

ANALYSER UN PROBLEME rapporté dans DANS UNE PHARMACIE DE VILLE

Dans un récent article de Prescrire (Prescrire de Juin 2011 tome 31 n° 332) j'ai lu avec beaucoup d'intérêt le cas d'intervention d'un pharmacien de ville. J'ai trouvé très stimulant de développer un type d'analyse en prenant cet exemple. Il s'agit ici d'un exercice de déductions possibles et je dirais souhaitables dans un cas de ce type.

Voici comment les choses sont présentées (d'après l'article):

Une patiente se plaint à son médecin de tremblements inhabituels. Le médecin lui prescrit du Modopar , traitement du Parkinson. Le pharmacien probablement intrigué par l'ajout d'un médicament à une liste déjà longue, s'enquiert d'une symptomatologie et suspecte un surdosage de lithium ;il téléphone au prescripteur en recommandant une lithémie e(t ne délivre pas le Modopar ? l'histoire ne le dit pas)..

Dans son dossier on trouve :

Carbonate de lithium LP 400mgcp sec. Lévothyrox 175µg cp quadrisec Olanzapine 5 et 10mgcp Bromazépam 6mg cp quadrisec. Amlodipine/valsartan 5mg/160mg cp Trospium 20mgcp Trimétazidine 35mgcp Acétylleucine 500mgcp	Divalproate de Na 500mgcp Tropatépine 100mgcp sec. Budésonide/fumarate de formotérol 400µg/12 µg turbuhaler Salbutamol 100µg spray Montélukast 10mgcp Paracétamol 1gcp
--	---

13 médicaments

Remarque : s'agit-il de l'ordonnance en question ; j'en doute car ne figure aucune posologie (dosage, intervalle, durée, mode d'emploi). Peut-être s'agit-il d'une longue liste de médicaments figurant dans un dossier patient ?

L'analyse ne peut donc pas être conçue comme une Analyse d'ordonnances.. La réalité des faits est inconnue. Il s'agit d'un quasi anonymat

Mais je trouve intéressant de développer une sorte de méthodologie générale de « résolution de problèmes » à propos de ce cas pris dans sa globalité comme un exercice..

Le sujet de cet article serait donc plutôt « Méthodologie d'analyse à partir d'un problèmes détecté dans la pharmacie de ville ». quelle est la démarche analytique type à propos de questions de cette nature, son intérêt et ses limites ?

Voici les étapes de la méthode :

Premièrement : Clarifier le problème :

La première règle est d'essayer de bien savoir de quoi l'on parle en essayant de définir le problème de façon la plus précise et exhaustive possible.

Il faudra ensuite répondre à deux questions :

1° un médicament peut-il être la cause de ce problème par suite d'un mauvais usage (médicament inapproprié ou à cause d'un surdosage ? par exemple)

2° si oui, parmi les médicaments de la liste quels sont ceux qui à priori pourraient être en cause ? Est-il possible de hiérarchiser ces médicaments selon un ordre de probabilité croissante ?

S'agit-il d'un effet indésirable d'un médicament ?

Tout effet indésirable peut provenir de trois sortes de causes qui ne sont pas exclusives les unes des autres, elles peuvent se cumuler. Trois hypothèses :

Le problème peut-il être lié à une pathologie ?	Oui : Parkinson, sclérose en plaques, délirium tremens AVC . etc...
Le problème peut-il provenir d'un médicament ?	Oui : carbonate de lithium ?, olanzapine ?, VPA ?, trimétazidine ? ou de l'association de ceux-ci ?
Le problème peut-il provenir d'une mauvaise observance ?	Oui : la malade peut prendre mal, trop d'un certain médicament...elle n'est peut être pas assez lucide pour gérer son traitement.

Les causes sont donc multifactorielles et en tant que pharmacien je ne vais analyser que la deuxième hypothèse.

Peut-on décrire plus précisément cet effet indésirable qui doit être considéré à priori comme le symptôme d'une cause médicamenteuse ?

Les questions affinent la symptomatologie :

Questions possibles :: *S'agit-il de l'aggravation d'un effet déjà présent ?* par ex. le tremblement fin des extrémités dû au VPA pré existait-t il déjà et s'est-il transformé en un

Auteur : **D Han Dupont** Docteur en Pharmacie Présidente Adapco (association Loi 1901 à but d'amélioration des pratiques professionnelles)). Sujet : « Analyser un problème détecté en pharmacie de ville » e-mail handupont.danielle@neuf.fr06/12/2011

tremblement de grande amplitude impliquant un membre entier ou *bien est-ce l'apparition de tremblements à type de frissons incoercibles, ou apparaissant lors de mouvements volontaires etc...*

Ce tremblement dont la sévérité est mal ressentie est-il accompagné d'autres symptômes apparus de façon concomitante à la recherche d'un syndrome plus indicateur qu'un signe isolé : ;

Par exemple : troubles digestifs, urinaires, neurologiques, cardio vasculaires, psychiatriques, ?

Questions concernant de récentes modifications du traitement : à la recherche d'un historique

Y a – -til eu une récente modification de la posologie d'un ou de médicaments ?

Y a t-t-il eu introduction d'un nouveau médicament ? prescrit ou en auto médication : ibuprofène par exemple ?

Plus le problème est explicité, plus la suite de l'analyse est pertinente et rapide et les recommandations précises et efficaces ;

Ici je sais seulement que la posologie du lithium a été augmentée récemment.

Deuxièmement : hiérarchiser les médicaments potentiellement en cause.

Hypothèses :

1 La plupart des médicaments présents peuvent provoquer à dose thérapeutique des tremblements ; ce sont effets indésirables liés au mécanisme d'action et à une sensibilité particulière des malades ; si ceux-ci sont acceptables celui-ci peut apprendre à les gérer si par ailleurs il constate une régression de son trouble majeur..

Mais en cas de surdosage ceux-ci deviennent nuisibles à toxiques et doivent être analysés et gérés.

Je prends l'hypothèse qu'il y a eu apparition d'un effet indésirable nuisible à toxique : aggravation d'un tremblement pré existant ou apparition d'un nouveau type de

2 Dans l'ignorance du dossier patient et de son historique je choisis un âge patient supérieur à 60 années et de sexe féminin.

Liste des médicaments potentiellement incriminables :

Dans le désordre ; le carbonate de lithium, l'olanzapine, le,le VPA, la trimétazidine.le formotérol

Quelle hiérarchie introduire dans l'ordre d'examen ?

On peut privilégier la connaissance des effets indésirables

- Les plus fréquemment rencontrés avec chacun d'entre eux parce que liés au mécanisme d'action et à une marge thérapeutique étroite.
- Les toxicités aiguës dues à un surdosage parce qu'il y a atteinte pas toujours réversible d'une fonction vitale ou essentielle ; pour lesquelles l'arrêt immédiat du médicament est souvent le premier remède.
- Les toxicités chroniques apparaissant progressivement dans le long terme ; pour lesquelles l'arrêt immédiat du médicament n'est pas souvent le bon remède.
- Les toxicités liées à un surdosage indirect apparues parce que je détecte un facteur de risque récemment apparu : une interaction, une interférence avec un défaut d'élimination, un examen de laboratoire omis ou une mauvaise observance

Je choisis l'ordre suivant d'analyse suivant : après avoir croisé les connaissances de la toxicologie des médicaments de l'ordonnance avec les données symptomatiques et l'historique de la malade :

1 le carbonate de lithium

2 l'olanzapine

3 le divalproate de Na

4 la trimétazidine.

5 le formotérol

1 Analyse de la toxicité aiguë potentielle du lithium :

C'est le médicament de référence des troubles bipolaires qui a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des rechutes et le traitement des accès maniaques et hypomaniaques.

Mais sa *marge thérapeutique est très étroite* et il devient rapidement toxique. Le maintien de sa concentration plasmatique dans la fenêtre thérapeutique une fois que celle-ci est déterminée par titration représente un effort permanent de la part de la malade et de l'équipe soignante.

Sa concentration est mesurée le matin à jeun après la dernière du soir la veille 12h avant.

Auteur : **D Han Dupont** Docteur en Pharmacie Présidente Adapco (association Loi 1901 à but d'amélioration des pratiques professionnelles). Sujet : « Analyser un problème détecté en pharmacie de ville » e-mail handupont.danielle@neuf.fr06/12/2011

Valeurs : 0,8 à 1,2 mmol/L pour la forme LP et 0,5 à 0,8 mmol/L pour la forme non LP.

Les effets indésirables nuisibles apparaissent pour des valeurs comprises entre 1,2 et 1,4 mmol/L et deviennent toxiques voire mortelles pour des valeurs supérieures à 2,5 mmol/L .

Il présente cependant l'avantage d'avoir une cinétique linéaire; c'est-à-dire que sa concentration plasmatique varie de façon constante et dans le même sens que la dose absorbée et que les effets indésirables sont dose / dépendants. Cela signifie que la gestion est possible , fiable mais pointue.

Les causes d'un surdosage sont soit directes (dose trop forte) soit indirectes.(due à un facteur extérieur à la pharmacologie du lithium) ou des deux causes réunies..

Il devient alors strictement nécessaire de connaître et de gérer les dits éléments perturbateurs :

Régime hyposodé, AINS, IEC, diarrhées excessives ou vomissements, etc...

Ces éléments perturbent l'élimination du lithium :celle-ci entre en compétition au niveau rénal avec celle du sodium et donc toute modification de la natrémie a des incidences sur la lithémie. : tout ce qui diminue la natrémie augmente la lithémie (; le lithium n'est pratiquement pas métabolisé et est éliminé par le rein de façon active.)

Y a-t-il des facteurs de risque(éléments perturbateurs) présents dans ce cas ?

Oui s'il y a eu augmentation de la dose sans la précaution d'effectuer une nouvelle titration comme à l'initiation,

Oui : la présence du valsartan , qui est un ARA II dont le mécanisme d'action diminue l'effet de l'aldostérone et dont favorise l'élimination du sodium et la rétention du potassium ? une telle interaction –qui existe sur la liste mais on ne sait pas depuis quand- oriente vers une responsabilité .je rappelle qu'il s'agit d'une contre indication relative qui doit être gérée de très près si elle est maintenue.

Oui : si l'âge dépasse 65 ans *la fonction rénale peut être détériorée*. Il s'agit alors d'une contre indication absolue.

L'accident de surdosage devient probable. (Cumul de facteurs de risque)

Pour augmenter la probabilité, il faut vérifier la présence d'autres signes d'intoxication au lithium ou recouper avec les signes annexes préalablement définis dans le questionnaire des signes accompagnant les tremblements :

Signes prodromiques :

- Signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, soif intense ;
- signes neurologiques : troubles de l'équilibre : vertiges, ataxie, incoordination motrice : tremblements amples, céphalées,
- hypotonie musculaire, asthénie profonde, confusion mentale, apathie, dysarthrie.

La probabilité de l'accident de surdosage augmente fortement si l'un ou plusieurs de ces signes sont présents.

Recommandations : rédaction d'une note :

Transférer la malade en milieu hospitalier ou la diriger immédiatement vers le médecin traitant après avoir recommandé d'arrêter le médicament

: dosage de la lithémie ; Effecteur un bilan rénal

mise en place d'un traitement palliatif en milieu hospitalier.

Ensuite :

Vérifier la nécessité du valsartan

Vérifier si l'état mental de la malade permet une gestion du lithium ; envisager une éducation thérapeutique à laquelle le pharmacien contribuerait de façon co ordonné

Conclusion : dans un cas comme celui-ci la capacité à comprendre la probabilité de la cause et la rapidité des mesures d'urgence à prendre sont un facteur clef éviter un accident toxique irréversible..

2 Analyse de la toxicité chronique potentielle de l'olanzapine

Il s'agit d'un neuroleptique de deuxième génération, dit atypique ou antipsychotique pour marquer les différences d'avec les premiers NLP (type chlorpromazine ou halopéridol) ; leur mécanisme d'action est différent parce que la molécule a des affinités pour des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques et histaminiques.. Globalement du point de vue de la tolérance on s'attend à moins d'effets indésirables de type syndrome extra pyramidal ou atropiniques.

Il est indiqué dans le traitement de seconde intention des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires et également dans la prévention des récurrences, en principe comme alternatives au lithium.

La *marge thérapeutique* est plus large et les effets indésirables toxiques à mortels sont très rares ; cela rend leur maniement faussement rassurant. Il existe une quasi absence de contre indication.

Les effets indésirables et nuisibles à dose thérapeutique dans les affections chroniques sont par contre fréquents : prise importante de poids, (augmentation de l'appétit, récepteurs histaminiques ?), augmentation du CHO et de la glycémie sont des facteurs de morbidité à moyen terme. Divers effets cardio vasculaires affectent le rythme cardiaque ainsi que la tension artérielle (hypotension orthostatique). Ils imposent un suivi clinique sérieux.

L'apparition d'un syndrome extra pyramidal lors des traitements prolongés et à forte dose et a fortiori chez une personne âgée est très possible.

Il semblerait que ce soit le cas ici car cette malade prend de la tropatépine dont l'indication est justement le traitement des tremblements dus aux NLP. Il est donc quasiment certain qu'elle présentait déjà certains symptômes d'un vrai ou d'un faux Parkinson. Outre les tremblements de repos ceux-ci comportent une rigidité, un faciès inexpressif, une pauvreté d'amplitude des mouvements.

Mais il existe des signes neurologiques témoignant d'une intoxication grave par suite d'un surdosage en olanzapine (dose dépendants) **et/ou** d'un traitement de longue durée. (temps dépendant).

Il peut s'agir d'une *aggravation du parkinsonisme* avec fluctuations de l'intensité de tremblements (amples), des signes d'instabilité neuro végétative (P.A ↓ ↑) et *hyperthermie* : = *SMNLP* (syndrome malin des NLP), celui-ci est une *urgence médicale*.

Les dystonies tardives qui comportent des mouvements anormaux de type « spasme » plutôt que tremblements.

Leur présence pourrait expliquer la prescription du Modopar ; cependant il y a antagonisme pharmacologique entre la lévodopa et les NLP et sa prescription en ce cas n'est pas recommandé ; (à moins de prétendre que l'association est possible comme avec la clozapine par analogie de structure et dans certains cas ; il s'agit là d'un débat qui est du ressort des spécialistes).

Y a-t-il des facteurs de risque présents ?

Oui il y a un *risque de surdosage indirect* si le prescripteur n'a pas pris en compte les particularités cinétiques d'élimination de celle-ci : le temps de demi vie d'élimination est de 35 h mais il augmente très sensiblement en cas de dysfonctionnement hépatique (métabolisme importante et *très variable* d'une personne à l'autre)) et chez la personne âgée). En ce cas il est nécessaire d'instaurer le traitement *après une titration progressive* qui permet de déterminer la *dose minimale efficace* et évite l'accumulation du produit ; on opérant ainsi on *limite* l'apparition de *toxicité*).

Oui, car il y a peut être un *cumul de toxicité* : association de Lithium et d'olanzapine , qui renforce la probabilité d'apparition d'effets indésirables.

La présence de tremblements de type parkinsonien liée à surdosage dans la dose ou la durée devient très probable.

Recommandations

Vérifier la présence de tremblements de type parkinsonien antérieur et traité par tropatépine

Poser la question de signes annexes : fièvre élevée sans raison apparente, altération de régulation de la pression artérielle, dystonies ? en ce cas arrêt immédiat de l'olanzapine .

Avertir de la contre indication potentielle entre Modopar (lévodopa) et olanzapine

Pratiquement la malade doit être dirigée vers un service hospitalier à la recherche de signes cliniques d'intoxication (en particulier cardio vasculaire renforcée par la présence de lithium), vérification de la fonction hépatique et rénale. La prise en charge de ces symptômes est très spécialisée.

Ne pas conseiller d'arrêter brutalement le médicament (risque de réactions toxiques de sevrage, sauf forte présomption de SMNL)).

3 Analyse de la toxicité potentielle du divalproate de Na..

Il s'agit en l'occurrence du médicament utilisé en alternative au lithium en cas d'intolérance de celui-ci ou de mauvaise observance. Actif sur le système gabaergique .C'est un anti épileptique qui

sous forme de Dépakote (association à 50% d'acide valproïque et de valproate de sodium) est utilisé pour traiter les épisodes maniaques des troubles bipolaires et ensuite pour prévenir les récives.

Le mécanisme de métabolisation du VPA implique fortement les enzymes hépatiques et demandent donc un bon fonctionnement de ce système métabolique. Le suivi du traitement par le VPA implique un contrôle très régulier des transaminases hépatiques et un arrêt de celui-ci si l'augmentation est trop largement supérieure à celle autorisée par le médecin traitant. La conséquence est aussi la sensibilité du VPA aux interactions pharmacocinétiques utilisant le même système CYP 450. Lui-même est inhibiteur et auto inhibiteur

Facteurs de risque présents ?

Sa marge thérapeutique n'est pas étroite mais il est de *maniement délicat* à cause de son métabolisme saturable () et donc sans linéarité ; cela signifie que à une certaine dose la moindre augmentation de dose peut provoquer une augmentation inattendue et forte de la concentration plasmatique avec apparition d'une toxicité..

. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles.

.Rapport aux tremblements :

Il est connu que le traitement de VPA peut provoquer à dose thérapeutique des *tremblements fins des extrémités d'allure parkinsonienne* et que ceci soit un effet indésirable pouvant apparaître à dose thérapeutique et dont le malade s'accommodera avec le temps si par ailleurs les résultats thérapeutiques sont présents. Ces tremblements sont dose dépendants, en cas de surdosage, ils peuvent devenir plus intenses, affecter un ou plusieurs membres, provoquer une forte de la sédation et de l'ataxie.

On ne sait pas si cela était le cas, mais il semblerait qu'il soit apparu un autre type de tremblement ou une sérieuse aggravation de celui-ci. Les autres symptômes d'un surdosage impliquent un tableau clinique différent de celui du lithium :

Recommandations :

Vérifier la fonction hépatique de la malade si cela n'a pas été déjà fait

Rechercher la possibilité dans le liste d'une interaction pharmacocinétique : :

Vérifier la présence d'une augmentation de dose récente, même légère, et en ce cas effectuer un dosage du VPA ; c(a fourchette est large :40 à 130 mg/L).

Vérifier les paramètres du bilan hépatique et pratiquer une NFS à la recherche d'autres signes d'intoxication.

Analyse du cumul de tous ces médicaments

Le cumul Li+ VPA+Olanzapine qui a pour objectif de traiter une affection bipolaire à type maniaque dominant et la récurrence est rarement prescrit en même temps ; le lithium reste la référence. et au cas où il ne peut être utilisé l'on utilise les deux autres. Si cela était le cas, il est clair que *les risques d'effets indésirables de même nature sont augmentés ainsi que leur toxicité ; les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux psychotropes.*

Compte tenu des infos disponibles on ne peut affirmer qu'ils ont été prescrits en même temps ; ils appartiennent à la liste sans que l'on connaisse le timing. C'est pourquoi cette dernière observation est à réserver.

Recommandation :

éviter les cumuls et préférer des mono ou bithérapies .

Effectuer les titrations nécessaires pour trouver la dose minima active qui est personnelle, surtout pour les médicaments à forte métabolisation hépatique, VPA et olanzapine.

Quid de la trimétazidine ?

Ce médicament prescrit pour traiter les troubles d'ischémie tissulaire (vertiges, acouphènes) a pour effet indésirable le syndrome parkinsonien lequel comprend un certain type de tremblements (de repos) . . Ce médicament à l'utilité dite incertaine est-il bien nécessaire ? Quel est l'objectif thérapeutique précis ? Cet objectif est-il atteint

Recommandations : *envisager la suppression du médicament.*

Il est illogique de prescrire du Modopar (traitement du Parkinson) chez une malade traitée par de la trimétazidine qui est contre indiquée en cas de parkinson. Mais avons-nous affaire à une ordonnance ou à une liste sans timing ni posologie ?

Analyse de la toxicité chronique potentielle du formotérol

Les bêta 2 stimulants de LDA sont prescrits comme broncho dilatateurs associés aux corticoïdes dans les obstructions bronchiques (asthme persistant ou BPCO) lorsque les symptômes sont de modérés à sévères, en association avec un bronchodilatateur d'action rapide.

Cette malade prend cette médication à la dose maximale associé à du salbutamol et à un antileucotriène montélukast. Ceci oriente vers t la présomption vers un asthme.

Le mode d'administration topique ne met pas à l'abri de signes systémiques car de 80 à 40% sont avalés et la partie qui va dans les bronchioles passe dans le sang par les capillaires pulmonaires ; il faut remarquer que cette partie échappe au premier passage hépatique et est directement distribuée dans la circulation vers les organes cibles.(système sympathique bêta 2 et bêta 1 *si la dose inhalée est forte* à la suite de la perte de la sélectivité bêta 2) ;;on retrouve un pic de concentration du formotérol environ 15 mns après la prise et la demi vie d'élimination est rapide environ 4h.

Ce médicament est eux aussi responsables de tremblements et de palpitations voire dans certains cas d'hypertension surtout s'ils sont utilisés exagérément ou mal utilisés. Les tremblements sont à type de stimulation sympathique sous forme de frissons plus ou moins intenses incoercibles, et ne durent pas plus de 15mn à 3h. Ils sont dose dépendants.

Il serait donc possible en *théorie* que ce médicament soit responsable de tremblements

Mais je n'y crois guère dans ce cas ;

Il ya probablement un certain temps qu'elle le prend et l'on sait qu'il se développe une *tolérance des récepteurs bêta2* aux stimulants, ce qui explique que les gens disent tous que ces tremblements passent...avec le temps ; mais l'efficacité suit le même processus ce qui les conduit à dépasser les doses pour encore plus d'inefficacité. *C'est pourquoi je pense que le formotérol n'est pas à mettre en cause dans un premier temps.*

Mais je ne peux exclure qu'un usage abusif de formotérol associé au salbutamol puisse jouer un rôle dans les tremblements (comme des frissons de grande ampleur) et la pathologie d'excitation maniaque.

Récommandations :

Vérifier la consommation de bêta2 + toutes formes confondues et le bon usage technique de l'inhalateur. Vérifier le timing des tremblements en rapport avec l'inhalation.

Interroger sur la présence d'autres signes de surdosage.(cardio vasculaires, excitation type amphétaminique (cet effet est parfois recherché pour lui-même par les addicts, ce qui n'est pas le cas ici.)

Interroger sur l'efficacité du médicament (une mauvaise efficacité ressentie peut être un facteur de sur consommation)

3Le rapport de synthèse :

Je devais répondre à la question « que faites-vous si un prescripteur ajoute du Modopar à la liste des médicaments ci-dessous pour traiter des tremblements (inhabituels ? ou plus intenses ?)J'espère qu'il s'agit d'une liste et non d'une prescription.

La première réponse est qu'il n'est pas possible de délivrer de la lévodopa en présence d'un NLP (olanzapine) car il s'agit d'un antagonisme pharmacologique en théorie. Cela m'amène à prendre contact avec le prescripteur.

La deuxième attitude devant une telle accumulation est de me poser la question de savoir s'il peut s'agir d'un effet iatrogène ; en ce cas, il vaut mieux supprimer cette cause si cela est possible plutôt que d'ajouter un médicament à cette liste interminable.

A ce moment là je rentre dans la méthodologie de résolution de problèmes qui va prendre plus de temps. Je centre mon analyse sur une origine médicamenteuse sans oublier qu'il y a aussi des causes pathologiques et des fautes d'observance possibles.

Je développe l'analyse dans l'ordre suivant :

1 Clarifier dans la mesure du possible le problème/ :

Questionner pour affiner le descriptif du symptôme complet, sa chronologie, son intensité etc..

Consulter le dossier patient pour connaître l'historique médicamenteux.

Poser toute question permettant de définir au mieux le problème

(Dans ce cas, évidemment cela n'est pas possible).

2 Analyser à la manière d'un pharmacologue la liste des médicaments susceptibles

lors d'un surdosage de produire ce type de symptômes et si possible introduire une hiérarchie, des priorités.

Ici la présomption oriente vers les 3 psychotropes connus pour provoquer ce type d'effet surtout lors de surdosage. Mes priorités sont les suivantes :

- a) Le lithium potentiellement létal et MTE.
- b) L'olanzapine risque de développer dans le temps un SMNLP
- c) Risque majoré à cause d'un maniement délicat surtout en association
- d) Responsabilité possible du divalporate de Na
- e) Cumul de médicaments ayant le même effet indésirable (les trois précédents plus le formotérol)

3 rechercher à la manière d'un clinicien les facteurs de risque présents.

La démarche consiste à rechercher un éventuel surdosage (dosage plasmatique du Li et du VPA) et toutes les causes de surdosage direct (posologie anormalement élevée ou récemment modifiée et ancienneté de prescription d'olanzapine à forte posologie)

Surdosage indirect (terrain sensible (personne âgée), déficience d'élimination (suite d'une accumulation) : insuffisance rénale, insuffisance hépatique).

4 recommandations

a) Déléguer la suite de la recherche à un staff adapté à poursuivre les investigations

Recommander d'effectuer les contrôles précédents et de rechercher la présence de signes associés permettant d'augmenter la probabilité d'un des médicaments

b Possibilité de combiner les deux types de tremblements, Il est possible que la malade présente des tremblements dus à un surdosage en lithium plus des tremblements liés à l'olanzapine ou au VPA. Cela signifie qu'après la réduction éventuelle de la posologie du lithium, il puisse persister les tremblements antérieurs, mais, avec moins de signes aigus liés au syndrome d'intoxication au lithium.

Il se peut aussi que la malade présente un vrai parkinson ou qu'elle soit incapable de prendre correctement ses médicaments.

C'est dire que la probabilité du résultat de cette analyse partielle est inférieure à 50%.

c): quid du cumul de médicaments à effets atropiniques chez une malade au- de 60 ans ? (par hypothèse)

A priori il n'y a pas de rapport entre cette question et le problème soulevé par les psychotropes,. Je voudrais montrer que cela n'est pas si sur.

Quels sont les médicaments en cause qui ont des effets atropiniques, par action sur les récepteurs muscariniques périphériques et **centraux**.

Il s'agit de l'olanzapine, de la tropatépine et du trospium.

L'olanzapine :il s'agit d'un effet indésirable non recherché qui est relativement léger mais qui est dose dépendant .

La tropatépine ;il s'agit de l'effet thérapeutique recherché pour diminuer la prédominance du système cholinergique par rapport au système dopaminergique au niveau central ;la déficience de ce dernier est dû à la destruction des corps striés (Parkinson) ou au blocage des récepteurs (NLP). Ceci pour diminuer le tonus cholinergique excessif responsable d'e certains troubles moteurs, ex :les tremblements

Le trospium, médicament de la vessie instable, est un anti cholinergique avec une sélectivité relative pour les récepteurs muscariniques du détrusor et du sphincter vésical pour relâcher le muscle et resserrer le sphincter et s'opposer à l'impétuosité des émissions d'urines

(traitement de l'incontinenc(qui peut être un effet indésirable du Lithium ou du VPA à forte dose ; le lithium peut être cause de polydipsie et de polyurie par modification des échanges ioniques Na/Li au niveau rénal et par atteinte hypophysaire de la régulation de l'ADH ; il faut ajouter que le VPA partage cet effet indésirable)?)

Il y adonc cumul d'effets atropiniques, qui ont des effets très probables sur différentes fonctions de la malade.

Effets indésirables centraux :

Ceux-ci sont fréquents chez les personnes âgées qui sont particulièrement sensibles ; se sont des symptômes de confusion, de désorientation, de pseudo démence, d'agitation, d'agressivité.

Auteur : **D Han Dupont** Docteur en Pharmacie Présidente Adapco (association Loi 1901 à but d'amélioration des pratiques professionnelles)). Sujet : « Analyser un problème détecté en pharmacie de ville » e-mail handupont.danielle@neuf.fr06/12/2011

Ces épisodes peuvent être pris à tort pour des épisodes maniaques et être traités comme tels avec des résultats médiocres d'ailleurs ; la solution est évidemment de rechercher d'abord la responsabilité éventuelle de ces médicaments atropiniques dans l'aggravation de ses troubles avant de sur traiter la maladie thymique..

Conclusion :

La publication de cet article dans Prescrire est donc très stimulante, ainsi que les commentaires et l'article sur la gestion du traitement au lithium paru le mois suivant. Je renvoie le lecteur à cette lecture.

Je ne peux qu'être d'accord sur la nécessaire pluridisciplinarité pour aborder et essayer de résoudre les problèmes nombreux soulevés par les traitements médicamenteux. Ma longue pratique de l'officine me conforte dans l'idée que cela serait bien utile aux malades.

L'avis du pharmacien sera **cohérent mais probabiliste**, avec une *probabilité inférieure à 50%* ; pour que celle-ci dépasse 50% il faudra le complément de données cliniques et biologiques ainsi que le concours d'autres praticiens. Par contre cette cohérence pourra être **déterminante** dans l'orientation initiale des recherches (gain de temps) et de l'explication pharmacologique des effets des médicaments.

Cette **pluridisciplinarité** doit inclure le malade sous la forme **de l'éducation thérapeutique**. Non seulement il est au cœur de tout le dispositif mais aussi son implication est nécessaire pour la réussite du traitement. De récentes études montrent que dans toute maladie la part de la volonté consciente du malade de guérir ou de gérer au mieux la maladie est un facteur essentiel de la guérison ou de la bonne gestion de la maladie. Le pharmacien de ville **pourrait** donc intervenir à deux niveaux : technique par sa connaissance des médicaments et éducatif par sa proximité des malades.