

UE

**Adaptation de
posologies**

Service de Biopharmacie, Pharmacie Galénique
Pharmacie Clinique et Techniques Hospitalières

Université Lille 2
Droit et Santé

Professeur Pascal ODOU
pascal.odou@univ-lille2.fr

Professeur émérite Hugues ROBERT
hugues.robert@univ-lille2.fr

Secrétariat

Marie-Andrée MARSZALEK

marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr

☎ : 03 20 96 40 29

<http://biopharma.univ-lille2.fr>

Maîtres de Conférences

Dr. Christine BARTHELEMY

christine.barthelemy@univ-lille2.fr

Dr. Bertrand DECAUDIN

bertrand.decaudin@univ-lille2.fr

Dr. Frank PIVA

frank.piva@univ-lille2.fr

Assistant(s) Hospitalo-Universitaires

Damien LANNNOY

damién.lannoy@univ-lille2.fr

Nicolas SIMON

nicolas.simon@univ-lille2.fr

D.E.S. de Pharmacie Hospitalière

EXAMEN UE ADAPTATION POSOLOGIQUE et UV PHARMACOCINETIQUE

Année universitaire 2009-2010 - 1^{ère} Session

Durée de l'épreuve 3 heures

QUESTION GENERALE (traiter une seule des deux questions, au choix)

Citez les conditions physiologiques qui impactent la pharmacocinétique chez l'enfant. Détaillez les méthodes utilisables pour l'adaptation posologique.

OU

Nouvel interne en pharmacie nommé dans un service de psychiatrie, les cliniciens vous chargent d'établir un thésaurus des principales interactions médicamenteuses rencontrées.

- 1- Quelles sont les sources documentaires que vous utilisez, hors RCP ; quels sont les avantages et inconvénients de chacune de ces sources.
- 2- Dans le cadre d'un atelier thérapeutique, un patient sans culture médicale a entendu parler d'« histoires de cytochromes » quand il associe son traitement chronique par fluoxétine (Prozac[®]) avec d'autres traitements. Donnez les explications que vous lui fourniriez en termes simples et compréhensibles, du mécanisme, des médicaments à éviter et les conseils y afférents.

CAS CLINIQUE 1

Vous êtes affecté dans le service de suite opératoire en chirurgie thoracique.

Une adolescente de 19 ans, souffrant de mucoviscidose, greffée bipulmonaire depuis le 11 novembre 2009 (j0), reçoit un traitement immunosuppresseur incluant de la prednisone (5 mg x 2/j), de la ciclosporine (Néoral[®] 717 ± 85 mg/j), du mycophénolate mofétil (500 mg x 2/j) et du magnésium *per os*.

- 1- Des dosages de ciclosporine sont à réaliser. L'infirmière vous demande sur quel tube recueillir le prélèvement (quelle couleur ?) et à quel moment. Que lui répondez-vous ?
- 2- La Cmin relevée est de 374 ng/mL et la C2 est dans des valeurs normales. Lors de la visite, le clinicien indique qu'il s'appuie davantage sur la valeur de la C2 que sur celle de la Cmin. Pourquoi ? Expliquez ce qu'est le C2 et son intérêt par rapport à la Cmin.

- 3- La patiente, en période de Noël, est très avide de repas gras et riche en abats. Cela peut-il potentiellement influencer sur le traitement par ciclosporine. Pourquoi ? Si oui, dans quel sens évoluerait potentiellement le taux de ciclosporine sanguin ? Quels conseils lui donneriez-vous ?
- 4- Une hypertension artérielle apparaît progressivement, elle est traitée par LOXEN^o (nicardipine) ; comment peut évoluer le taux sanguin de ciclosporine à la suite de l'instauration de ce traitement ?

CAS CLINIQUE 2

Un patient de 73 ans pesant 50 kg est admis avec, comme antécédent, depuis deux semaines, une neuralgie post-herpétique résistante aux analgésiques conventionnels. Le traitement médicamenteux au long cours est : amlodipine (AMLOR^o) pour hypertension artérielle. Un traitement par phénytoïne et amitriptyline est instauré.

- 1- Y-a-t-il un intérêt à réaliser le suivi des concentrations sériques de la phénytoïne ? Pourquoi ?
- 2- Sur quel tube recueillir le prélèvement (quelle couleur ?) et à quel moment ?
- 3- Sachant que l'amlodipine est métabolisé par les cytochromes P450, y a-t-il un risque à l'associer aux traitements (phénytoïne et amitriptyline) ? Si oui, lequel et pourquoi ?
- 4- Sachant que selon les données de population, $V_m = 7 \text{ mg/kg/jour}$ et $K_m = 5,7 \text{ mg/L}$, si l'on considère que la biodisponibilité est de 100%, quelle doit être la dose journalière pour que la concentration à l'équilibre soit de 10 mg/L ?

Devant l'absence d'effet analgésique suffisant, la posologie de phénytoïne est portée à 300 mg par jour. Trois jours plus tard, des symptômes de type surdosage surviennent.

- 5- Citer deux symptômes qui peuvent faire évoquer un surdosage à la phénytoïne.
- 6- Quelle est potentiellement la concentration sérique en phénytoïne à l'équilibre, si les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés ?

L'état général du patient se détériore graduellement provenant d'un faible apport protéique et calorique, avec un tableau de dénutrition ; les examens biologiques révèlent :

- Albumine 23 g/L (N : 35-50 g/L)
- Créatinine sérique : 72 $\mu\text{mol/L}$ [N : 50 - 130 $\mu\text{mol/L}$]
- Phénytoïne sérique : 58 $\mu\text{mol/L}$ (N : 20-80 $\mu\text{mol/L}$) [40 $\mu\text{mol/L}$ équivaut à 10mg/L]

- 7- Déterminer la clairance à la créatinine selon Cockcroft.
- 8- Pourquoi une toxicité est observée alors que le taux est à un niveau thérapeutique ? Quelles approches sur la concentration de phénytoïne peut-on utiliser pour résoudre ce problème ?

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- 1- Comment peut évoluer le taux sanguin de clozapine chez un patient schizophrène, stabilisé sous LEPONEX^o (clozapine), qui devient progressivement fumeur régulier de cannabis ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?
- 2- Comment peut évoluer le taux sanguin de lamotrigine à la suite de l'instauration d'un traitement par contraceptif oral à base d'œstrogène chez une patiente épileptique précédemment stabilisée sous LAMICTAL^o (lamotrigine) ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?
- 3- Comment peut évoluer le taux sanguin de colchicine à la suite de l'instauration d'un traitement par PYOSTACINE^o (pristinamycine), chez un patient précédemment stabilisé sous COLCHIMAX^o (colchicine) ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?
- 4- Comment peut évoluer le taux sanguin de théophylline à la suite de l'instauration d'un traitement par CIFLOX^o (ciprofloxacine), chez un patient précédemment stabilisé sous EUPHYLLINE^o (théophylline) ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?
- 5- Comment peut évoluer le taux sanguin de morphine à la suite de l'instauration d'un traitement par RIFINAH^o (rifampicine et isoniazide), chez un patient dont les douleurs sont précédemment stabilisées sous SKENAN^o (morphine) ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?
- 6- Comment peut évoluer le taux sanguin d'atazanavir à la suite de l'instauration d'un traitement par ranitidine, chez un patient VIH positif précédemment stabilisé sous REYATAZ^o (atazanavir) ?
Quel(s) mécanisme(s) est (sont) impliqué(s) ? Quelle attitude peut-on proposer ?



Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Professeur Pascal ODOU

pascal.odou@univ-lille2.fr

Professeur émérite Hugues ROBERT

hugues.robert@univ-lille2.fr

Secrétariat

Marie-Andrée MARSZALEK

marie-andree.marszalek@univ-lille2.fr

☎ : 03 20 96 40 29

<http://biopharma.univ-lille2.fr>

Maîtres de Conférences

Dr. Christine BARTHELEMY

christine.barthelemy@univ-lille2.fr

Dr. Bertrand DECAUDIN

bertrand.decaudin@univ-lille2.fr

Assistants Hospitalo-Universitaires

Damien LANNOY

damien.lannoy@univ-lille2.fr

Nicolas SIMON

nicolas.simon@univ-lille2.fr

UE Adaptation posologique

1^{ère} session – 29 mai 2012

L'épreuve comprend 2 sujets obligatoires, à répondre sur 2 copies séparées

Aucun document n'est autorisé – les calculatrices ne sont pas autorisées

Durée d'examen : 3 heures

Pr Pascal ODOU

L'infectiologie est une discipline pour laquelle il est fréquent de devoir adapter la posologie des thérapeutiques.

- 1) Expliquer les techniques d'adaptation utilisables pour les classes de médicaments concernés.
- 2) Indiquer les principaux médicaments suivis et leurs marges thérapeutiques.

Damien LANNOY

Cas clinique :

MJ, femme, patiente de 53 ans, poids : 121 kg, taille : 163 cm (IMC : 45,5)

- Antécédents médicaux : Thyroïdite d'Hashimoto, diabète de type 2, HTA, hypercholestérolémie, insuffisance rénale chronique.
- Aucun antécédent chirurgical
- Motif d'admission : Transfert d'un autre hôpital où la patiente avait été admise deux jours auparavant pour une hernie abdominale étranglée nécessitant un traitement chirurgical, au décours duquel la patiente développe une péritonite secondaire. Il n'y a pas de signe de choc et épanchement péritonéal non à caractère stercoral.
- Traitement médicamenteux à l'admission
 - Traitement régulier :
 - L-Thyroxine 300 µg/j
 - Lamotrigine 25 mg/j
 - Aténolol 100 mg/jour
 - Glimépiride 3 mg/j
 - Atorvastatine 40 mg/j

Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

- Traitement instauré à l'hôpital :
 - Support vasopresseur (sevré)
 - Sédatifs : Midazolam et Propofol
 - Ceftriaxone 2g IV 1x/j
 - Amikacine 750 mg IV
 - Fluconazole IV 400 mg 1x/j

A sa sortie d'hôpital, tous les traitements instaurés à l'hôpital ont été arrêtés.

- 1- Au regard de l'indice de masse corporelle (IMC), quelle est la particularité de l'obésité de la patiente ?
- 2- Hormis l'IMC, quels autres éléments ou techniques connaissez-vous pour diagnostiquer l'obésité ?
- 3- Chez le sujet obèse, à quelle modification pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) peut-on *a priori* s'attendre ?
- 4- Pour les médicaments dont les doses sont à calculer par unité de poids (ex : mg/kg), quelles méthodes et/ou formules connaissez-vous pour adapter la posologie chez le patient obèse ? Pour chacune des formules, préciser quel(s) élément(s) entre(nt) en jeu pour le calcul. Quelle est la différence entre les formules et quels sont leurs champs d'application (intérêt et limites) ?

On donne pour cette patiente :

- Poids idéal (ideal body weight : IBW) : 54,8 kg
- Masse corporelle maigre (Lean Body Weight : LBW) : 60,7 kg
- Poids normal prédit (Predicted Normal Weight : PNW) : 65,9 kg
- Surface corporelle : 2,34 m²

- 5- Comment évaluer la fonction rénale d'un sujet obèse ?
- 6- Quelles sont les valeurs cibles de concentration d'amikacine plasmatique à atteindre chez le sujet obèse par rapport à un sujet non obèse ?

La patiente revient après quelques années pour un *gastric by pass*.

- 7- Parmi le traitement régulier énoncé plus haut, quel(s) est (sont) les traitement(s) qui nécessiteraient une adaptation de posologie ? Sur quel paramètre est effectuée l'adaptation de posologie (pour chacun des traitements) ?

Analyse de publication : *Therapeutic Monitoring of Calcineurin Inhibitors for the Nephrologist. Clin Nephrol. 1998;50:1-10.*

Vous êtes sollicité par un néphrologue pour définir un protocole de suivi des patients transplantés rénaux.

- 1- Il a l'habitude d'employer l'aire sous la courbe (AUC) pour assurer le suivi de la ciclosporine chez ces patients.

Sur la base de la publication en pièce jointe,

- a. Expliquer à quoi correspond l'AUC ; l'AUC 0-4 ; l'AUC 0-12 ; le C₂ ; le C₀ ?
 - b. en quoi l'AUC est intéressant pour le suivi des patients sous ciclosporine ?
 - c. indiquer au médecin pourquoi il est intéressant d'employer le C₂ au lieu de l'AUC (en précisant le niveau de preuves).
- 2- Il vous demande, sur la base de la publication en pièce jointe, de définir un document de synthèse (en 1 page), pour indiquer comment réaliser le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring*) de la ciclosporine, pour aider les cliniciens dans le suivi de cette molécule.

Examen de DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

UE Adaptation de posologie – 15 Avril 2014 – Première session

Angélique LEROY – Nicolas SIMON

Veillez traiter l'ensemble des sujets. Chaque sujet est à rendre sur des copies séparées.

Sujet 1 (12 points)

Une patiente âgée de 87 ans est hospitalisée dans un service de médecine gériatrique dans l'attente d'un placement en maison de retraite. Elle vivait seule à son domicile depuis le décès de son mari il y a 7 ans. Mère de sept enfants, elle ne les voit que très peu car aucun ne vit dans la région. Elle a été retrouvée allongée à moitié inconsciente dans son salon lors du passage du soir d'une aide à domicile, raison ayant justifié l'hospitalisation. Elle présente les antécédents suivants :

- pose d'une prothèse totale de hanche suite à une fracture de la tête de l'humérus à l'âge de 72 ans,
- hystérectomie à l'âge de 44 ans,
- pose d'un bridge dentaire à l'âge de 53 ans,
- double fracture du péroné à l'âge de 16 ans suite à une chute de cheval,
- insuffisance cardiaque de stade II NYHA depuis l'âge de 66 ans,
- hypercholestérolémie modérée suivie depuis l'âge de 42 ans.

Au bout de 96 heures d'hospitalisation, la patiente a présenté un syndrome infectieux associant toux expectorative, des râles crépitant et une fièvre. Elle présente par ailleurs un muguet buccal. La patiente mesure 167 cm pour 54 kg.

+ 40h + Nosoemil

PNP Noso

patiente denture 3 dents multi
36ent?

L'ordonnance au 9^{ème} jour d'hospitalisation est la suivante :

Voie orale

KARDEGIC (acide acétylsalicylique) 75MG PDR ORALE SACHET
1 sachet le matin

/ **TRANSIPEG (Macrogol) 5,9G (ADULTE) SACHET**
2 sachets le matin

/ **INEXIUM (esomeprazole) 20MG CPR**
1 cpr le soir

RAMIPRIL WTR 5MG CPR
1 cpr le matin

/ **DOLIPRANE (paracétamol) 500MG GELULE**
2 gélules matin midi soir

/ **ACTISKENAN (sulfate de morphine) 5MG GELULE**
1 gélule matin midi soir, si besoin, à partir du mercredi, pendant 5 jours, 5 mg x3/j si besoin
intervalle minimum 4h, 1 systématique avant toilette.

/ **LYRICA (prégabaline) 25MG GELULE**
1 gélule matin soir, à partir du mardi

/ **FUROSEMIDE WTR 40MG CPR**
1 cpr le matin

/ **COLCHIMAX (colchicine - opium - tiémonium) CPR**
1 cpr le matin

/ **TAHOR (atorvastatine) 40MG CPR**
1 cpr le soir



/ **SKENAN (sulfate de morphine) LP 10MG GELULE**
2 gélules matin et soir pendant 5 jours
La gélule peut être ouverte si nécessaire mais ne pas écraser les microgranules (libération prolongée)

Statisé ?
Imexium ?
Colchimax ?

Voies diverses (autres)

- ✓ **FUNGIZONE (amphotéricine B) 10% SUSP BUV 40ML** voie **BUCCALE**
1 cuillère à café matin midi soir
- ✓ **PHYSIODOSE SERUM PHYSIOLOGIQUE *** voie **INHALEE**
1 dose toutes les 8 heures
- ✓ **TERBUTALINE ARW 5MG/2ML SOL INHAL** voie **INHALEE**
1 dose matin midi soir

Injections

- ✓ **CEFEPIME ADULTE INJ** voie **INTRAVEINEUSE**
à 8h, 20h, pendant 30 mn (225.6000 ml/h, 112.8 ml)
CEFEPIME ADULTE INJ 2 g, NAACL 0.9% POCHE INJ VIAFLO 100 ml (→ ANP Noso)
- ✓ **ROVAMYCINE 1,5MUI PDR INJ FL** voie **INTRAVEINEUSE**
à 2h, 10h, 18h, pendant 1h (104 ml/h, 104 ml), à partir du mardi 01/04/2014 à 10h
ROVAMYCINE 1,5MUI PDR INJ FL 1.5000 MUI, GLUCOSE 5% POCHE INJ 100 ml
- ✓ **LOVENOX (enoxaparine) 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S** voie **SOUS-CUTANEE**
à 14h, pendant 1mn (24 ml/h, 0.4 ml), à partir du mardi 01/04/2014 à 14h → relais IV/SC
CMT, Di - VASC
LOVENOX (enoxaparine) 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S 1 serpr
- ✓ **PRIMPERAN (métoclopramide) 10MG/2ML SOL INJ AMP 2ML** voie **INTRAVEINEUSE**
à 8h, 20h, pendant 3 mn (40 ml/h, 2 ml), si nausées ou vomissements, à partir du jeudi 03/04/2014 à 20h → DVS?
panez BNC
fat supsid
PRIMPERAN (métoclopramide) 10MG/2ML SOL INJ AMP 2ML 1 ampoule

Perfusions

PERFUSION DE BASE voie veineuse périphérique
à partir du mardi 01/04/2014 à 14h
G5% poche 1000 mL/24h

Folates sériques (ng/mL)	7,3				> 3,1
Folates érythrocytaires (ng/mL)	274				> 170
Vitamine B12 (ng/mL)	0,3				0,2 – 1
25-HO vitamine D (ng/mL)	32				30 – 60
Bilan urinaire					
Na ⁺ (mmol/L)	75				
K ⁺ (mmol/L)	47,8				
Cl ⁻ (mmol/L)	64				
Na ⁺⁺ (mg/L)	33				
Recherche d'Ag urinaire LP1		Négatif			
Recherche d'Ag urinaire S. pneumoniae		Négatif			
Bactériologie					
Hémoculture aérobie périphérique		Stérile			
Hémoculture anaérobie périphérique		Stérile			
Virologie					
Recherche virus grippe A			Négative		
Recherche virus grippe B			Négative		
Recherche virus H1N1			Négative		
Toxicologie					
Amikacine (mg/L)			80,1		60 – 80
Amikacine (mg/L)			7,0		< 2,5

Question 1. Commentez la prescription au regard des informations médicales en votre possession. Dispensez-vous la prescription ?

Question 2. Quelles sont vos recommandations pour le suivi posologique de cette patiente ?

Question 3. Si la patiente avait présenté une valeur de créatininémie à 18 mg/L, quelle aurait été votre attitude au regard de la prescription ?

18 mg/L → Coli

Question 4. Si la patiente avait présenté une insuffisance hépatique de stade B Child-Pugh, quelle aurait été votre attitude au regard de la prescription ?

Question 5. Lors de l'analyse de la prescription, l'analyse pharmacologique effectuée par votre logiciel de prescription donne les résultats suivants :

COLCHIMAX CPR <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
PRIMPERAN 10MG/2ML SOL INJ AMP 2ML <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
SKENAN LP 10MG GELULE <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
TAHOR 40MG CPR <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
ACTISKENAN 5MG GELULE <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
INEXIUM 20MG CPR <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
LOVENOX 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S <---- CONTRE-INDICATION ---> SUJET AGE
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET <----- INTERACTION (Fiche 1756) ----->
LOVENOX 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S
association deconseillée
addition des effets des termes 1 et 2
action entre les 1er et 2nd termes
<----- INTERACTION (Fiche 1757) ----->
association deconseillée
addition des effets des termes 1 et 2
action entre les 1er et 2nd termes
COLCHIMAX CPR <----- INTERACTION (Fiche 2035) -----> ROVAMYCINE 1,5MUI PDR
INJ FL
contre indication
augmentation de toxicité du 1er terme
action du 2nd terme sur le 1er terme
ACTISKENAN 5MG GELULE <---- REDONDANCE DE PRINCIPE ACTIF ----> SKENAN LP
10MG GELULE
dosage : 5 MG morphine dosage : 10 MG

Quelle est votre démarche après lecture de ces résultats ?

Question 6. Au dernier bilan biologique, la patiente présente une légère hyperuricémie. Le médecin prescrit allopurinol 100 mg/j pendant 28 jours. Qu'en pensez-vous ?

QND

Les bilans biologiques réalisés durant l'hospitalisation sont les suivants :

Paramètres	J1	J2	J3	J4	J9	Valeurs normales
<i>Bilan sanguin</i>						
pH sanguin	7,43					7,37 – 7,43
pCO ₂ (mmHg)	39					32 – 42
pO ₂ (mmHg)	54					90 – 100
SaO ₂ (%)	89					95 – 98
Excès de base (mmol/L)	1,5					-3 – +1
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,4					21 – 25
Glucose (g/L)	1,2					0,65 – 1,00
Urée (g/L)	0,48				0,30	0,15 – 0,50
Créatininémie (mg/L)	6				7	5 – 9
Na ⁺ (mmol/L)	136				138	135 – 145
K ⁺ (mmol/L)	4,8				3,4	3,5 – 5,0
Cl ⁻ (mmol/L)	101				96	95 – 107
Protéïnémie (g/L)	73				62	65 – 85
Albumine (g/L)	33					35 – 52
α-1-globulines (g/L)	5,6					2,1 – 3,5
α-2-globulines (g/L)	9,0					5,1 – 8,5
β-globulines (g/L)	9,1					6,0 – 9,4
γ-globulines (g/L)	10,2					8,0 – 13,5
Préalbumine (g/L)	0,10					0,21 – 0,41
Ca ⁺⁺ (mg/L)	91				86	85 – 105
Phosphore (mg/L)	28				27	25 – 45
CRP (mg/L)	186				57	< 6
Bilirubine totale (mg/L)	5					1 – 12
Cholestérol (g/L)	1,36					1,80 – 2,40
Triglycérides (g/L)	0,78					0,30 – 1,60
TGO (UI/L)	14					5 – 30
TGP (UI/L)	9					5 – 35
PAL (UI/L)	110					35 – 104
GGT (UI/L)	23					5 – 30
CPK (UI/L)	272					20 – 180
Troponine T HS (ng/L)	25				69	< 14 : IDM très peu probable > 50 : nécrose myocardique
Leucocytes (G/L)	14,08				9,09	4 – 10
Erythrocytes (T/L)	3,63				3,32	3,8 – 5,8
Hémoglobine (g/dL)	11,7				10,8	12 – 16
Hématocrite (%)	36				32,6	37 – 47
V.G.M. (fl)	99,2				98,2	82 – 98
T.C.M.H. (pg)	32,2				32,5	27 – 32
C.C.M.H. (g/dL)	32,5				33,1	32 – 36
Plaquettes (G/L)	248				461	150 – 400
TSH-3G (microUI/mL)	0,38					0,4 – 3,6

Sujet 2 (8 points)

Monsieur R arrive aux urgences se plaignant d'une **paralysie faciale** dans la partie inférieure du visage d'apparition brutale. Il bénéficie d'un prélèvement de LCR et d'une **IRM cérébrale** en urgence et est hospitalisé en neurologie pour suspicion d'**AVC**. Il présente les antécédents suivants :

il a la chance !

- **néphropathie** initiale due à une vascularite à **ANCA** (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
- greffe rénale en mars 2007
- hypertension artérielle traitée depuis 2009

Voici son ordonnance à l'arrivée dans le service.

- **CELLCEPT** (mycophénolate mofétil) 500MG CPR
1 cpr matin soir
- **NEORAL** (ciclosporine) 50MG CAPSULE
1 capsule matin soir
- **NEORAL** (ciclosporine) 25MG CAPSULE
1 capsule matin soir
- **APROVEL** (irbésartan) 300MG CPR DU
1 cpr soir
- **ARTEX** (tertatolol) 5MG CPR
1 cpr matin
- **EUPRESSYL** (uradipil) 60MG GELULE
1 gélule matin soir
- **EUPRESSYL** (uradipil) 30MG GELULE
1 gélule matin soir
- **HYPERIUM** (rilmenidine) 1MG CPR
1 cpr matin soir
- **PRAVASTATINE ARG** 20MG CPR
1 cpr matin
- **ZYLORIC** (allopurinol) 300MG CPR
1 cpr matin
- **DEDROGYL** (calcifédiol) 0,15MG/ML SOL BUV FL 10ML
30 gt matin, les mercredi
- **FUROSEMIDE WTR** 40MG CPR
10 mg matin
- **KARDEGIC** (acide acétylsalicylique) 75MG PDR ORALE SACHET
1 sachet midi

surveillance
anticoagulation

*th. greff, plus fi. Ni : Ag, Co
 - peut être suivi : anti greff
 - Cortico. Co ?
 - Prava ?
 - Kardege ?*

CG: 2uo - Age

→ Hypo-uricémie à Zyloric ?

*→ Hypo vit D
 Gr carb. +
 Hypo*

DOLIPRANE (paracétamol) 500MG GELULE

2 gélules matin midi soir, si douleurs

Les bilans biologiques réalisés à l'arrivée du patient sont les suivants :

Bilan LCR

	<u>Bilan sanguin</u>		
Glucose	0.86 g/l		0.65 - 1.00
	4.773 mmol/l		3.6 - 5.6
	<u>Chimie du LCR</u>		
Aspect avant centrifugation :	Eau de roche		
Aspect après centrifugation :	Eau de roche		
Présence d'un culot :	Non		
Glucose	0.70 g/l		0.50 - 0.75
	3.9 mmol/l		2.8 - 4.2
<small>La glycochorie ne peut être interprétée qu'avec une glycémie associée</small>			
Chlore	130 mmol/l		118 - 130
Protéines	0.34 g/l		0.10 - 0.60

φ Rougier

<u>Nature de prélèvement :</u>	L.C.R. (PONCTION LOMBAIRE)
<u>Examen macroscopique</u>	
Aspect :	Liquide clair
<u>Cytologie</u>	
Nombre d'éléments figurés :	0 /mm ³
<u>Examen microscopique</u>	
Bactéries	<u>Non visibles</u>
Hématies	Absence

Bilan sanguin

Vitesse de sédimentation 1ère heure	10	mm		N: 7-10
Nuération globulaire (Automate Sysmex XE1100)				
Leucocytes (léucocytes)	4.28	10 ⁹ /l		N: 4.0-10.0
Leucocytes	4.28	10 ⁹ /l		
Erythrocytes	3.69	10 ¹² /l		N: 4.5-5.5
Hémoglobine	10.1	g/dl		N: 12.0-17.0
Hématocrite	32.9	%		N: 40-52
V.G.M	71.9	fL		N: 80-98
T.C.H.M	29.1	10 ¹⁵ /g		N: 17-32
C.C.H.M	31.9	g/dl		N: 30-36
Plaquettes	178	10 ⁹ /l		N: 150-400
Volume plaquettaire moyen	12.4	10 ⁻¹⁵ l		
Réticulocytes	1.05	%		
soit:	39	10 ⁹ /l		N: 10-120
Formule leucocytaire				
Polynucléaire neutrophiles	67.6	%	soit	3.0 10 ⁹ /l N: 1.5-7.0
Polynucléaire éosinophiles	1.0	%	soit	0.1 10 ⁹ /l N: 0-0.4
Polynucléaire basophiles	0.2	%	soit	0.0 10 ⁹ /l N: 0-0.1
Lymphocytes	20.1	%	soit	0.9 10 ⁹ /l N: 1.5-4.0
Monocytes	9.1	%	soit	0.4 10 ⁹ /l N: 0.2-0.8

<u>Bilan sanguin</u>				
INDICE HEMOLYSE	non			
INDICE ICTERE	non			
INDICE LACTESCENCE	non			
Glucose	H 1.14	g/l		0.65 - 1.00
	H 6.34	mmol/l		3.34 - 5.56
Urée	H 1.32	g/l		0.15 - 0.50
	H 21.91	mmol/l		2.50 - 8.30
Créatinine				
(Méthode Jaffe)	H 24	mg/l		7 - 12
	H 212	µmol/l		61 - 106
Sodium	139	mmol/l		135 - 145
Potassium	5.0	mmol/l		3.5 - 5.0
Chlore	H 110	mmol/l		95 - 107
Protéines plasmatiques	71	g/l		65 - 85
Calcium	94	mg/l		85 - 105
	2.35	mmol/l		2.15 - 2.55
Phosphore	25	mg/l		22 - 40
	1.1	mmol/l		0.7 - 1.2
C Réactive Protéines	<3	mg/l		< 6
(méthode immunoturbidimétrique)				

Bilirubine totale	5	ng/l	1 - 12
	9	µmol/l	1 - 21
Acide urique	59.6	ng/l	33.0 - 70.0
	353	µmol/l	178 - 417

Le cible sous traitement hypo-uricémique est classé < 300 µmol/l soit < 60 ng/l (Recommandation INRA)

Cholestérol	L 1.12	g/l	1.80 - 2.40
	L 2.13	mmol/l	4.64 - 6.19
Triglycérides	1.06	g/l	0.30 - 1.60
	1.13	mmol/l	0.34 - 1.62
LDL	17	UI/l	15 - 40
HDL	12	UI/l	10 - 40
Phosphatases Alcalines	77	UI/l	40 - 129
GGT	17	UI/l	10 - 50
CRP	44	U/l	10 - 195
C Réactive Protéines (méthode immunoturbidimétrique)	< 3		

Immuno Analyse

<u>Troponine T</u>			
<u>Hyper-sensible (TnT_{hs})</u>	19	ng/L	
< 4 ng/L	Indicateur du myocarde sans seuil précoce (15 ^{ème} percentile, CI=101, VPP 99%)		
> 10 ng/L	Nécrose myocardique		
En cas de suspicion de Syndrome Coronarien Aigu, un second dosage est recommandé à 12-18 heures :			
	. Une cinétique évolutive est en faveur d'un Syndrome Coronarien Aigu		
	. Un doublement de taux entre T0 et T0+3 heures permet d'affirmer l'IMC (100%)		

Traitement: Traitement anticoagulant non précisé

Temps de Céphaline + Activat-or		
résultat transmis après 45 (Trinity Statstat)		
Malade	19 secondes	N:<41
Témoïn	32 secondes	
<u>Rapport Malade/Témoïn</u>	0.91	
Temps de Quick		
résultat transmis (Daco-Behring)		
Malade	11.2 secondes	
Témoïn	10.5 secondes	
Taux de Prothrombine	96 %	N:60-120
Fibrinogène (Clauss)	3.2 g/l	N:2-4

Bilan immunologique

Nature du prélèvement Sang/Tube Sec

Dosage de la B2 microglobuline 9.34 ng/L

Reactive distribuée par The Binding Site.

Interprétation des résultats :

Sérum : 0,00-1,34 ng/L

Urine : 0,00-0,100 ng/L (*)

L.C.R. : < 2,50 ng/L

(*) Les résultats du dosage de B2 microglobuline dans les urines ne sont valables que si pH > 5

DOSAGES SPECIFIQUES DES PROTEINES SERIQUES.

Haptoglobine 0.99 g/l 0.34 - 2.00
 Technique: *Séphérorétrie BNII SIEMENS.*

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SÉRIQUES (électrophorèse capillaire DEBIA)

	Proteines Totales	65.9	g/l	60 - 78
Sérumalbumine	61.0	%	soit 40.2	g/l 38 - 47.6
Alpha 1 globulines	4.6	%	soit 3.0	g/l 2.1 - 3.5
Alpha 2 globulines	9.1	%	soit 6.0	g/l 5.1 - 8.5
Bétaglobulines	9.40	%	soit 6.2	g/l 6.0 - 9.4
Gammaglobulines	19.90	%	soit 10.5	g/l 8.0 - 13.5

Commentaire :

Profil électrophorétique normal

EXPLICATION DU COMPLÉMENT

Nature du prélèvement : Sang/EDTA

- Dosages Hémolytiques du Complément

CH50 (U) 60.70 N: (20-40)U/ml

Reactive The Binding Site.

A titre d'indication, le résultat rendu par la méthode hémolytique
 correspond de : 209 % N=100000

- Dosages Protéiques du Complément

C3c 319 mg/L
 C4 236 mg/L

Tests de fixation (The Binding Site).

Valeurs de référence :

C3c : 470 - 1600 mg/L

C4 : 16 - 380 mg/L

C4 Inhibiteur : 1% - 171 mg/L

Les valeurs de référence, établies selon les normes IFU, sont données pour 37°C et le résultat normal.

Interprétation :

Les résultats des dosages immunochimiques et hémolytiques des protéines de la voie classique du Complément sont normaux.

IMMUNOPHÉNOLOGIE Lymphocytaires

Nature du prélèvement : Sang EDTA

Numération lymphocytaire

Résultat	Unité	Normales
2 714	/mm ³	1 600 à 3 600/mm ³

Populations lymphocytaires T

	Résultat	Unité	Normales	coit/mm ³	Normales/mm ³
CD3+	82	%	67 à 78%	555	1 100 à 1 700
CD4+	16.0	%	38 à 46%	257	700 à 1 100
CD3+CD4+	15.9	%		256	
CD8+	44	%	31 à 40%	314	500 à 900
CD3+CD8+	40.5	%		289	
Rapport CD4/CD8	0.6				

inverse rapport CD4/CD8

Populations lymphocytaires B

	Résultat	Unité	Normales	coit/mm ³	Normales/mm ³
CD19+	6.0	%	11 à 16%	42	100 à 400

Populations lymphocytaires NK

	Résultat	Unité	Normales	coit/mm ³	Normales/mm ³
CD56+	12	%	13 à 19%	157	100 à 400
CD3-CD56+	8.1	%		58	

Les analyses des populations lymphocytaires sont réalisées avec une technologie multiparamétrique des Sécheresses Biologie Cellule et Biologie Diagnostic.
 Ils sont analysés sur le cytotoxique en flow de type FACSCanto, commercialisé par la société Becton Dickinson.

Commentaire :

Lymphopénie circulante franche touchant l'ensemble des compartiments cellulaires étudiés, avec notamment une lymphopénie B circulante majeure.

Question 1. Commentez la prescription au regard des informations médicales en votre possession.

Ce patient dont le contrôle tensionnel est difficile était précédemment sous une pentathérapie ARTEX, HYPERIUM, EUPRESSYL, APROVEL, LOXEN. Le LOXEN a été remplacé par du FUROSEMIDE.

Question 2. Expliquez quel suivi posologique impliquait la mise sous LOXEN ?

*à 1-2300
 de 500
 20 mg/j*

Question 3. Quels risques sont à surveiller avec l'introduction du furosémide ?



EXAMEN D.E.S Pharmacie Hospitalière
Session 1 - Juin 2014

- Nature de l'épreuve : UE ADAPTATION THERAPEUTIQUE
- Durée de l'épreuve : 3 Heures
- Date de l'épreuve : JEUDI 26 JUIN 2014 de 09h30 à 12h30

Après Annulation de l'examen
du 15/04/14

Examen de DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

UE Adaptation de posologie – 26 juin 2014 – Première session

Angélique LEROY – Nicolas SIMON

Veillez traiter l'ensemble des sujets.

Les sujets 1 et 2 sont à traiter sur la même copie.

Le sujet 3 est à rendre sur une copie séparée.

Les documents de toute nature ainsi que les calculatrices ne sont pas autorisés.

Sujet 1 (5 points)

Une patiente âgée de 87 ans est hospitalisée dans un service de médecine gériatrique dans l'attente d'un placement en maison de retraite. Elle vivait seule à son domicile depuis le décès de son mari il y a 7 ans. Mère de sept enfants, elle ne les voit que très peu car aucun ne vit dans la région. Elle a été retrouvée allongée à semi-inconsciente dans son salon lors du passage du soir d'une aide à domicile, raison ayant justifié l'hospitalisation. Elle présente les antécédents suivants :

- pose d'une prothèse totale de hanche suite à une fracture de la tête de l'humérus à l'âge de 72 ans,
- hystérectomie à l'âge de 44 ans,
- pose d'un bridge dentaire à l'âge de 53 ans,
- double fracture du péroné à l'âge de 16 ans suite à une chute de cheval,
- insuffisance cardiaque de stade II NYHA depuis l'âge de 66 ans,
- hypercholestérolémie modérée suivie depuis l'âge de 42 ans.

Au bout de 96 heures d'hospitalisation, la patiente a présenté un syndrome infectieux associant toux expectorative, des râles crépitant et une fièvre. Elle présente par ailleurs un muguet buccal. La patiente mesure 167 cm pour 54 kg.

Nosacmille

L'ordonnance au 9^{ème} jour d'hospitalisation est la suivante :

Voie orale

♡ **KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET**
1 sachet le matin

TRANSIPEG 5,9G (ADULTE) SACHET
2 sachets le matin

INEXIUM 20MG CPR ?
1 cpr le soir

♡ **RAMIPRIL WTR 5MG CPR**
1 cpr le matin

lect, cli, Ino

DOLIPRANE 500MG GELULE
2 gélules matin midi soir

ACTISKENAN 5MG GELULE
1 gélule matin midi soir, si besoin, à partir du mercredi, pendant 5 jours, 5 mg x3/j si besoin
intervalle minimum 4h, 1 systématique avant toilette.

LYRICA 25MG GELULE
1 gélule matin soir, à partir du mardi

♡ **FUROSEMIDE WTR 40MG CPR**
1 cpr le matin

COLCHIMAX CPR ?
1 cpr le matin

♡ **TAHOR 40MG CPR**
1 cpr le soir

? *cf Chart inibi ... plus petit Age*

SKENAN LP 10MG GELULE
2 gélules matin et soir pendant 5 jours
La gélule peut être ouverte si nécessaire mais ne pas écraser les microgranules (libération prolongée)

Voies diverses (autres)

FUNGIZONE 10% SUSP BUV 40ML voie BUCCALE
1 cuillère à café matin midi soir

Thuyh hoi

PHYSIODOSE SERUM PHYSIOLOGIQUE * voie INHALEE
1 recund toutes les 8 heures

TERBUTALINE ARW 5MG/2ML SOL INHAL voie INHALEE
1 reccos matin midi soir

Injections

CEFEPIME ADULTE INJ voie INTRAVEINEUSE
à 8h, 20h, pendant 30mn (225.6000 ml/h, 112.8 ml)

CEFEPIME ADULTE INJ 2 g, NAACL 0.9% POCHE INJ VIAFLO 100 ml

ROVAMYCINE 1,5MUI PDR INJ FL voie INTRAVEINEUSE

à 2h, 10h, 18h, pendant 1h (104 ml/h, 104 ml), à partir du mardi 01/04/2014 à 10h

ROVAMYCINE 1,5MUI PDR INJ FL 1.5000 MUI, GLUCOSE 5% POCHE INJ 100 ml

LOVENOX 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S voie SOUS-CUTANEE

à 14h, pendant 1mn (24 ml/h, 0.4 ml), à partir du mardi 01/04/2014 à 14h

LOVENOX 4000UI AXA/0,4ML INJ SER +S 1 serpr

PRIMPERAN 10MG/2ML SOL INJ AMP 2ML voie INTRAVEINEUSE

à 8h, 20h, pendant 3mn (40 ml/h, 2 ml), si nausées ou vomissements, à partir du jeudi 03/04/2014 à 20h

PRIMPERAN 10MG/2ML SOL INJ AMP 2ML 1 ampoule

*Ci 6-7
standard*

cont Pp

*cont
short*

Prentf

** V
C de pui 2
recos 11/04/14*

Perfusions

PERFUSION DE BASE voie veineuse périphérique

à partir du mardi 01/04/2014 à 14h

G5% poche 1000 mL/24h

Fin de l'ordonnance

140-2298 x 3/4

Les bilans biologiques réalisés durant l'hospitalisation sont les suivants :

Paramètres	J1	J2	J3	J4	J9	Valeurs normales
<i>Bilan sanguin</i>						
pH sanguin	7,43					7,37 – 7,43
pCO ₂ (mmHg)	39					32 – 42
pO ₂ (mmHg)	54					90 – 100
SaO ₂ (%)	89					95 – 98
Excès de base (mmol/L)	1,5					-3 – +1
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,4					21 – 25
Glucose (g/L)	1,2					0,65 – 1,00
Urée (g/L)	0,48				0,30	0,15 – 0,50
Créatininémie (mg/L)	6				7	5 – 9
Na ⁺ (mmol/L)	136				138	135 – 145
K ⁺ (mmol/L)	4,8				3,4	3,5 – 5,0
Cl ⁻ (mmol/L)	101				96	95 – 107
Protéïnémie (g/L)	73				62	65 – 85
Albumine (g/L)	33					35 – 52
α-1-globulines (g/L)	5,6					2,1 – 3,5
α-2-globulines (g/L)	9,0					5,1 – 8,5
β-globulines (g/L)	9,1					6,0 – 9,4
γ-globulines (g/L)	10,2					8,0 – 13,5
Préalbumine (g/L)	0,10					0,21 – 0,41
Ca ⁺⁺ (mg/L)	91				86	85 – 105
Phosphore (mg/L)	28				27	25 – 45
CRP (mg/L)	186				57	< 6
Bilirubine totale (mg/L)	5					1 – 12
Cholestérol (g/L)	1,36					1,80 – 2,40
Triglycérides (g/L)	0,78					0,30 – 1,60
TGO (UI/L)	14					5 – 30
TGP (UI/L)	9					5 – 35
PAL (UI/L)	110					35 – 104
GGT (UI/L)	23					5 – 30
CPK (UI/L)	272					20 – 180
Troponine T HS (ng/L)	25				69	< 14 : IDM très peu probable > 50 : nécrose myocardique
Leucocytes (G/L)	14,08				9,09	4 – 10
Erythrocytes (T/L)	3,63				3,32	3,8 – 5,8
Hémoglobine (g/dL)	11,7				10,8	12 – 16
Hématocrite (%)	36				32,6	37 – 47
V.G.M. (fl)	99,2				98,2	82 – 98
T.C.M.H. (pg)	32,2				32,5	27 – 32
C.C.M.H. (g/dL)	32,5				33,1	32 – 36
Plaquettes (G/L)	248				461	150 – 400
TSH-3G (microUI/mL)	0,38					0,4 – 3,6

1.02 2020
O₂

N₂

bas imberit

névrose occupant

lance se

bas à explorer

Folates sériques (ng/mL)	7,3				> 3,1
Folates érythrocytaires (ng/mL)	274				> 170
Vitamine B12 (ng/mL)	0,3				0,2 – 1
25-HO vitamine D (ng/mL)	32				30 – 60
<u>Bilan urinaire</u>					
Na ⁺ (mmol/L)	75				
K ⁺ (mmol/L)	47,8				
Cl ⁻ (mmol/L)	64				
Na ⁺⁺ (mg/L)	33				
Recherche d'Ag urinaire LP1		Négatif			
Recherche d'Ag urinaire S. pneumoniae		Négatif			
<u>Bactériologie</u>					
Hémoculture aérobie périphérique		Stérile			
Hémoculture anaérobie périphérique		Stérile			
<u>Virologie</u>					
Recherche virus grippe A			Négative		
Recherche virus grippe B			Négative		
Recherche virus H1N1			Négative		
<u>Toxicologie</u>					
Amikacine (mg/L)			80,1		60 – 80
Amikacine (mg/L)				7,0	< 2,5

avant de
 médication

Question 1. Quelles sont vos recommandations pour le suivi posologique et la surveillance des interactions chez cette patiente ?

(voir l'apj)

→ déjà en amont les besoins !

Question 2. Si la patiente avait présenté une valeur de créatininémie à 18 mg/L, quelle aurait été votre attitude au regard de la prescription ?

la voie ?
 → Cl_{cr} ?
 Au Cl_{cr}

Question 3. Si la patiente avait présenté une insuffisance hépatique de stade B Child-Pugh, quelle aurait été votre attitude au regard de la prescription ?

l'usage n'est pas
 l'et l'hydro l'hydro

1. A. H. I. Ori + en CRP, PCT pour l'inf
 LBA
 • IEL Cl.
 biochimie

non N₂ ou P₄₀

• l'usage : ~~ANTCA~~ 1 mg 3x/8h LTRK

Sujet 2 (3 points)

Monsieur R âgé de 66 ans arrive aux urgences se plaignant d'une paralysie faciale dans la partie inférieure du visage d'apparition brutale. Il bénéficie d'un prélèvement de LCR et d'une IRM cérébrale en urgence et est hospitalisé en neurologie pour suspicion d'AVC. Il présente les antécédents suivants :

- néphropathie initiale due à une vascularite à ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
- greffe rénale en mars 2007
- hypertension artérielle traitée depuis 2009

ET de ciclo ?

Voici son ordonnance à l'arrivée dans le service.

- CELLCEPT (mycophénolate mofétil) 500MG CPR**
- 1 cpr matin soir
- NEORAL (ciclosporine) 50MG CAPSULE**
- 1 capsule matin soir
- NEORAL (ciclosporine) 25MG CAPSULE**
- 1 capsule matin soir
- APROVEL (irbésartan) 300MG CPR DU**
- 1 cpr soir
- ARTEX (tertatolol) 5MG CPR**
- 1 cpr matin
- EUPRESSYL (uradipil) 60MG GELULE**
- 1 gélule matin soir
- EUPRESSYL (uradipil) 30MG GELULE**
- 1 gélule matin soir
- HYPERIUM (rilmenidine) 1MG CPR**
- 1 cpr matin soir
- PRAVASTATINE ARG 20MG CPR**
- 1 cpr matin
- ZYLORIC (allopurinol) 300MG CPR**
- 1 cpr matin
- DEDROGYL (calcifédiol) 0,15MG/ML SOL BUV FL 10ML**
- 30 gt matin, les mercredi
- FUROSEMIDE WTR 40MG CPR**
- 10 mg matin
- KARDEGIC (acide acétylsalicylique) 75MG PDR ORALE SACHET**
- 1 sachet midi
- DOLIPRANE (paracétamol) 500MG GELULE**
- 2 gélules matin midi soir , si douleurs

1) biHarnyque
pos de Corticoïdes

→ ident ?

Les bilans biologiques réalisés à l'arrivée du patient sont les suivants :

Bilan LCR

<u>Bilan sanguin</u>		
Glucose	0.86 g/l	0.65 - 1.00
	4.773 mmol/l	3.6 - 5.6

<u>Chimie du LCR</u>		
Aspect avant centrifugation :	Eau de roche	
Aspect après centrifugation :	Eau de roche	
Présence d'un culot :	Non	
Glucose	0.70 g/l	0.50 - 0.75
	3.9 mmol/l	2.8 - 4.2
La glycosurie ne peut être interprétée qu'avec une glycémie associée		
Chlore	130 mmol/l	118 - 130
Protéines	0.34 g/l	0.10 - 0.60

Nature de prélèvement : L.C.R. (PONCTION LOMBAIRE)

Examen macroscopique
 Aspect : Liquide clair

Cytologie
 Nombre d'éléments figurés : 0 /mm³
 Examen microscopique
 Bactéries : Non visibles
 Hématies : Absence

Bilan sanguin

Vitesse de sédimentation 1ère heure	12	mm		N:3-10
<u>Numération globulaire</u> (Automate: Sysmex XE2100)				
Leucocytes (+érythroblastes)	4.38	10.9/1		N:4.0-10.0
Leucocytes	4.38	10.9/1		
Erythrocytes	3.69	10.12/1		N:4.5-6.5
Hémoglobine	10.8	g/dl		N:13.0-17.0
Hématocrite	33.9	%		N:40-52
V.G.M	91.9	10 ^{-15l}		N:82-98
I.C.M.H	29.3	10 ^{-12g}		N:27-32
C.C.M.H	31.9	g/dl		N:32-36
Plaquettes	138	10.9/1		N:150-400
Volume plaquettaire moyen	12.4	10 ^{-15l}		
Réticulocytes soit	1.05 39	% 10.9/1		N:20-120
<u>Formule leucocytaire</u>				
Polynucléaires neutrophiles	67.6	%	soit	3.0 10.9/1 N:1.5-7.0
Polynucléaires éosinophiles	3.0	%	soit	0.1 10.9/1 N:0-0.4
Polynucléaires basophiles	0.2	%	soit	0.0 10.9/1 N:0-0.1
Lymphocytes	20.1	%	soit	0.9 10.9/1 N:1.5-4.0
Monocytes	9.1	%	soit	0.4 10.9/1 N:0.2-0.8

<u>Bilan sanguin</u>			
INDICE HEMOLYSE	non		
INDICE ICTERE	non		
INDICE LACTESCENCE	non		
Glucose	H 1.14	g/l	0.65 - 1.00
	H 6.34	mmol/l	3.34 - 5.56
Urée	H 1.32	g/l	0.15 - 0.50
	H 21.91	mmol/l	2.50 - 8.30
Créatinine (Méthode Jaffe)	H 24	mg/l	7 - 12
	H 212	µmol/l	61 - 106
Sodium	139	mmol/l	135 - 145
Potassium	5.0	mmol/l	3.5 - 5.0
Chlore	H 110	mmol/l	95 - 107
Protéines plasmatiques	71	g/l	65 - 85
Calcium	94	mg/l	85 - 105
	2.35	mmol/l	2.15 - 2.55
Phosphore	35	mg/l	22 - 40
	1.1	mmol/l	0.7 - 1.2
C Réactive Protéines (méthode immunoturbidimétrique)	<3	mg/l	< 6
Bilirubine totale	5	mg/l	1 - 12
	9	µmol/l	2 - 31
Acide urique	59.6	mg/l	30.0 - 70.0
	355	µmol/l	178 - 417
Le sable sous traitement hypo-uricémiant est évalué <260 µmol/L soit <60 mg/L (Recommandation EULAR)			
Cholestérol	L 1.22	g/l	1.80 - 2.40
	L 3.15	mmol/l	4.64 - 6.19
Triglycérides	1.08	g/l	0.30 - 1.60
	1.33	mmol/l	0.34 - 1.82
IGO	17	UI/l	15 - 40
IGP	12	UI/l	10 - 40
Phosphatases Alcalines	77	UI/l	40 - 129
GGT	17	U/l	10 - 50
CPK	44	U/l	20 - 195
C Réactive Protéines (méthode immunoturbidimétrique)	< 3		

Immuno Analyse

Troponine T

hyper-sensible (TnT_{hs}) : 19 ng/L

<14 ng/L Infarctus du myocarde très peu probable (99 ème percentile, CV<10%, VPM 35%)

>30 ng/L Necrose myocardique

En cas de suspicion de Syndrome Coronarien Aigu, un second dosage est recommandé à T0+3 heures :

- . Une cinétique évolutive est en faveur d'un Syndrome Coronarien Aigu
- . Un doublement de taux entre T0 et T0+3 heures permet d'affirmer l'IMA (VPM 100%)

Traitement:	Traitement anticoagulant non précisé	
Temps de Céphaline + Activateur		
Réactif: TRINICLOT 4711 XS (Trinity Biotech)		
Malade	29 secondes	N: <41
Témoin	32 secondes	
Rapport Malade/Témoin	0.91	
Temps de Quick		
Réactif: HEMOVYS (Baxter-Behring)		
Malade	11.2 secondes	
Témoin	10.5 secondes	
Taux de Prothrombine	96 %	N: 60-120
Fibrinogène (Clauss)	3.2 g/l	N: 2-4

Bilan immunologique

Nature du prélèvement Sang/Tube Sec

Dosage de la β_2 microglobuline 9.34 mg/L

Réactifs distribués par The Binding Site.

Interprétation des résultats :

Sérum : 0.60-2.34 mg/L

Urine : 0.01-0.202 mg/L (*)

L.C.R. : <2,30mg/L

(*) Les résultats du dosage de β_2 microglobuline dans les urines ne sont valables que si pH >5.5

IMMUNOPHENOTYPAGES LYMPHOCYTAIRES

Nature du prélèvement : Sang/EDTA

Numération lymphocytaire

Résultat	Unité	
L 714	/mm ³	1600 à 2400/mm ³

Populations lymphocytaires T

	Résultat	Unité	Normales	soit/mm ³	Normales/mm ³
CD3+	H 82	%	67 à 76%	583	1100 à 1700
CD4+	L 36.0	%	38 à 46%	257	700 à 1100
CD3+CD4+	35.9	%		256	
CD8+	H 44	%	31 à 40%	314	500 à 900
CD3+CD8+	40.5	%		289	
Rapport CD4/CD8	0.8				

Populations lymphocytaires B

	Résultat	Unité	Normales	soit/mm ³	Normales/mm ³
CD19+	L 6.0	%	11 à 16%	43	200 à 400

Populations lymphocytaires NK

	Résultat	Unité	Normales	soit/mm ³	Normales/mm ³
CD56+	H 22	%	10 à 19%	157	200 à 400
CD3-CD56+	8.1	%		58	

Les analyses immunologiques lymphocytaires ont été réalisées avec des anticorps monoclonaux des Sociétés Beckman Coulter et Beckman Dickinson.
 Ils ont été analysés avec le cytomètre en flux de type FACSCAN, commercialisé par la société Beckman Coulter.

Commentaire :

Lymphopénie circulante franche touchant l'ensemble des compartiments cellulaires étudiés, avec notamment une lymphopénie B circulante majeure.

Question 1. Quelles sont vos recommandations pour le suivi posologique et la surveillance des interactions chez cette patiente ?

→ gaffe 3^e
 STA
 water ?

Ce patient dont le contrôle tensionnel est difficile était précédemment sous une pentathérapie ARTEX, HYPERIUM, EUPRESSYL, APROVEL, LOXEN.

Question 2. Expliquez quel suivi posologique impliquait cette pentathérapie ?

loxi 2x 300 300 no co lily C₂ reglin

1) C₂ C₁

Sujet 3 (12 points)

1. Vous recevez une prescription d'un protocole carboplatine AUC 2 – paclitaxel 75 mg/m² pour une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire. Cette patiente présente une clairance de la créatinine à 47,5 mL/h et une surface corporelle de 1,76 m². Quelles sont les précautions à vérifier avant de dispenser les traitements ? (2 points)
2. Formule de Cockcroft et Gault. Décrivez la formule et les paramètres intervenant. Quels sont les domaines d'application ? (2 points)
3. Quel est l'avantage de l'utilisation du poids idéal dans le calcul des doses chez le patient obèse ? Justifier votre réponse (2 points) 1
4. Quelles sont les modifications pharmacocinétiques majeures observées chez le patient obèse ? (2 points)
5. Quels sont les deux polymorphismes génétiques qui peuvent expliquer les variabilités de réponse à la warfarine ? Expliquer les mécanismes impliqués (2 points) VKORC1
CYP2C19
6. Quelles sont les recommandations pratiques à mettre en œuvre pour évaluer le risque iatrogène chez les patients insuffisants hépatiques ? (2 points)

Qivator

Examen de DES de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

UE Adaptation de posologie – 19 Avril 2016 – Première session

Veillez traiter l'ensemble des sujets.

Chaque sujet est à rendre sur des copies séparées.

Calculatrice nécessaire.

Aucun document n'est autorisé.

Sujet 1 (10 points)

Madame C.M., âgée de 78 ans, 112 kg et mesurant 1,75 m, a été hospitalisée en soins intensifs neurovasculaires pour des troubles de la marche, une perte d'autonomie, une désorientation temporo-spatiale, un syndrome confusionnel et une agitation d'apparition brutale. Le scanner cérébral réalisé aux urgences met en évidence une hyperdensité spontanée corticale pariétale gauche, évoquant une lésion ischémique cérébrale.

Ses antécédents médicaux sont marqués par :

- Une pose de bioprothèse mitrale en 2005 sur délabrement post endocardite,
- Un accès goutteux,
- Une hyperparathyroïdie,
- Et une insuffisance rénale chronique sur sténose bilatérale de l'artère rénale.

Ses facteurs de risque vasculaire sont marqués par une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une surcharge pondérale et un diabète de type 2 non insulino-traité.

Sur le plan biologique, sa créatininémie de base est de 22 mg.L⁻¹.

Au cours de son transfert en soins conventionnels, le traitement de Madame C.M. est le suivant :

Traitement	Posologie
Paraffine liquide (Lansoyl Framboise®)	1-0-0
Insuline asparte (Novorapid®)	Selon protocole du service
Répaglinide (Novonorm®) 0,5 mg	1-1-1
Bisoprolol (Cardensiel®) 5 mg	1-0-0
Amlodipine (Amlor®) 5 mg	1-0-0
Pravastatine (Elisor®) 40 mg	0-0-1
Alfuzosine LP (Xatral LP®) 0,4 mg	1-1-1
Allopurinol (Zyloric®) 300 mg	0-1-0
Paracétamol (Doliprane®) 1 g	Si besoin
Salbutamol	1-1-1
Ipratropium (Atrovent®)	1-1-1
Delical Boisson	1 bouteille à 10h et à 15h
Calciparine 5 000 UI	A adapter au TCA à 4h, 12h et 20h

Question 1. En fonction du degré d'obésité de la patiente, la prise en charge vous paraît-elle correcte ? Justifiez votre réponse.

Question 2. En vous appuyant sur la publication à disposition (Demirovic *et al.*, AJHP, 2009), calculer les clairances de la créatinine obtenues à partir de :

- Cockcroft et Gault selon TBW
- Cockcroft et Gault selon LBW

- Cockcroft et Gault selon $ABW_{0,4}$
- Et Corcoran-Salazar

Quelle formule est usuellement utilisée pour estimer la clairance de la créatinine chez ce type de patients ? Quelle formule privilégiez-vous au regard de la publication ? Justifier.

Question 3. Calculer la valeur de la clairance de la créatinine obtenue avec la formule MDRD. Quel facteur correctif doit-on appliquer ? Dans le cas de Madame C.M., quelle valeur plafond utilise-t-on usuellement ?

Question 4. A quel stade d'insuffisance rénale chronique se situe la patiente ? Justifier votre réponse.

Question 5. Discuter du traitement mis en place dans le service de soins conventionnel. Validez-vous les prescriptions médicales au regard des informations dont vous disposez (analyses de niveau II SFPC) ? Quelles sont vos éventuelles interventions pharmaceutiques ?

Question 6. Au cours de son hospitalisation est découverte une fibrillation auriculaire (FA). Au vu des antécédents physiopathologiques de la patiente, quel traitement doit être instauré et quelle(s) précaution(s) ? Par ailleurs, l'interne du service de cardiologie vous demande l'impact que pourrait avoir l'obésité de la patiente sur la pharmacocinétique de l'amiodarone qu'il envisage de prescrire. Quels seraient les arguments, et éventuellement le(s) paramètre(s) à utiliser pour adapter la posologie ?

Remarque : les paramètres pharmacocinétiques moyens pour ce principe actif sont :

pK_a : 6.6 ; $\text{Log } P > 7$; F : 60% ; T_{max} : 2 – 8h ; V_d : 12 – 70L/kg ; liaison aux protéines plasmatiques : 60% ; Cl : 140 – 450 mL/min ; excrétion urinaire sous forme inchangée : 50%

ANNEXES

Scr = créatininémie (mg/dL)

Cockroft-Gault (mL/min) : $\frac{(140-\text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Scr} \times 72} \times (0,85 \text{ si femme})$

Salazar-Corcoran (mL/min) féminin : $\frac{(146-\text{âge}) \times ([0,287 \times \text{TBW}] + 9,74 \times \text{taille (m)}^2)}{60 \times \text{Scr}}$

LBW féminin = $\frac{9270 \times \text{TBW}}{8780 + 244 \times \text{BMI}}$

$\text{ABW}_{0,4} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{TBW} - \text{IBW})$

$\text{IBW féminin} = 45,5 + 0,89 (\text{taille}_{(\text{cm})} - 152,4)$

Dubois et Dubois : $0,20247 \times \text{taille}_{(\text{m})}^{0,725} \times \text{poids}_{(\text{kg})}^{0,425}$

MDRD (mL/min/1,73m²) : $186 \times \text{Scr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme})$

Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients

JASMINA A. DEMIROVIC, AMY BARTON PAI, AND MANJUNATH P. PAI

Accurate estimation of renal function is particularly problematic in morbidly obese patients. We compared estimates of creatinine clearance (CL_{cr}) that used various body-size descriptors to determine which method most closely approximated the actual measured 24-hour CL_{cr} in morbidly obese patients.

Background

The prevalence of obesity in the United States has reached epidemic proportions. According to the National Health and Nutrition Examination Survey III, approximately half of the U.S. population over age 20 years are overweight or obese.¹ Obese patients are classified into three groups based on a body mass index (BMI) of 30.0–34.9, 35.0–39.9, and ≥ 40.0 kg/m².² This last group is often referred to as morbidly obese and constitutes 5% of the U.S. population.¹ Many studies have demonstrated that obesity predisposes patients to an increased risk for diseases such as hypertension, cardiovascular disease, and type 2 diabetes mellitus.³

Purpose. Estimates of creatinine clearance (CL_{cr}) based on equations and various body-size descriptors were compared with 24-hour measured CL_{cr} values in morbidly obese patients.

Methods. Patients age 18–75 years with a body mass index (BMI) of ≥ 40 kg/m² with stable serum creatinine values were enrolled. Covariates known to contribute to alteration in CL_{cr} were used to exclude patients. Twenty-four-hour urine collection was performed to measure CL_{cr} . Bioelectric impedance analysis was used to estimate fat-free weight (FFW). Glomerular filtration rate was estimated using the four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4) equation. CL_{cr} was estimated using the Cockcroft–Gault and Salazar–Corcoran methods using total body weight (TBW). Body-size descriptors, such as ideal body weight (IBW), adjusted body weight (ABW), and lean body weight (LBW), and FFW were substituted in the Cockcroft–Gault equation to generate additional estimates of CL_{cr} .

Results. Fifty-four patients (mean \pm S.D. age, 48.4 ± 12.9 years; TBW, 142.3 ± 41.7 kg; BMI, 50.5 ± 12.6 kg/m²) completed the study. All three equations were biased in their estimation of CL_{cr} . Use of MDRD4 and IBW in the Cockcroft–Gault equation underestimated CL_{cr} , while the Salazar–Corcoran equation and use of TBW or ABW in the Cockcroft–Gault equation overestimated this value. Substitution of fat-free weight or LBW in the Cockcroft–Gault equation provided unbiased estimates of CL_{cr} .

Conclusion. An LBW estimate, based on TBW and BMI, incorporated into the Cockcroft–Gault equation provided an unbiased, relatively precise, accurate, and clinically practical estimate of 24-hour measured CL_{cr} in morbidly obese patients.

Index terms: Calculations; Creatinine; Methodology; Obesity; Weight

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:642-8

While the guidelines on evaluation and treatment of obesity address the effect of obesity on blood pressure control, glucose regulation, and cardiovascular health, more research

is necessary to better understand its effect on renal function.³ Chagnac and colleagues⁴ found that overweight patients have an increased glomerular filtration rate (GFR) and

JASMINA A. DEMIROVIC, PHARM.D., is Infectious Diseases Pharmacotherapy Resident, College of Pharmacy, University of New Mexico (UNM), Albuquerque. AMY BARTON PAI, PHARM.D., BCPS, FASN, is Associate Professor, Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, NY; at the time of writing she was Associate Professor of Pharmacy and Nephrology, College of Pharmacy, UNM. MANJUNATH P. PAI, PHARM.D., is Scientist, Translational Medicine, Institute for Clinical Pharmacodynamics, Ordway Research Institute, Latham, NY; at the time of writing he was Associate Professor, College of Pharmacy, UNM.

Address correspondence to Dr. Manjunath P. Pai at the Institute for Clinical Pharmacodynamics, Ordway Research Institute,

43 British American Boulevard, Latham, NY 12186 (apai-icpd@ordwayresearch.com).

Jeremy Hall, Pharm.D., and Sephyr Pazand, Pharm.D., are acknowledged for their assistance with patient recruitment.

Supported in part by the National Institutes of Health grant M01-RR00997).

The authors have declared no potential conflicts of interest.

Copyright © 2009, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/09/0401-0642\$06.00.

DOI 10.2146/ajhp080200

increased renal plasma flow. Renal hyperfiltration occurs through renal vasodilation in a compensatory response to overcome the increased tubular reabsorption of sodium. However, vasodilation of afferent arterioles increases the hydrostatic pressure in the glomerulus, which can lead to hypertrophy over time and renal disease, even in patients without diabetes.³ In addition, hyperlipidemia, leptin, and adipocyte-derived hormones contribute to the development of glomerular sclerosis. Thus, the results of these studies indicate that obesity independently affects the filtering capacity of the kidneys over time.³

As a result, a better assessment of renal function and dosage adjustment of drugs eliminated by the kidneys is needed in obese patients. The GFR is considered to be the best indicator of the filtering capacity of the kidneys and overall measure of renal function.⁵ The most commonly used equations to estimate GFR are based on serum creatinine concentration (SCr). These equations provide practical and inexpensive methods for estimating GFR through the surrogate measure of CL_{cr} . However, their accuracy and precision are affected by factors such as age, muscle mass, diet, and proximal tubule secretion of creatinine.⁵ Most of the equations currently published for estimating CL_{cr} have not been validated for use with obese patients. The exception is the Salazar-Corcoran⁶ equation, developed using an obese rat model and then validated using data from obese patients from a study conducted by Dionne and colleagues.⁷ Several studies have evaluated the accuracy and precision of currently published equations that estimate GFR in obese patients.⁸⁻¹⁰ All methods produced CL_{cr} estimates that significantly differed from the measured CL_{cr} . On the other hand, two retrospective studies found the Salazar-Corcoran method to be the only unbiased and

most precise equation for estimating CL_{cr} in obese patients.^{9,10} Aside from the Salazar-Corcoran method, there are no other valid equations for estimating CL_{cr} in obese patients.

Recently, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group developed a four-variable equation (MDRD4) to estimate the GFR using SCr, age, sex, and race.¹¹ The equation was evaluated in 1628 patients with a mean total body weight (TBW) of 79.6 kg. The MDRD4 equation does not include weight as a variable and thus avoids potential weight-related bias when used for obese patients. However, the equation has not been studied extensively with obese patients or patients with normal SCr values. In addition, the estimated GFR is expressed in milliliters per minute per 1.73 m², necessitating the use of body surface area (BSA) equations to obtain GFR estimates in milliliters per minute. Since BSA equations have never been validated in obese patients, their use may contribute to biased results for this population.¹² Currently, the National Kidney Disease Education Program (NKDEP) advocates the use of the MDRD4 equation only for staging chronic kidney disease.⁵ It does not recommend basing adjustments in drug dosing on CL_{cr} estimates using the MDRD4 equation.

One of the most commonly used methods for estimating GFR is through the surrogate CL_{cr} using the Cockcroft-Gault equation.¹³ All Food and Drug Administration (FDA)-approved packages provide dosing adjustments based on CL_{cr} estimated using the Cockcroft-Gault equation.⁵ In addition, most pharmacokinetic studies in patients with chronic kidney disease have relied on the Cockcroft-Gault equation to stratify patients' disease severity. As a result, the Cockcroft-Gault equation has become a gold standard for estimating CL_{cr} to adjust dosing regimens. However, CL_{cr} is known to increase in a linear manner

with lean body weight (LBW), and surrogates of this parameter have evolved to improve estimated CL_{cr} by the Cockcroft-Gault method. Ideal body weight (IBW) as a substitute for LBW underestimates CL_{cr} when using the Cockcroft-Gault equation.¹⁴ This underestimation is expected, as obese patients have a greater total LBW than do normal-weight individuals of equal height, which is not accounted for by IBW equations. Adjusted body weight (ABW), which includes an adjustment factor of 0.3 ($ABW_{0.3}$) or 0.4 ($ABW_{0.4}$) to represent gain in LBW between TBW and IBW, was developed as a possible solution.^{8,15} However, the validity of this approach in morbidly obese individuals has not been evaluated.

Han and colleagues¹⁶ suggested that the use of LBW provides a more accurate estimate of CL_{cr} . They used an LBW equation derived by Janmahasatian and colleagues¹⁷ to reanalyze renal clearance data from another study that included normal-weight and obese patients. The results revealed that drug clearance for patients with different heights and weights is the same after adjusting for body composition. Consequently, the authors proposed that pharmacokinetic studies should use LBW to relate clearance and body composition.¹⁷ They also recommended estimating LBW using derived equations or standard methods such as dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) or bioelectric impedance analysis (BIA).

The Cockcroft-Gault equation is the most widely used clinical method for estimating CL_{cr} to adjust drug dosages. We conducted a prospective study to evaluate whether the use of different body-size descriptors could improve CL_{cr} estimates using the Cockcroft-Gault equation. We hypothesized that use of fat-free weight (FFW) estimated using BIA in the Cockcroft-Gault equation would provide better estimates of CL_{cr} . In addition, we compared the

Cockcroft–Gault using TBW, IBW, FFW, and LBW with the MDRD4 and Salazar–Corcoran equations for estimating CL_{cr} in obese patients. We enrolled only morbidly obese patients (BMI of ≥ 40.0 kg/m²), since this population has been consistently underrepresented in previous trials.

Methods

We conducted a single-center, cross-sectional study at the University of New Mexico Hospital (UNMH). This study was approved by the human research review committee and the scientific review panel of the UNMH's General Clinical Research Center. Written informed consent was obtained from participants before the study began. Morbidly obese patients (BMI of ≥ 40.0 kg/m²) age 18–75 years admitted to UNMH between August 1, 2005, and May 31, 2007, were screened for study inclusion. Patients with any of the following criteria were excluded from the study: $>20\%$ change in SCr (from hospital admission to day of study initiation), admission to an intensive care unit, inability to walk unassisted, diagnosis of congestive heart failure, treatment with any known nephrotoxic agents (e.g., amphotericin B, cyclosporine, tenofovir), or treatment with cimetidine, trimethoprim-sulfamethoxazole, corticosteroids, or probenecid. In addition, pregnant or lactating women and patients with liver disease (Child-Pugh category B or C) were excluded.

Measurement of CL_{cr} . To measure CL_{cr} , we performed a timed 24-hour urine collection. Patients were instructed to void before the urine collection was started. Urine specimens were stored on ice until the analysis was performed. Analysis was performed within 4 hours after the end of collection to avoid additional conversion of creatine to creatinine. SCr values were obtained from the UNMH clinical database or by performing venous blood sampling at some point during the day of the

urine collection if not performed as a routine standard of care. Urinary and serum creatinine concentrations were measured by an automated method using a Vitros 5,1 FS analyzer (Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY) using an enzymatic method (Tricore Reference Laboratories, Albuquerque, NM).¹⁸ The interday and intraday coefficients of variation for this assay were $<2\%$. Measured CL_{cr} was calculated using the standard formula as outlined in the appendix. Adequate 24-hour urine collection was verified by comparing the measured 24-hour urinary creatinine output (urinary creatinine concentration \times urine volume) with the expected urinary creatinine output of approximately 15 mg/kg of IBW per day for women and 20 mg/kg of IBW per day for men. In addition, CL_{cr} was estimated in milliliters per minute for each patient with the Cockcroft–Gault, Salazar–Corcoran, and MDRD4 equations. In addition, we substituted six body-size descriptors (TBW, IBW, ABW_{0.3}, ABW_{0.4}, FFW, and LBW) into the Cockcroft–Gault equation to reflect various clinical approaches.

Determination of FFW using BIA. We determined FFW and total body water using BIA according to the National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement.¹⁹ All patients were required to fast for at least four hours before BIA measurement. A portable impedance Quantum II analyzer (RJL Systems, Detroit, MI) using the standard tetrapolar method was utilized. Briefly, two distal current-introducing electrodes were placed on the dorsal surfaces of the hand and foot. In addition, two voltage-sensing electrodes were applied at the wrist and ankle. Measurements were made with the patients in supine position for at least 15 minutes and application of a 50-kHz alternating current. Patients' arms and legs were abducted at a 30–45° angle from the trunk. The resistance measurements

from the impedance device were used along with height, weight, and age in a regression equation derived by Gray and colleagues²⁰ to calculate FFW.

Statistical analyses. One-way analysis of variance was used to compare measured and calculated CL_{cr} and GFR values; post hoc comparisons were performed with Tukey's test. Ordinary least-squares linear regression was used to compare slopes, intercepts, and correlation coefficients for equation-estimated CL_{cr} or GFR with 24-hour measured CL_{cr} . The influence of leverage points was assessed with natural logarithmic transformation and by Cook's D. Bias was defined as the mean difference between the estimated CL_{cr} for each equation and the measured CL_{cr} , while precision was defined as the root mean-squared error. The 95% confidence intervals were constructed around the slopes, y-intercepts, and bias. Bland–Altman plots were generated to describe bias relative to the mean of the measured and estimated CL_{cr} values. Equation accuracy was defined as the percentage of patients with estimated CL_{cr} values that were $\leq 30\%$ and $\leq 50\%$ of the measured CL_{cr} .²¹ All analyses were performed using STATA IC, version 10 (Stata Corp., College Station, TX).

Results

A total of 58 patients were recruited and completed study procedures; however, the urine samples of 4 patients were lost, who were thus excluded. Table 1 summarizes the demographics of the 54 study patients, the majority of whom were women (63%). The race and ethnicity of the study population were consistent with demographic features of New Mexico. Forty-six patients (85%) had an SCr concentration of ≤ 1.0 mg/dL, and only 2 (4%) had an SCr concentration over 1.4 mg/dL. Seventeen patients (31%) had a BMI of ≥ 50 kg/m². The various body-size descriptors provided weight measures that

were 34.3–57.3% lower than the TBW. The mean \pm S.D. values of these body-size descriptors were as follows: 60.8 \pm 11.2 kg for IBW, 85.3 \pm 17.4 kg for ABW_{0.3}, 93.4 \pm 20.6 kg for ABW_{0.4}, 72.1 \pm 19.6 kg for FFW, and 66.8 \pm 14.8 kg for LBW.

The mean \pm S.D. measured CL_{cr} was 109.5 \pm 44.4 mL/min. The mean,

bias, precision, and accuracy of the various estimation methods are summarized in Table 2. Only the Cockcroft–Gault_{FFW} and Cockcroft–Gault_{LBW} provided estimates of CL_{cr} that were not significantly different ($p > 0.05$) from measured values. In addition, both of these equations provided unbiased esti-

mates of measured CL_{cr} (Figure 1). As expected, use of Cockcroft–Gault_{TBW} grossly overestimated measured CL_{cr}. The Cockcroft–Gault_{ABW0.3}, Cockcroft–Gault_{ABW0.4}, and Salazar–Corcoran equations all overestimated measured CL_{cr} values in the study patients. In contrast, the Cockcroft–Gault_{IBW} and the MDRD4 equations

Table 1.
Patient Characteristics

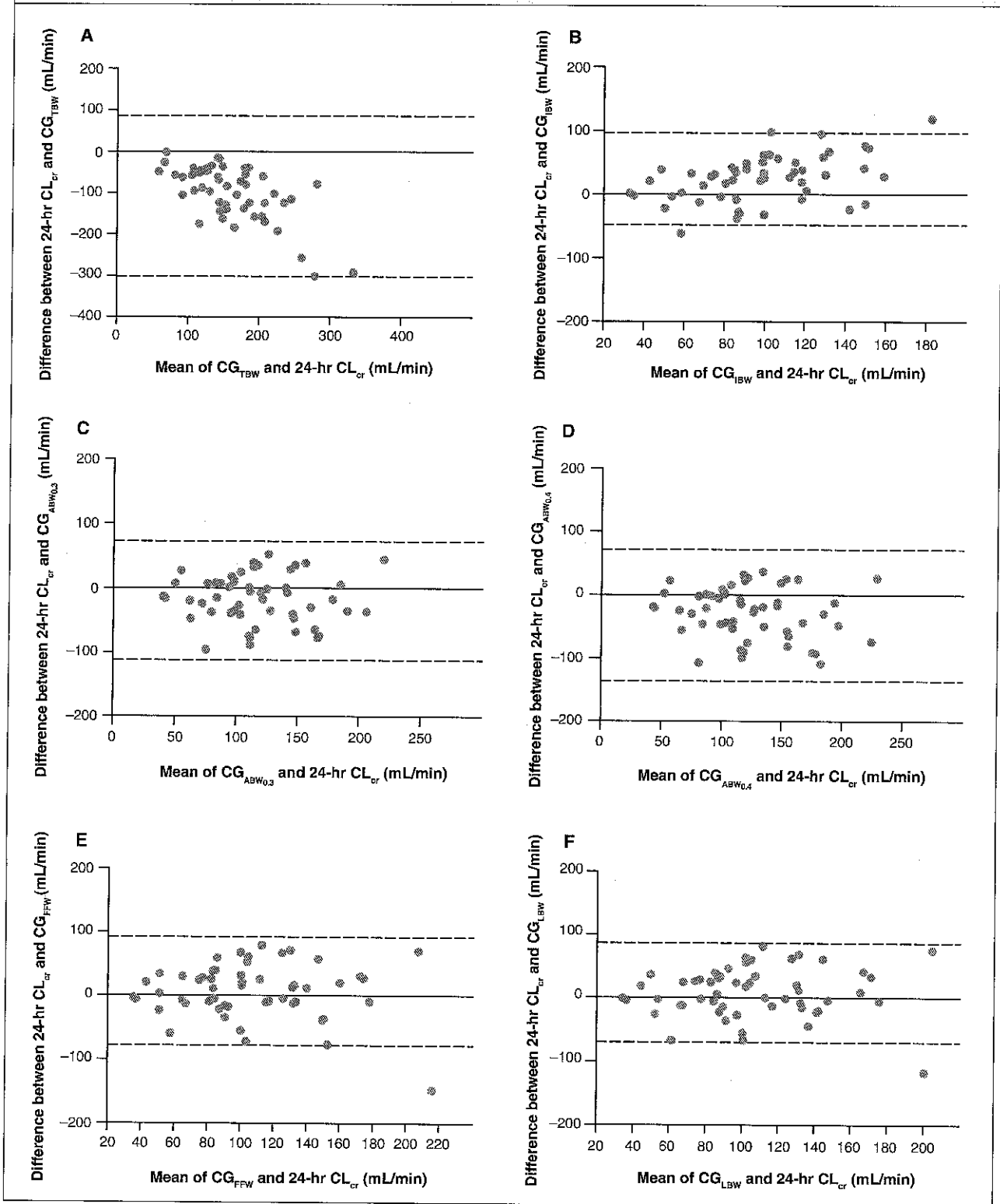
Variable	Women (n = 34)	Men (n = 20)	Total (n = 54)
Age (yr)			
Mean \pm S.D.	51.3 \pm 12.5	43.6 \pm 12.4	48.4 \pm 12.9
Median (range)	52.0 (29.0–74.0)	47.5 (21.0–65.0)	48.5 (21.0–74.0)
Race/ethnicity (no. [%])			
Non-Hispanic white	18 (53)	9 (45)	27 (50)
Hispanic	14 (41)	9 (45)	23 (43)
Native American	1 (3)	2 (10)	3 (6)
Black	1 (3)	0	1 (2)
Serum creatinine concentration (mg/dL)			
Mean \pm S.D.	0.8 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3
Median (range)	0.7 (0.5–1.8)	0.8 (0.6–1.3)	0.8 (0.5–1.8)
Total body weight (kg)			
Mean \pm S.D.	132.7 \pm 35.0	158.7 \pm 47.6	142.3 \pm 41.7
Median (range)	123.8 (99.0–256.0)	147.0 (112.0–320.0)	128.2 (99.0–320.0)
Body mass index (kg/m ²)			
Mean \pm S.D.	50.6 \pm 12.0	50.3 \pm 13.9	50.5 \pm 12.6
Median (range)	45.6 (40.1–88.6)	45.2 (40.2–95.6)	45.6 (40.1–95.6)

Table 2.
Performance of Various Methods of Estimating Creatinine Clearance (CL_{cr}) or Glomerular Filtration Rate (GFR)^a

Method	Mean \pm S.D. CL _{cr} or GFR (mL/min)	Mean Bias (mL/ min) (95% CI)	Precision		Accuracy (% Patients)	
			r ²	RMSE	$\leq 30\%$ of Measured CL _{cr}	$\leq 50\%$ of Measured CL _{cr}
Measured CL _{cr}	109.5 \pm 44.4					
Cockcroft–Gault _{TBW}	216.9 \pm 113.1	-107.4 (-133.2, -81.5)	0.272	37.83	12.9	29.6
Cockcroft–Gault _{IBW}	85.3 \pm 29.4	24.3 (14.6, 33.9)	0.326	36.41	48.1	88.9
Cockcroft–Gault _{ABW0.3}	129.4 \pm 55.3	-19.8 (-32.1, -7.6)	0.339	36.07	53.7	75.9
Cockcroft–Gault _{ABW0.4}	141.9 \pm 63.1	-32.3 (-46.2, -18.5)	0.326	36.40	51.8	66.7
Cockcroft–Gault _{FFW}	102.7 \pm 48.1	6.8 (-4.5, 18.2)	0.324	36.46	61.1	83.3
Cockcroft–Gault _{LBW}	101.5 \pm 43.3	8.1 (-2.6, 18.7)	0.352	35.68	55.6	87.0
Salazar–Corcoran	155.2 \pm 65.1	-45.7 (-59.9, -31.5)	0.326	36.40	46.2	55.6
MDRD4	96.3 \pm 29.4	13.3 (2.3, 24.3)	0.172	40.36	51.9	87.0

^aCI = confidence interval, RMSE = root mean-squared error, TBW = total body weight, IBW = ideal body weight, ABW_{0.3} = adjusted body weight (ABW) using 0.3 to represent gain in lean body weight (LBW) between TBW and IBW, ABW_{0.4} = ABW using 0.4 to represent gain in LBW between TBW and IBW, FFW = fat-free weight, MDRD4 = four-variable Modification of Diet in Renal Disease equation.

Figure 1. Bland–Altman plots of measured 24-hour creatinine clearance (CL_{cr}) versus CL_{cr} estimated by the Cockcroft–Gault (CG) method using total body weight (TBW) (A), ideal body weight (IBW) (B), adjusted body weight with constant 0.3 ($ABW_{0.3}$) (C), ABW with constant 0.4 ($ABW_{0.4}$) (D), fat-free weight (FFW) (E), and lean body weight (LBW) (F). The dashed line represents the interval mean of 1.96 S.D. to -1.96 S.D.



underestimated measured CL_{cr} values. The Cockcroft–Gault_{LBW} equation was the most precise, and the MDRD4 equation was the least. The Cockcroft–Gault_{FFW} and Cockcroft–Gault_{LBW} equations yielded the highest accuracy (55–61%), in yielding values that were within 30% of the measured CL_{cr} .

Discussion

The common use of the Cockcroft–Gault equation suggests that it will remain the method of choice for drug dosing in patients with renal impairment. In contrast, the MDRD4 equation is likely to remain a clinical tool for staging chronic kidney disease. The reliance of the Cockcroft–Gault equation on weight as a key variable has reduced its accuracy in patients with obesity. Improved approaches to body-size description using LBW provide an opportunity to improve this equation.¹²

However, measuring actual LBW is not simple. In contrast, the IBW equations, which serve as a surrogate of LBW, are simple to use but were not derived by rigorous scientific means.¹⁴ As a result, IBW equations have been consistently documented to underestimate CL_{cr} in obese patients.⁷ Correction of this IBW bias has been attempted through the use of ABW for specific drugs and has improved estimates of CL_{cr} .⁸ However, the generalizability of this approach is unknown, and the most appropriate correction factor for estimation of ABW arouses further debate. Given these constraints, improved estimates of LBW remain the most meaningful method of generating a universal body-size descriptor to aid in drug dosing. Most importantly, development of a simple method of estimating LBW increases its chances of clinical applicability.

According to Green and Duffull,¹² LBW appears to be the most useful approach to estimate clearance and volume of distribution for most drugs. Duffull and colleagues²² de-

veloped a patient normalized weight (PNWT) equation for patients with a BMI of >30 kg/m². This equation provided better predictions of gentamicin clearance than the use of TBW—a most relevant finding, given that gentamicin clearance approximates GFR. Unfortunately, the equations for PNWT are not suitable for patients with a BMI of >52 kg/m². In the current study, PNWT was not used because that BMI applied to 16 (30%) of our patients. Recognizing this limitation, Janmahasatian et al.¹⁷ used a two-stage semimechanistic model to derive a LBW function based on height, TBW, and sex. The model used a rigorous scientific approach to estimate LBW using DXA and BIA methods in two separate populations. The resultant LBW estimate was used in the current study.

We demonstrated that the MDRD4 and Salazar–Corcoran equations provided biased estimates of CL_{cr} without improvement of precision or accuracy of estimates relative to measured values. Similarly, body-size descriptors such as TBW, IBW, and ABW were biased and inaccurate when applied in the Cockcroft–Gault equation. In contrast, FFW estimates using BIA and LBW estimates using the outlined approach were unbiased. These body-size descriptors also resulted in more precise and accurate estimates of CL_{cr} . The current study validates the findings of Janmahasatian and colleagues,²³ which indicated that LBW is the body-size descriptor that best predicts GFR measured by inulin clearance.

The growing obesity epidemic presents continued challenges for pharmacists who are faced with drug dosing considerations. An estimated 1 in 20 Americans is morbidly obese, and this number is expected to more than double by 2015.²⁴ The potential adverse events that can result from underdosing or overdosing patients with obesity have not been well characterized. However, emerging data suggest that worse pharmaco-

logic outcomes occur among obese patients relative to normal weight patients. Standardization of body-size description is a critical point that must be addressed in future pharmacokinetic studies in order to improve dosing recommendations in this population.¹² Surrogates of LBW have predated the Cockcroft–Gault equation, and most of these values used in pharmacy practice (e.g., IBW, ABW) are likely applied without a scientific basis. The results of the current study validate the concept that LBW estimation through FFW using BIA provides improved estimates of CL_{cr} in obesity. However, the availability and feasibility of BIA as a routine clinical tool remain unlikely. Consequently, estimation of LBW through improved equations such as those proposed by Janmahasatian and colleagues¹⁷ seems the most viable approach.

The current study is limited in that alternative estimation methods of CL_{cr} were not studied. An additional 10 equations could have been pursued as viable options. In addition, the current data set could have been used to derive a new equation to estimate CL_{cr} in this extremely morbidly obese population (31% of patients with a BMI of >50 kg/m²). Both options were considered but dismissed as futile approaches to changing pharmacy practice, given engrained curricula, FDA guidelines, and NKDEP recommendations.⁵ The current study also included a limited sample of patients with chronic kidney disease and did not include a healthy outpatient population. We utilized stringent criteria to eliminate variables known to influence CL_{cr} . However, potential unmeasured confounding variables associated with hospitalized patients may have inadvertently affected our results. Finally, GFR was represented by 24-hour measured CL_{cr} instead of more accurate measures (e.g., inulin or ¹²⁵I-sodium iothalamate clearance). Despite these limitations, the current

study included a population that has not been evaluated systematically using CL_{cr} and GFR equations.

Conclusion

An LBW estimate, based on TBW and BMI, incorporated into the Cockcroft–Gault equation provided an unbiased, relatively precise, accurate, and clinically practical estimate of 24-hour measured CL_{cr} in morbidly obese patients.

References

1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006; 295:1549–55.
2. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series no. 854. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf (accessed 2008 Dec 22).
3. Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2007; 7:449–53.
4. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 278:F817–22.
5. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH 3rd. Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:652–60.
6. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med*. 1988; 84:1053–60.
7. Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA et al. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Hosp Pharm*. 1981; 38:841–4.
8. Leader WG, Tsubaki Y, Chandler MH. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51:2125–30.
9. Snider DR, Kruse JA, Bander JJ et al. Accuracy of estimated creatinine clearance in obese patients with stable renal function in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 1995; 15:747–53.
10. Spinler SA, Nawarskas JJ, Boyce EG et al. Predictive performance of ten equations for estimating creatinine clearance in cardiac patients. *Ann Pharmacother*. 1998; 32:1275–83.
11. Levey AS, Greene T, Kusek JW et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:A0828. Abstract.
12. Green B, Duffull SB. What is the best size

descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58:119–33.

13. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31–41.
14. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000; 34:1066–9.
15. Sawyer WT, Canaday BR, Poe TE et al. Variables affecting creatinine clearance prediction. *Am J Hosp Pharm*. 1983; 40:2175–80.
16. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM et al. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82:505–8.
17. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44:1051–65.
18. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D et al. Enzymic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. *Clin Chem*. 1982; 28:1461–4.
19. American Society for Clinical Nutrition. Bioelectric impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment

Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(suppl):524S–532S.

20. Gray DS, Bray GA, Gemayel N et al. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50:255–60.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Appendix 3: methodological aspects of evaluating equations to predict GFR and calculations using 24-hour urine samples. www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p10_appendix3.htm (accessed 2008 Jul 2).
22. Duffull SB, Dooley MJ, Green B et al. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43:1167–78.
23. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A et al. Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65:964–5.
24. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States—gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007; 29:6–28.

Appendix—Equations and body weights used in study

Measured 24-hour CL_{cr} (mL/min): $\frac{U_{cr} V_u}{SCr (1440 \text{ min})}$, where U_{cr} = urine creatinine (in milligrams per deciliter), V_u = urine volume (in milliliters), and SCr = serum creatinine (in milligrams per deciliter)

Cockcroft–Gault (mL/min)¹³: $\frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{SCr \times 72} \times (0.85 \text{ if female})$

Salazar–Corcoran (mL/min)⁶: Male: $\frac{(137 - \text{age}) \times ([0.285 \times \text{TBW}] + [12.1 \times \text{height in meters}]^2)}{51 \times SCr}$, where TBW = total body weight

Female: $\frac{(146 - \text{age}) \times ([0.287 \times \text{TBW}] + [9.74 \times \text{height in meters}]^2)}{60 \times SCr}$

MDRD4 (mL/min/1.73 m²)¹¹: $186 \times SCr^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$

Total body weight: Measured body weight

Fat-free weight_{male}: $0.00139 \times (\text{height in centimeters})^2 - 0.0801 \times R + 0.187 \times \text{TBW} + 39.83$, where R = resistance

Fat-free weight_{female}: $0.00151 \times (\text{height in centimeters})^2 - 0.0344 \times R + 0.140 \times \text{TBW} - (0.158 \times \text{age}) + 20.387$

Ideal body weight_{male}: $50.0 + 2.3 \times (\text{number of inches over 5 ft})$

Ideal body weight_{female}: $45.5 + 2.3 \times (\text{number of inches over 5 ft})$

Adjusted body weight: $\text{IBW} + C \times (\text{TBW} - \text{IBW})$, where IBW = ideal body weight, C = either 0.3 or 0.4 ($ABW_{0.3}$ or $ABW_{0.4}$), and ABW = adjusted body weight

LBW_{male} : $\frac{9270 \times \text{TBW}}{6680 + 216 \times \text{BMI}}$, where BMI = body mass index (in kilograms per meters squared)

LBW_{female} : $\frac{9270 \times \text{TBW}}{8780 + 244 \times \text{BMI}}$

Sujet 2 (6 points)

Une patiente (175 cm, 64 kg), greffée hépatique est hospitalisée dans le service des maladies infectieuses de l'établissement pour instauration d'un traitement prophylactique de récurrence infectieuse compte tenu de ses antécédents. En effet, cette femme de 57 ans a des antécédents de tuberculose pulmonaire et d'aspergillose ayant conduit à une double segmentectomie. Les antécédents de la patiente sont : hypothyroïdie, cirrhose virale C (suite à une infection par transfusion) et ACFA. La prescription au moment où vous l'analysez est la suivante :

Médicaments	Posologie
Temesta 1 mg	0,5 cp matin et midi – 1,5 cp le soir
Modigraf 0,2 mg granulés	4 sachets matin et soir
Cellcept 500 mg	750 mg matin et soir
Rimifon 150 mg	300 mg le matin
Vfend 50 mg	360 mg matin et soir
Piperacilline/Tazobactam 4g	Perf. sur 30 min à 6h, 14h, 22h
Lévothyrox 25 µg	1 cp le matin
Solupred cpr	15 mg
Bisoprolol 2,5 mg	1 cp le matin
Furosémide 40 mg	1 cp le matin
Cholurso 250 mg	1 cp matin – midi et soir
Inexium 20 mg	1 cp le soir

Question 1. Combien d'interactions pharmacocinétiques pouvez-vous recenser à la vue de cette prescription ? Justifier votre réponse.

Question 2. Quelles mesures de précaution pouvez-vous préconiser pour la surveillance du traitement ?

Question 3. Le voriconazole est prescrit à titre prophylactique pour atteindre une concentration plasmatique de 1 à 1,5 mg/L (pour une zone thérapeutique admise de 1 à 5 mg/L. Justifiez ce choix.

Question 4. Quelles sont les recommandations de traitement de la tuberculose latente ? Expliquez le choix du prescripteur.

Sujet 3 (4 points)

Entourez les réponses exactes. Placez le QCM dans la copie du sujet 2.

Q1. Quelle méthode peut-être utilisée pour adapter la dose de carboplatine ?

- a. une méthode *a priori* utilisant la clairance du carboplatine et une ASC cible
- b. une méthode *a priori* utilisant la concentration en cystatine C
- c. une méthode *a posteriori* utilisant la concentration à l'équilibre de carboplatine
- d. une méthode *a posteriori* utilisant la concentration au pic de carboplatine
- e. une méthode *a priori* selon la méthode de Calvert ou de Chatelut

Q2. Quelle méthode peut-être utilisée pour adapter la dose d'aminosides chez les patients obèses ?

- a. Le calcul de la dose ajustée au poids idéal
- b. Le calcul de la dose ajustée au corporel total moins la masse maigre
- c. Le calcul de la dose ajustée par rapport au poids ajusté avec un facteur correctif de 0,7
- d. Le calcul de la dose ajustée par rapport au poids ajusté avec un facteur correctif de 0,4
- e. Aucune méthode n'est préconisée pour ce cas

Q3. Quelle méthode peut-être utilisée pour adapter la dose de 5-fluorouracile chez des patients recevant un protocole Folfox ?

- a. Une méthode de la dose test à 10% de la dose protocolaire
- b. Une méthode *a posteriori* par mesure de la C_{ss} au milieu de la perfusion du bolus de 5-FU
- c. Une méthode *a priori* par détermination du statut phénotypique de la TPMT
- d. Une méthode *a priori* par détermination du statut génotypique de la DPD
- e. Aucune méthode n'est préconisée pour ce cas

Q4. Quelle méthode d'adaptation de dose peut-on proposer chez un patient insuffisant rénal chronique ?

- a. Augmentation de l'intervalle entre 2 prises à la même dose plutôt pour les médicaments à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination longue
- b. Diminution de la dose entre 2 prises en gardant le même intervalle entre 2 prises plutôt pour les médicaments à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte
- c. Utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour évaluer le DFG quel que soit l'âge et la corpulence du patient
- d. Utilisation de la formule MDRD désindexée de la surface corporelle
- e. Utilisation de la valeur de la créatinémie rapportée au poids corporel

Q5. Quelle méthode d'adaptation de dose peut-on proposer chez un patient cirrhotique ?

- a. Il n'y a pas de règle générale pour l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique
- b. La classification de Child-Pugh reste le meilleur guide actuel de l'attitude thérapeutique
- c. Le test de métabolisation de la dexaméthasone est un bon marqueur de l'activité enzymatique de biotransformation du foie malade
- d. Une réduction de la dose doit être parfois envisagée dès le stade A de Child-Pugh
- e. La prescription chez le patient cirrhotique Child-Pugh au stade B doit rester raisonnable et dépendre de la balance bénéfice/risque considérée chez le patient

Q6. Un antifongique azolé (voriconazole) est prescrit à titre prophylactique en même temps que des médicaments immunosuppresseurs. Quelle démarche pourriez-vous recommander ?

- a. Doser la concentration plasmatique de tacrolimus uniquement
- b. Doser uniquement la concentration plasmatique en mycophénolate mofétil
- c. Doser la concentration plasmatique en voriconazole
- d. Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le voriconazole et le tacrolimus
- e. Aucun dosage n'est à réaliser

Q7. Quelles sont les enzymes pouvant faire l'objet d'une recherche de mutation génétique et pour quelle situation ?

- a. La recherche d'une mutation de la TPMT pour la prévention de la toxicité par les médicaments thiopuriniques
- b. La recherche d'une mutation de la glycoprotéine P pour la prévention de la toxicité par 5-nitro-imidazole
- c. La recherche d'une mutation de la DPD pour optimiser l'efficacité de la gemcitabine
- d. La recherche d'une mutation de la DPD pour prévenir la toxicité du 5-fluorouracile
- e. La recherche d'une mutation du CYP 2D6 pour prévenir la toxicité de l'irinotécan

Q8. Quels sont les intérêts cliniques du suivi thérapeutique pharmacologique ?

- a. Vérifier l'ajustement de la dose par rapport aux seuils connus de zone thérapeutique
- b. Diagnostiquer une mauvaise observance des traitements
- c. Contrôler l'absence d'interaction pharmacocinétique majeure entre deux médicaments
- d. Maîtriser la concentration d'un médicament pour une indication en prophylaxie ou en curatif