion d'effets indésirables liés aux médicaments avec un tableau de céphalées, vertiges, hallucinations mixtes (visuelles et auditives) et augmentation de la tension artérielle depuis environ 1 mois et demi.

### Bilan médical

- Antécédents médicaux :
  - 2009 : Diabète de type 2 avec neuropathie diabétique
  - 2009 : DMLA, injections d'anti-VEGF bilatérale actuellement suivie
  - 2017 : Pancytopenie, pas de carence vitaminique initiale, ferritine basse (suivi annuel)
  - Transfusion récente (février 2021)
- Antécédents chirurgicaux : Canal carpien gauche opéré 2017
- Toxiques : alcool non / tabac non
- Allergies : non connues
- Examen clinique :
  - se sent très fatiguée, se plaint d'étourdissement et de sécheresse buccale
  - hypoesthésie tactile des deux pieds sans signe inflammatoire local
  - TA 128/78 ; FC 87 ; pas d'hypotension orthostatique à 1 et 3 minutes
  - A chuté 2 fois dans la nuit du 2 au 3 mars 2021 :
    - douleur d'allure neuropathique aussi la nuit, évocatrice d'un syndrome des jambes sans repos
    - 65 kg pour 162 cm (IMC = 24,8) avec amaigrissement de 2 kg depuis 2-3 mois
    - biologie : folates à 16 nmol/l,

ferritine à 164 µg/l, vitamine B12, clairance créatinine = 65 ml/min CKD-EPI

### Bilan pharmaceutique

- Bilan médicamenteux :
  - Candesartan 8 mg : 2 comprimés matin, 2 comprimés soir
  - Acide acétylsalicylique 75 mg sachet (Kardégic®) : 1 sachet midi
  - Sitagliptine / metformine 50 mg/1000 mg cp (Janumet®) : 1 comprimé matin, 1 comprimé soir
  - Repaglinide 0,5 mg cp : 1 comprimé matin, 1 comprimé midi, 1 comprimé soir
  - Duloxetine 30 mg gél : 1 gélule soir
  - Clomipramine 10 mg cp : 3 comprimés soir
  - Paracétamol 1 g cp : 1 comprimé midi, 1 comprimé soir (pris en systématique)
  - Cholécalférol 80 000 UI sol buv ampoule : 1 ampoule matin tous les 3 mois
- **Nombre de molécules prescrites : 9**
- Automédication : aucune

### À noter en termes de modifications récentes :

- Introduction de duloxétine par le

neurologue en novembre 2020

- Devant la persistance des douleurs neuropathiques, le médecin traitant introduit de la clomipramine début février 2021
- Mi-février 2021 : augmentation de candesartan 8 mg 1-0-1 à 2-0-2 devant augmentation de la tension artérielle
- Fin février 2021 : apparition de vertiges, céphalées et hallucinations
- Mars 2021 : stop Tresiba® par l'endocrinologue (prenait 6 UI le matin, HbA<sub>1c</sub> = 6,4 % en mars 2021)
- Score Trivalle : 1/10 soit un score faible (12 %) de risque d'événement indésirable médicamenteux
- Organisation/traitement, autonomie, parcours pharmaceutique : l'infirmière à domicile prépare de façon hebdomadaire le pilulier
- Connaissances et compétences du patient :
  - les connaissances des posologies et modalités de prises sont bonnes, mais partielles concernant l'indication de chaque médicament,
  - la patiente nous dit présenter des sensations d'être parfois dans le « coton ». Le repaglinide est prise au milieu des repas.
- Score d'observance (GIRERD) :

1 Oui ; Oui, minime problème d'observance

La patiente trouve qu'elle prend trop de comprimés. D'ailleurs, en février dernier, elle a stoppé pendant une période son Kardégic® pour alléger un peu ses prises quotidiennes.

### Bilan social

Mme Jocelyne L. vit en Lozère, avec son mari, dans une maison de village à étage. Elle a trois fils, mais n'entretient des relations qu'avec l'un d'entre eux. Tous deux sont retraités.

Il n'y a pas d'aide actuellement au domicile. Tous deux font leurs courses ensemble, les repas. Ils se partagent les tâches ménagères.

Madame est autonome pour la réalisation des actes de la vie quotidienne : ADL = 6/6.

Informations données sur les aides possibles, mais elle n'en souhaite pas pour le moment.

### Bilan psychologique

- Possède une bonne connaissance de sa pathologie et de ses traitements.

- Bonne entente avec son infirmière libérale. Elle peut ainsi exprimer son ressenti et ses sensations à son infirmière qui transmet ensuite au médecin traitant.

- Elle n'a jamais bénéficié d'un suivi psychologique et n'en exprime pas le besoin.

- Sa difficulté repose essentiellement sur ses douleurs neuropathiques aux pieds qui ne semblent soulagées par aucun des traitements proposés. La mise en route du matin est le moment le plus douloureux de la journée. Ces douleurs continues entraînent une fatigabilité, elle fait une sieste qui lui permet de récupérer.

- Loisirs : s'occuper de sa maison, se promener.

- EVA : 7/10.

- Impact du traitement subjectif (entre 0 et 10) : 8/10, « je les prends, peut-être ça fera du bien... ».

- Impact de la maladie (entre 0 et 10) : 9/10, douleurs depuis plus de 2 ans.

- Soutien : son mari.

- Outils de mesure :

- *Depression Inventory-Short* (BDI), Beck et al. (1974) (Validation française Pichot et al. [1963])

- *Self Efficacy* (GSE), Bandura (1986) (Validation française Schwarsser [2000])

- Score BDI : 4 (n'évoque pas de dépression)

- Score GSE : 33/40 (évoque un bon sentiment d'efficacité personnelle)

- Selon le modèle transthéorique des stades du changement (1982) de J. O. Prochaska et C. DiClemente, **madame L. serait dans un stade de maintenance**. Elle semble adhérer à ses traitements et fait confiance aux médecins.

- Son objectif : réduire la douleur pour pouvoir se promener.

### Problèmes pharmacothérapeutiques relevés

- Interactions médicamenteuses :

- 0 contre-indication

- 1 association déconseillée (Candesartan + sitagliptine dans Januvia® : augmentation du risque d'angioedème)

- Effets indésirables relevés :

- hallucinations : clomipramine+++ /duloxétine

- céphalées : clomipramine/duloxétine

- sensation ébrieuse (« dans le coton ») : duloxétine

- augmentation de la tension artérielle : duloxétine +++

### Clomipramine

Même si prescrite à de faibles posologies en vue des douleurs neuropathiques diabétiques, la clomipramine est un médicament considéré comme inapproprié chez la personne âgée car pourvoyeur d'effets indésirables anticholinergiques et des troubles psychiatriques à type de confusion, agitation, vertiges et hallucinations, parfois pourvoyeurs de chutes. Son arrêt est donc préconisé.

### Duloxétine

Dans les douleurs neuropathiques diabétiques, la duloxétine est préconisée à 60 mg/j. Ici prescrit à 30 mg/j. Dans son courrier de novembre 2020, le neurologue avait préconisé la duloxétine 30 mg un le soir pendant 1 mois puis 60 mg le soir. L'augmentation de 30 à 60 mg n'a pas eu lieu.

Pour autant, trois écueils ici à son utilisation :

1) **Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique** entre cet inhibiteur de recapture de la sérotonine et la clomipramine dont l'hypertension artérielle, les céphalées et les hallucinations peuvent être des symptômes.

2) La **duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6** impliqué dans le métabolisme des antidépresseurs imipraminiques, dont la clomipramine, et donc potentialise les effets cliniques, mais aussi indésirables de ces molécules.

3) L'augmentation de la pression artérielle de par son **effet noradrénergique** : d'ailleurs, cette molécule est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle non équilibrée. On peut switcher sur prégabaline avec une augmentation progressive par

palier de façon hebdomadaire, car elle est très faiblement métabolisée, permettant de s'affranchir des interactions médicamenteuses.

### Répaglinide

Chez la personne âgée, le répaglinide est pourvoyeur d'hypoglycémies et n'a pas d'effet sur le risque cardiovasculaire. De plus, la patiente le prend au moment des

repas, et non 15 min avant, compromettant l'efficacité du médicament.

### Optimisation de prises

Candesartan 8 mg : 2-0-2 Passer à candesartan 16 mg : 1-0-1

Avant d'optimiser les prises de candesartan, il est conseillé de voir l'évolution de la tension artérielle et d'ajuster la posologie en regard en cas d'arrêt de la duloxétine.

### Remise de documents/outils

Remise d'un plan de prise des médicaments personnalisés.

#### Au vu de cette anamnèse :

- Comment expliquez-vous le tableau clinique depuis un mois et demi ?
- Quels sont les effets indésirables possibles liés aux médicaments ?
- Que proposez-vous ?

## SYNTHÈSE PLURIDISCIPLINAIRE

### Sur le plan social et psychologique

Patiente discrète, de bon contact qui semble épuisée par les douleurs neuropathiques, sans altération de l'humeur. Se sent bien soutenue par son mari et adhère à ses prises médicamenteuses même si elle ne ressent pas d'amélioration. Elle reconnaît avoir des difficultés à exprimer son ressenti face aux médecins. Madame ne souhaite toujours pas bénéficier d'aides à domicile pour le moment. Elle désire conserver le plus longtemps possible son autonomie. Le couple s'entraide au quotidien.

### Sur le plan médico-pharmaceutique

#### Intolérance médicamenteuse

• **Clomipramine** : effets anticholinergiques et syndrome sérotoninergique potentialisés par la duloxétine. Un arrêt est préconisé.

• **Duloxétine** : effet noradrénergique responsable d'une augmentation de la pression artérielle ayant nécessité une augmentation de posologie de l'antihypertenseur. Au vu de cet effet indésirable et de l'interaction avec la clomipramine, un arrêt est préconisé.

• **Un switch sur prégabaline** peut être envisagé pour la couverture des douleurs neuropathiques avec augmentation progressive par paliers hebdomadaires. Attention, depuis mai 2021, la prégabaline doit être prescrite sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 6 mois.

• **Candesartan** : en cas d'arrêt de la duloxétine, un suivi de la tension

artérielle doit être fait avec réadaptation si besoin du traitement antihypertenseur.

• Une déclaration de pharmacovigilance a été faite dans le cadre de la détection de ces effets indésirables.

#### Optimisations de prise

Pour faciliter l'adhésion médicamenteuse :

• **Candesartan** : passer à 16 mg pour diminuer le nombre de prises.

• **Acide acétylsalicylique** : faire passer la prise du midi au matin pour profiter de la présence de l'infirmière libérale à domicile.

#### Syndrome des jambes sans repos

Un avis neurologique est à prévoir.

#### Autre

Proposer l'arrêt de la répaglinide.

## OUTILS

### Le questionnaire de GIRERD

Outil simple de mesure indirecte de l'observance médicamenteuse au travers de six questions. Publié en 2001, le questionnaire a été testé des milliers de fois dans différentes études (voir annexe 1).

### Le score de Trivalle

Le score de Trivalle est un score de prédictibilité d'événements indésirables médicamenteux validé dans la population gériatrique française chez les patients d'au moins 65 ans. Simple à utiliser à partir de 3 critères seulement, il permet de

décrire 3 catégories de risque d'événement indésirable médicamenteux (voir annexe 2).

### Effet du traitement (échelle allant de 0 à 10)

Auto-évaluation qui permet de

repérer les difficultés liées aux traitements (représentations, trop de médicaments, difficultés d'organisation, oublis...).

### Incidence de la maladie (échelle allant de 0 à 10)

Auto-évaluation non validée qui permet de repérer les difficultés liées à la maladie (symptômes, représentations, place dans le quotidien...)

### Depression Inventory-Short (BDI) de Beck et al. (1974) (Validation française Pichot et al. [1963])

L'inventaire de dépression de Beck est un questionnaire à choix multiples de 13 questions, servant à mesurer l'intensité des sentiments dépressifs (voir annexe 3).

### Self Efficacy (GSE) de Bandura (1986) (Validation française Schwarzer [2000])

Le sentiment d'efficacité personnelle (« *self-efficacy* ») est un concept qui désigne les croyances d'une personne sur sa capacité d'atteindre des buts ou à faire face à différentes situations. C'est une échelle psychométrique de 10 éléments (les réponses allant de 1 à 40) qui est conçue pour évaluer les croyances positives pour faire face à une variété de demandes difficiles dans la vie (voir annexe 4). Plus le score est élevé, plus le sentiment d'efficacité personnelle est important. Il n'existe pas de valeur seuil, la médiane de l'échantillon pouvant être utilisée comme seuil.

### Annexe 1 - Test d'évaluation de l'observance.

1. Ce matin avez vous oublié de prendre votre médicament ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2. Depuis la dernière consultation avez vous été en panne de médicament ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
INTERPRÉTATION DU TEST oui (0) : Bonne observance / oui (1 ou 2) : Minime observance oui (3) : Mauvaise observance

Ref: Girerd X et col. Évaluation de l'observance du traitement hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Press Med* 2011 ; 30: 1044-8.

### Les stades du changement de J. O. Prochaska et C. Di Clemente (1982)

C'est un modèle transthéorique selon lequel les stades du changement ont une incidence sur l'acceptation de sa maladie et l'adhésion à ses traitements (précontemplation, contemplation, préparation, action, maintien, rechute, dégageant). Cela a été développé initialement pour les addictions, puis généralisé à toutes les pathologies.

Certaines personnes ne sont pas forcément en demande de changement mais manifestent un comportement problématique. L'entretien peut alors permettre d'explorer les résistances au changement (anxiété, dépression, peur de l'échec, isolement...) (voir annexe 5).

### Annexe 2 - Score de risque d'événement indésirable médicamenteux (EIM) en gériatrie.

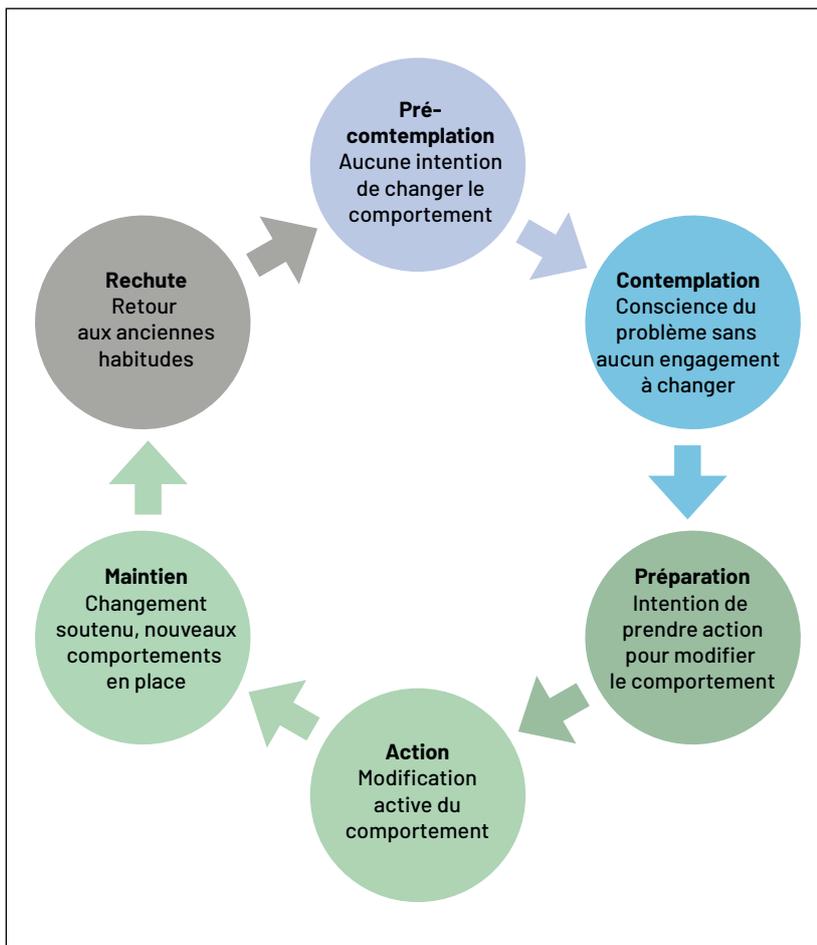
Facteur de risque	Score
Nombre de médicaments	
0- 6	0
7- 9	1
10-12	4
≥ 13	5
Neuroleptiques	
Non	0
Oui	3
Anticoagulant < 3 mois	
Non	0
Oui	2
Total	/ 10
Calcul du risque d'EIM : score 0-1: risque faible (12 %) ; score 2-5 : risque moyen (32 %) ; score ~ 10 : risque fort (53 %).	

**Annexe 3 - Inventaire abrégé de dépression de Beck (13 items).**

Entourez la proposition de chaque chapitre correspondant le mieux à votre état actuel :	
<p><b>A</b></p> <p>0. Je ne me sens pas triste</p> <p>1. Je me sens cafardeux ou triste</p> <p>2. Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir</p> <p>3. Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter</p>	<p><b>H</b></p> <p>0. Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens</p> <p>1. Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois</p> <p>2. J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux</p> <p>3. J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement</p>
<p><b>B</b></p> <p>0. Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir</p> <p>1. J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir</p> <p>2. Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer</p> <p>3. Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer</p>	<p><b>I</b></p> <p>0. Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume</p> <p>1. J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision</p> <p>2. J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions</p> <p>3. Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision</p>
<p><b>C</b></p> <p>0. Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie</p> <p>1. J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens</p> <p>2. Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs</p> <p>3. J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)</p>	<p><b>J</b></p> <p>0. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant</p> <p>1. J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux</p> <p>2. J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux</p> <p>3. J'ai l'impression d'être laid et repoussant</p>
<p><b>D</b></p> <p>0. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait</p> <p>1. Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances</p> <p>2. Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit</p> <p>3. Je suis mécontent de tout</p>	<p><b>K</b></p> <p>0. Je travaille aussi facilement qu'auparavant</p> <p>1. Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose</p> <p>2. Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit</p> <p>3. Je suis incapable de faire le moindre travail</p>
<p><b>E</b></p> <p>0. Je ne me sens pas coupable</p> <p>1. Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps</p> <p>2. Je me sens coupable</p> <p>3. Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien</p>	<p><b>L</b></p> <p>0. Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude</p> <p>1. Je suis fatigué plus facilement que d'habitude</p> <p>2. Faire quoi que ce soit me fatigue</p> <p>3. Je suis incapable de faire le moindre travail</p>
<p><b>F</b></p> <p>0. Je ne suis pas déçu par moi-même</p> <p>1. Je suis déçu par moi-même</p> <p>2. Je me dégoûte moi-même</p> <p>3. Je me hais</p>	<p><b>M</b></p> <p>0. Mon appétit est toujours aussi bon</p> <p>1. Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude</p> <p>2. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant</p> <p>3. Je n'ai plus du tout d'appétit</p>
<p><b>G</b></p> <p>0. Je ne pense pas à me faire du mal</p> <p>1. Je pense que la mort me libérerait</p> <p>2. J'ai des plans précis pour me suicider</p> <p>3. Si je le pouvais, je me tuerais</p>	<p><b>Additionnez toutes vos réponses :</b></p> <p>Le score total varie de 0 à 39.</p> <p>De 0 à 3 : on considère qu'il n'y a pas de dépression</p> <p>De 4 à 7 : dépression légère</p> <p>De 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée</p> <p>À partir de 16 et plus : dépression sévère</p>

**Annexe 4 - Le sentiment d'efficacité personnelle («self-efficacy»).**

Lisez attentivement chaque phrase et encerclez le chiffre qui vous décrit le mieux. 1 = Pas du tout vrai / 2 = à peine vrai / 3 = Moyennement vrai / 4 = Totalement vrai	1	2	3	4
1. J'arrive toujours à résoudre mes difficultés si j'essaie vraiment				
2. Si quelqu'un s'oppose à moi, je peux trouver une façon d'obtenir ce que je veux				
3. C'est facile pour moi de maintenir mon attention sur mes objectifs et de les accomplir				
4. J'ai confiance dans le fait que je peux faire face efficacement aux événements inattendus				
5. Grâce à ma débrouillardise, je sais comment faire face aux situations imprévues				
6. Je peux résoudre la plupart de mes problèmes si j'investis les efforts nécessaires				
7. Je peux rester calme lorsque je suis confronté(e) à des difficultés car je peux me fier à mes compétences pour faire face aux problèmes				
8. Lorsque je suis confronté(e) à un problème, je peux habituellement trouver plusieurs solutions				
9. Si je suis « coincé(e) », je peux habituellement penser à ce que je pourrais faire				
10. Peu importe ce qui arrive, je suis généralement capable d'y faire face				



**Annexe 5 - Les stades du changement par J.O. Prochaska et C. Di Clemente (1982).**