

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ET PATIENTS ÂGES

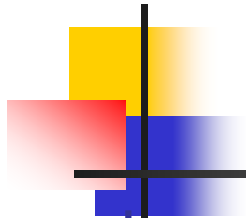
M. ANDREJAK 18/02/09



Comment définir les patients âgés ?

- > 75 ans
- > 65 ans et poly pathologique

Données épidémiologiques



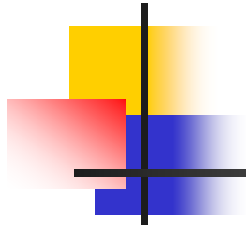
- La consommation pharmaceutique en nombre de conditionnements a progressé de façon très importante pour les personnes âgées : elle a même triplé pour les sujets âgés de 80 à 89 ans au cours des 20 dernières années.
- En 1992, la consommation des personnes de plus de 60 ans (18 % de la population française) représentait déjà 49 % de la dépense pharmaceutique totale.
- A tout âge, les femmes consomment plus de médicaments que les hommes.

Données épidémiologiques



- EIM = 2 – 4% des hospitalisations en général
- Plus de 20% des hospitalisations pour EIM = les plus de 80 ans
- Correspond à la 5ième cause de mortalité (JAMA 1998; 279: 1200-5)

Pourquoi les personnes âgées sont-elles plus concernées par les Effets indésirables des médicaments ?



1/ Modifications physiologiques liées à l'âge et conséquences pharmacocinétiques/pharmacodynamiques :

Réduction de la masse maigre (sarcopénie, baisse de l'eau totale et plasmatique)

Augmentation de la masse grasse

diminution des protéines circulantes

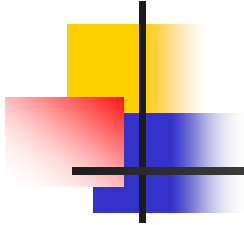
Fonction rénale (formule de Cockcroft)

Fonction hépatique

Modification de l'absorption

Modification de la sensation de soif: majore le risque de déshydratation (diurétique)

2/ Les pathologies fréquentes à prendre en compte:



Insuffisance rénale: adaptation posologique, contre-indications éventuelles

Dénutrition: hypoprotidémie, troubles de l'absorption digestive

Troubles neuro-sensoriels (inadaptation de certaines galéniques)

Troubles cognitifs : observance, compréhension du traitement

Modifications pharmacocinétiques

I- L 'absorption



- ralentissement de la vidange gastrique
- augmentation du pH de l 'estomac
- diminution de la vitesse de transit intestinal
- diminution du flux sanguin splandinique
- diminution de l 'efficacité des systèmes de transport

→ peu de conséquence pratique sauf pour l 'absorption du calcium

Modifications pharmacocinétiques

II- Distribution

- 🕒 diminution de l'eau totale
 - augmentation de la concentration des médicaments hydrosolubles ex : digoxine
- 🕒 augmentation du rapport masse grasse/masse maigre
 - accumulation des psychotropes
- 🕒 baisse (significative ?) de l'albuminémie
 - attention aux AVK et aux sulfamides hypoglycémiantes

Modifications pharmacocinétiques

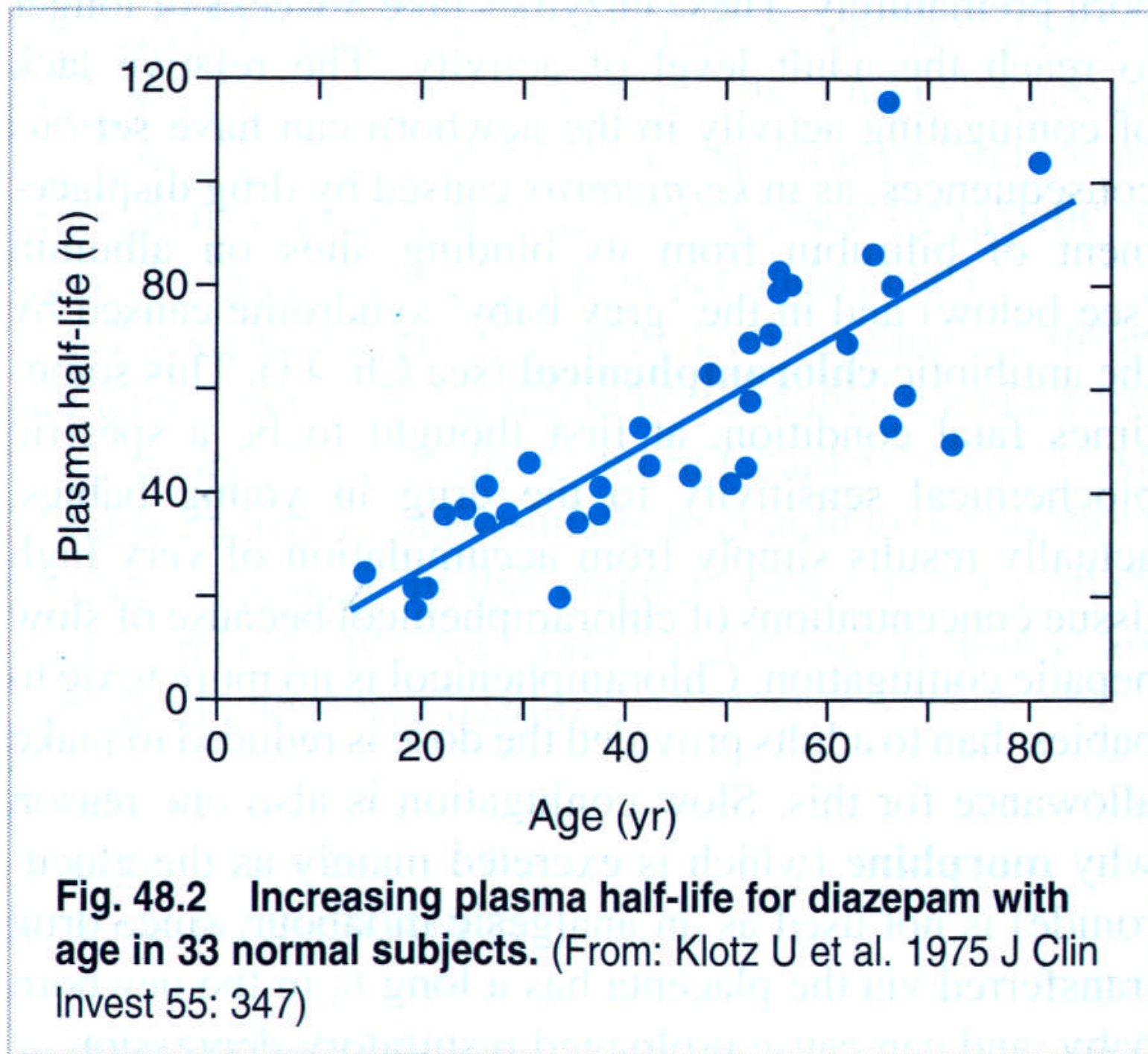
III- Métabolisme (1)

- 2 facteurs :
 - flux sanguin hépatique/premier passage hépatique (-40 % à 65ans versus 25 ans)
 - diminution de l'activité enzymatique (métabolisme oxydatif = CYP 450) mais pas de modification des phénomènes de conjugaison

Modifications pharmacocinétiques

III- Métabolisme (2)

- Clairance hépatique (Cl_h)
 - $Cl_h = Q_h \times E$
- E = coefficient d 'extraction hépatique
- faible $< 0,3$
 - phénobarbital, théophylline, warfarine
- élevé $> 0,7$
 - béta-bloquants liposolubles, morphine



Modifications pharmacocinétiques

IV- Excrétion rénale (1)

- Diminution du flux sanguin rénale
- Diminution de la filtration glomérulaire +++ = réduction néphronique
- Diminution de la sécrétion tubulaire
- Diminution de la réabsorption tubulaire

Estimation de la fonction rénale

- CHEZ LA PA UTILISER LA CLAIRANCE DE LA CREATININE
- FORMULE DE COCKCROFT (mL /mn):

$$\text{CHEZ LA FEMME} \quad \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (Kg)} \times 1,04}{\text{Créatinémie (micromol/l)}}$$

$$\text{CHEZ L'HOMME} \quad \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (Kg)} \times 1.23}{\text{Créatinémie (micromol/l)}}$$

- OU FORMULE dite MDRD
(*Modification of the Diet in Renal Disease* = ml/mn/m2)

$$\text{DFG} = (186.3 \times \text{Créatinémie})^{-1.154} \times \text{age}^{0,203} \times (0.742 \text{ si femme}) \times (x1.212 \text{ si sujet noire}) \quad \text{calcul automatique sur google MDRD}$$

- LIMITES DE CES DEUX FORMULES (patients très dénutris , atteints de maladies musculaires, paraplégiques,tétraplégiques, amputés)

Modifications pharmacocinétiques

IV- Excrétion rénale (2)

- Estimation de la clairance de la créatinine (Cl).
Formule simplifiée de Cockcroft et Gault.
- Exemple :
 - femme de 80 ans ; créatininémie : $80 \mu\text{mol/l}$; poids : 45 kg
 - clairance de la créatinine = 33 ml/min

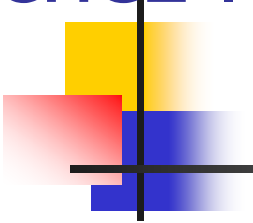
Modifications pharmacocinétiques

IV- Excrétion rénale (3)

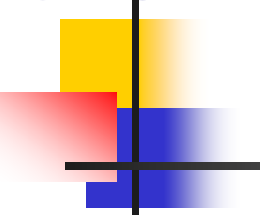
■ Principales classes médicamenteuses concernées par la réduction de l'excrétion rénale

- sulfamides hypoglycémiants
- digoxine
- IEC
- aminosides
- β -bloquants hydrosolubles
- certains fluoroquinolones
- certains β -lactamines

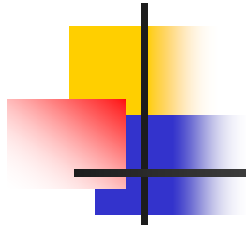
B. Principales interactions médicamenteuses chez le sujet âgé

- 
- L'association de plusieurs médicaments anti-hypertenseurs
 - L'association d'AINS et d'IEC et de diurétiques.
 - l'association de diurétiques ou d'anti-arythmiques avec des laxatifs
 - l'association de plusieurs psychotropes ou de psychotropes et d'anti-hypertenseurs (risque de chute).
 - l'associations d'anti-vitamines K et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens .

B.Principales interactions médicamenteuses chez le sujet âgé.

- 
- L'association de plusieurs médicaments anti-hypertenseurs
 - L'association d'AINS et d'IEC et de diurétiques.
 - l'association de diurétiques ou d'anti-arythmiques avec des laxatifs
 - l'association de plusieurs psychotropes ou de psychotropes et d'anti-hypertenseurs (risque de chute).
 - l'associations d'anti-vitamines K et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens .

Facteurs de risque liés à la relation patient-médicament-médecin (à l'origine d'effets évitables):



Patients: mauvaise observance

auto-médication non avouée au médecin

troubles neuro-sensoriels (inadaptation de certaines galéniques)

mauvaise compréhension

attachement à un traitement ancien

changement de médecin

problèmes d'observance thérapeutique

Médicaments: voir chapitre sur les médicaments dont il faut se méfier en gériatrie (qu'il faut éviter contre-indiquer...)



Médecins: manque de temps

répond à une demande de prescription

mal informé par les laboratoires

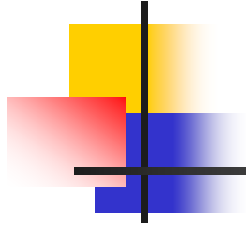
méconnaissance des effets indésirables des médicaments et des interactions potentielles

obligation légale de déclaration des EIM graves ou nouveaux

Remarque: en cas d'accident et de procédure, c'est le RCP (Vidal) qui est la référence (respect des indications, des contre-indications, posologies, durée de traitement)

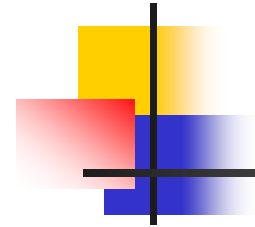
CCL: lire les RCP, prescrire les médicaments que l'on connaît, attention aux nouveaux médicaments en gériatrie

III Présentation des grands symptômes devant faire évoquer une origine iatrogène, illustration par des cas cliniques



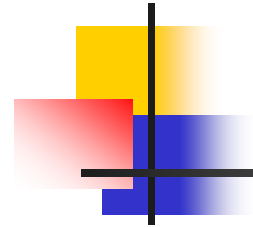
1. Confusion mentale
2. Malaise et chute
3. Troubles digestifs
4. Hémorragies digestives
5. Anomalies biologiques

ASPECTS GENERAUX DES RISQUES CV DES MEDICAMENTS (I)



- Certains médicaments peuvent révéler la fragilité du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire des personnes âgées et déclencher un trouble de conduction, en particulier :
 - la digoxine,
 - les β -bloquants,
 - le vérapamil,
 - le diltiazem,
 - le bépridil,
 - l'amiodarone,
 - la plupart des anti-arythmiques,
 - les antihypertenseurs centraux notamment la clonidine
- doivent être utilisés avec prudence en surveillant, tout particulièrement au début du traitement, la fréquence cardiaque et si besoin ECG
- Leur association doit être évitée.

ASPECTS GENERAUX DES RISQUES CV DES MEDICAMENTS (II)



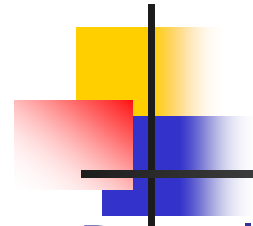
- Les posologies des médicaments antihypertenseurs doivent être adaptées aux objectifs tensionnels souhaités en tenant compte de la tolérance, en particulier du risque important d'hypotension orthostatique.
- Ce risque peut être augmenté en cas d'association des antihypertenseurs avec les dérivés nitrés et les alpha-bloquants notamment ceux à visée urinaire (prostate)

AGE ET DIURETIQUES (I)



- Tous les diurétiques peuvent majorer une insuffisance rénale ou induire une insuffisance rénale fonctionnelle.
- Chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 60 ml/min, il est préférable de privilégier une association de diurétiques afin d'éviter le risque d'hypokaliémie, responsable d'asthénie et favorisant les troubles du rythme.

AGE ET DIURETIQUES (II)



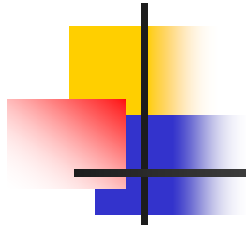
- Dans le traitement de l'hypertension artérielle :
 - en règle générale, chez les patients ayant une clairance de la créatinine $>$ ou égale à 30 ml/min : les diurétiques thiazidiques et apparentés à faible dose ($<$ ou égale à 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) doivent être préférentiellement utilisés.
 - en cas de clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min : le furosémide doit être privilégié en tenant compte toutefois de ses inconvénients (hypotension, hyponatrémie, aggravation de troubles urinaires). Les diurétiques épargneurs de potassium du fait du risque d'hyperkaliémie, ainsi que les diurétiques thiazidiques du fait de leur perte d'efficacité, sont déconseillés.

AGE ET DIURETIQUES (III)



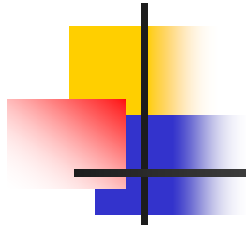
- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec rétention hydrosodée, le furosémide est le diurétique de choix.
- Le contrôle régulier de l'état d'hydratation du patient, de la natrémie, de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire pour prévenir les troubles hydroélectrolytiques et le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle.

AGE ET DIURETIQUES (IV)



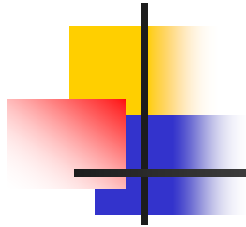
- Surveiller tout particulièrement :
 - le risque d'hypokaliémie en cas d'association avec des laxatifs ou des corticoïdes ;
 - le risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémiants, en particulier les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC et les ARA II. Ces associations sont déconseillées sauf si de faibles doses sont utilisées pour traiter une insuffisance cardiaque ;
 - le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas d'association avec les AINS, les IEC ou les ARA II ;
 - les médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (sulfamides antibactériens, aminosides)
- Lors d'épisodes de fièvre ou de troubles digestifs (vomissements, diarrhée), le rapport bénéfice-risque doit être réévalué d'autant plus que ces désordres sont sévères ou persistent.

AGE ET IEC/SARTANS/ANTI-ALDO



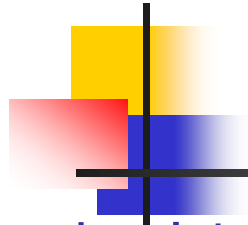
- Il est nécessaire avant le début du traitement d'apprécier la kaliémie et la fonction rénale pour adapter la dose initiale, en raison du risque d'insuffisance rénale et de dyskaliémie.
- En cours de traitement, surveiller l'état d'hydratation du patient, la kaliémie, la fonction rénale et ajuster la dose en fonction de la réponse tensionnelle.
- Surveiller tout particulièrement :
 - le risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec les diurétiques épargneurs de potassium. Ces associations sont déconseillées, sauf si de faibles doses sont utilisées pour traiter une insuffisance cardiaque.
 - le risque d'insuffisance rénale en cas d'association avec un diurétique hypokaliémiant ou un AINS (y compris les coxibs). Ces associations nécessitent des précautions d'emploi avec notamment le maintien d'une bonne hydratation avec surveillance de la fonction rénale.

AGE ET β -BLOQUANTS (I)



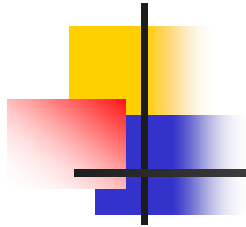
- Les β -bloquants exposent au risque de bradycardie, de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, de décompensation d'une insuffisance cardiaque, d'aggravation d'artérite ou de broncho-pneumopathie obstructive. Ces risques s'accroissent avec l'âge.
- Il est nécessaire de commencer le traitement par une posologie faible et d'assurer une surveillance clinique, de la tension artérielle et ECG étroite.
- Les collyres β -bloquants peuvent aussi donner lieu à des effets indésirables en raison d'un passage systémique.

AGE ET β -BLOQUANTS (II)



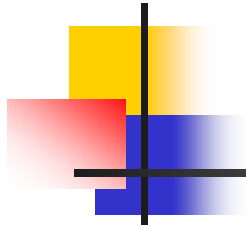
- Les interactions médicamenteuses avec les digitaliques, les anti-arythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (vérapamil, diltiazem) sont responsables de troubles de la conduction cardiaque. L'association de β -bloquants avec l'amiodarone ou les anticholinestérasiques expose à une majoration de la bradycardie.
- L'association à des médicaments hypoglycémiants peut masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie).
- Le rapport bénéfice-risque de la prescription d'un β -bloquant au cours de l'insuffisance cardiaque doit être évaluée par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des insuffisances cardiaques comme le recommande l'AMM.
- L'arrêt du traitement doit être progressif.

AGE ET ANTAGONISTES CALCIQUES



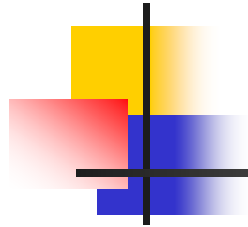
- Les antagonistes calciques n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines (vérapamil, diltiazem) sont fortement bradycardisants, d'autant plus lors de leur association à d'autres médicaments bradycardisants (par exemple l'amiodarone).
- L'association du vérapamil et du diltiazem avec certaines substances nécessite une surveillance clinique et ECG étroite du fait du risque d'effets indésirables cardiaques. Il s'agit de l'association avec :
 - les anti-arythmiques (vérapamil : précaution d'emploi ; diltiazem : association déconseillée) ;
 - les β -bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (association déconseillée) ; dans les autres cas, il s'agit d'une précaution d'emploi ;
 - les digitaliques (vérapamil : précaution d'emploi) ;
 - les médicaments anti-Alzheimer.

AGE ET DERIVES NITRES



- Leur effet hypotenseur est majoré par l'association à des médicaments vasodilatateurs, à des diurétiques ou à d'autres antihypertenseurs. Pour cette raison, l'association aux inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil, vardénafil, tadalafil) est contre-indiquée +++.
- La prescription des dérivés nitrés au long cours doit être reconsidérée lorsque les crises angineuses disparaissent ou se raréfient avec la réduction d'activité, en raison d'une absence d'effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

AGE ET ANTI-ARYTHMIQUES



- Lors de la prescription d'un anti-arythmique (excepté l'amiodarone) chez un patient ayant une clairance de la créatinine $<$ ou égale à 30 ml/min, la posologie initiale doit être réduite au moins de moitié.
- Cas de l'amiodarone :
 - elle expose à un risque de bradycardie dose-dépendant. Le risque de bradycardie est majoré en cas d'association aux β -bloquants,
 - elle expose également à un risque de dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie) dont les signes sont souvent frustes. Une surveillance de la TSH plasmatique sera donc réalisée avant le début du traitement puis deux fois par an et au moindre signe d'appel,
 - l'interaction entre amiodarone et AVK nécessite une surveillance initiale plus fréquente de l'INR en raison de l'augmentation du risque hémorragique.
 - Les effets extracardiaques peuvent avoir des aspects trompeurs→



VIEILLISSEMENT SUR LE SYSTEME NERVEUX

- **AUGMENTATION DE LA PERMEABILITE DE LA BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE**
 - MAJORATION DE L'EFFET SEDATIF DES MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (psychotropes)
- **DIMINUTION DE CERTAINS NEUROTRANSMETTEURS**
 - ACETYL CHOLINE
 - DOPAMINE

VIEILLISSEMENT DE LA FONCTION CARDIO RESPIRATOIRE



- **PERTE OU ALTERATION DU CONTINGENT DE CELLULES NODALES**
 - *SENSIBILITE ACCRUE A CERTAINS MEDICAMENTS AVEC AUGMENTATION DES TROUBLES DU RYTHME (blocs conductifs)*
- DEBIT CARDIAQUE STABLE AU REPOS EST UN PEU DIMINUE A L'EFFORT
- DIMINUTION DE LA COMPLIANCE PULMONAIRE/ DIMINUTION DU VEMS
 - DIMINUTION DE LA VO2-MAX
(1% /an après 50 ans = désadaptation à l'effort)



VIEILLISSEMENT ET FRAGILITE OSSEUSE

- **BAISSE DU CAPITAL OSSEUX = OSTEOPENIE**
- **APRES-MENOPAUSE ET OSTEOPOROSE**
- **MAJORATION DU RISQUE FRACTURAIRE**

- **Aujourd'hui on estime qu'une femme sur trois après 50 ans fera une fracture ostéoporotique**

- Soit 15% des femmes âgées de 50 a 59 ans et jusqu'à 70% des femmes âgées de plus de 80 ans
- Coût économique et humain considérable
- Nécessité d'une prévention +++



VIEILLISSEMENT ET CHUTES

- **ALTERATION DU SYTEME NERVEUX AUTONOME**

- BAISSSE DE LA PA EN POSITION DEBOUT AVEC ACCELERATION MOINDRE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

- **MAJORATION DU PHENOMENE**

- ANTIARYTHMIQUES
- ANTI HYPERTENSEURS
- DIGITALIQUES
- PSYCHOTROPES

1. Confusion mentale:



Cas clinique n°1: Patient de 76 ans, maladie à corps de Léwy de forme « quiescente ».

traitement par Skénan* (60 mg/jour) pour des sciatalgies

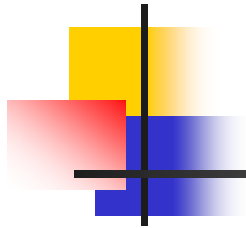
état confusionnel avec hallucinations visuelles essentiellement nocturnes et délire après deux jours de ttt

hospitalisation : syndrome extra-pyramidal, une fluctuation de l'état cognitif et du comportement avec un syndrome frontal dyséxécutif

Malgré l'arrêt du Skénan*, état confusionnel > 4 semaines

Conséquences : attention aux morphiniques, autres antalgiques centraux et neuroleptiques

Mécanismes physiopathologiques:



Augmentation de la sensibilité aux morphiniques (modifications des récepteurs avec l'âge)

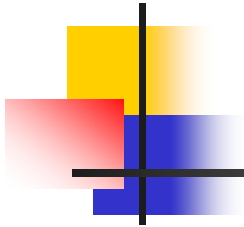
Augmentation de la perméabilité de la BHE

Pathologie sous-jacente révélée par le médicament

Régression très lente à l'arrêt mais facteurs ajoutés: hospitalisation, autres traitements psychotropes (méprobamate)

Nécessité de faire une adaptation très progressive des doses de morphine chez les personnes âgées

Cas clinique n°2: patiente de 80 ans



Atcd: diabète, HTA, FA, AVC

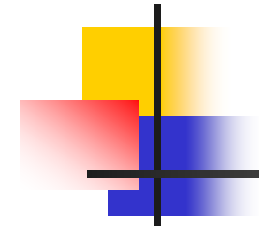
Mise en route d'un traitement par donépézil (Aricept®) pour troubles cognitifs évoquant une maladie d'Alzheimer

confusion avec agitation et hallucination en tout début de traitement (3 heures après la première prise)

disparition des symptômes au bout de trois jours après arrêt

réintroduction du donépézil 4 jours plus tard → mêmes signes, d'où un arrêt définitif de ce traitement

Effets indésirables communs des IAChE (effet de classe):



Nausées, vomissements, diarrhée, perte de poids(1 à 10%)

Anorexie, asthénie (1 à 10%)

Crampes musculaires (1 à 10%), ↑ CK (1% à 1/1000)

Vertiges, Chute, syncope (1 à 10%)

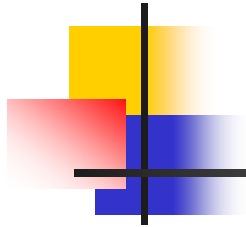
Insomnie (1 à 10%), convulsions généralisées (1% à 1/1000)

Confusion mentale (hallucinations, agitation, agressivité)

Bradycardie (entre 1% et 1/1000), et risque de troubles de conduction (effet vagotonique) 1/1000 à 1/10000: à éviter si BAV ou trouble sino-auriculaire

Effets broncho-pulmonaires (à éviter dans asthme ou BPCO)

Les causes de syndrome confusionnel en gériatrie (1):



Infections (urinaire, pneumopathie, septicémie...)

Cardiopathies (IC décompensée, IDM, TDR, EP,...)

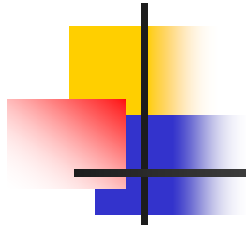
Atteintes du SNC (AVC, hématome sous-dural, tumeur cérébrale, épilepsie post-critique, ...)

Troubles métaboliques (hypoxie, hyper ou hypoglycémies, hyponatrémies, anomalies de la calcémie, hyper ou hypothyroïdies, déshydratation...)

Traumatismes (fracture du col)

Post-chirurgie (anesthésie, choc opératoire, immobilisation et douleur)

Les causes de syndrome confusionnel en gériatrie (2):



Affections somatiques diverses (fécalome, rétention urinaire, ischémie, douleur)

Contexte psycho-social (déménagement, hospitalisation, agression, deuil...)

Médicaments:

Psychotropes (++) BZD)

Anticholinergiques (ADT, NRL, scopolamine...)

AINS, corticostéroïdes

Morphiniques

2. Malaise et chute



Cas clinique n°3:

Patiente de 83 ans

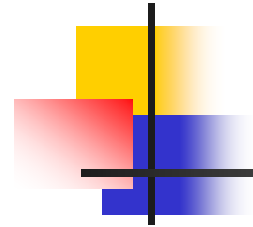
Atcd: HTA ancienne

PPR

Ttt: CoAprovel®, Cortancyl®, Temesta®, Dafalgan®.

Syndrome dépressif traité par Anafranil® (clomipramine) 10 mg par jour.

Sensation d'étourdissement dès la première prise



Quelle est la CAT ?

Le ttt est poursuivi jusqu'au 11/03/2003 : H pour chute avec fracture du poignet droit

Hypotension orthostatique (TAS = 6 cm Hg)

Disparition des malaises à l'arrêt du ttt anti-dépresseur

Quelles autres mesures paraissent nécessaires?

- réévaluation du ttt anti-HTA (fonction rénale, posologie, retentissement CV)

- évaluation neuro-psychiatrique (un suivi est-il nécessaire ± ttt)

Les anti-dépresseurs imipraminiques en gériatrie:



À éviter en raison de l'effet central hypotenseur (effet α -bloquant), et surtout effets anti-cholinergiques (sécheresse buccale, constipation, tachycardie, rétention urinaire)

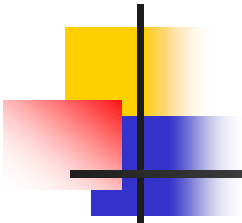
Indication particulière: douleur neuropathique

Surveillance +++

Remplacés par les IRSS (paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram, escitalopram)

Autres EI des IRSS non négligeables et à connaître: risque hémorragique (digestif), hyponatrémie, risque en cas d'arrêt brutal (tr du sommeil, tr sensoriels, agitation et anxiété, asthénie, hypersudation)

Autres causes de malaise et chute:



Attention aux traitements antidiabétiques oraux et insuline:
risque de malaises hypoglycémiques, clinique parfois atypique
(malaise aspécifique)

Conséquences graves

Tenir compte de ce risque dans le traitement du diabète du
patient âgé

⇒ Glycémie à doser devant tout trouble de conscience
ou malaise

3. Troubles digestifs



Cas clinique n°4:

Patient de 90 ans hospitalisé pour vomissements et troubles de conscience

Traitement en cours: Digoxine® 0,25 mg 1 cpm/J, Hyperium ® 1 mg 1cpm/jour, Triatec ® 1,25 mg 1 cpm/jour, Eurélix ® 6mg LP 1 cpm/jour, Ikorel ® 10 mg 1 cpm/jour

Examen clinique: bradycardie à 45/min, pli cutané

Température à 38°

Quelle est votre première hypothèse diagnostique ?

Analyse de l'ordonnance:



Digoxine® 0,25 mg 1 cpm/J

Hyperium ® 1 mg 1cpm/jour: rilmenidine = anti-hypertenseur central et périphérique

Triatec ® 1,25 mg 1 cpm/jour: ramipril = IEC

Eurélix ® 6mg LP 1 cpm/jour : pirétanide, diurétique de l'anse

Ikorel ® 10 mg 1 cpm/jour: nicorandil = agent vasodilatateur à visée anti-angineuse

DONC 3 antihypertenseurs dont 2 diurétiques

Association diurétique/digoxine

Quels examens complémentaires demander en urgence?



Digoxinémie = 4,84 mg/l

Insuffisance rénale fonctionnelle, ECG (recherche de TDR nécessitant un traitement spécifique)

CAT ?

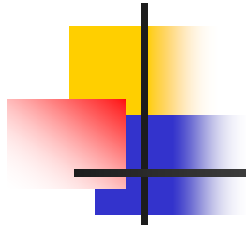
Réhydratation, arrêt de digoxine

Réévaluation du traitement antihypertenseur

Réévaluation de l'indication des digitaliques, et réduction posologique

Surveillance iono/créat si diurétiques poursuivis

IV Les médicaments dont il faut se méfier en gériatrie



- digitaliques:

ttt de l'IC: Digoxine n'est plus recommandée car ne ↓ les DC et difficile à manier

Anciens ttt à poursuivre (dépendance de la fct cardiaque)

ttt de FA: oui, mais plutôt β bloquants

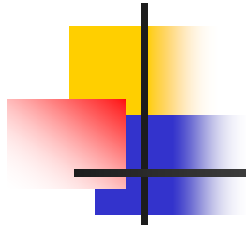
Normes spécifiques (0,5 à 0,8 mg/l): si inefficace, autre ttt

Anorexie et nausée: **PENSER à un SURDOSAGE**

Surveillance de la kaliémie

Δ Interactions (macrolides) et médicaments hypokaliémifiants

- anticoagulants:



Majoration du risque hémorragique

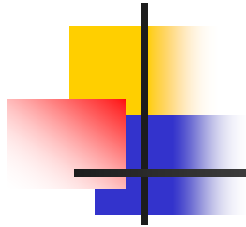
Fonction cognitives, contexte psychologique et social, possibilités de surveillance, risque de chute... doivent entrer en compte dans le rapport bénéfice/risque

- héparines:

Estimer la fonction rénale

Surveillance biologique (anti-Xa) pour HBPM

Anticoagulants (suite):



- AVK:

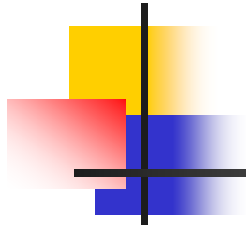
Baisse de poso initiale de moitié chez les patients âgés

Réajuster l'INR en cas de pathologie aiguë intercurrente ou de changement de traitement associé (ATB)

Carnet d'information et de suivi

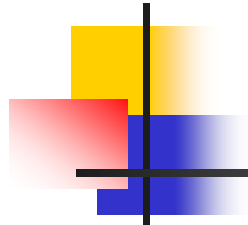
INR le plus bas possible (autour de 2)

AGE ET ANTITHROMBOTIQUES



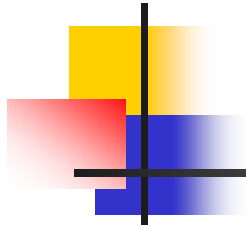
- Chez les sujets âgés, le rapport bénéfice-risque doit être apprécié de façon différente de l'adulte jeune compte tenu de la majoration à la fois des risques hémorragiques et thrombotiques : plusieurs enquêtes de pharmacovigilance ont confirmé un risque augmenté d'accidents hémorragiques chez le sujet âgé.
- Lors de l'évaluation de l'indication et de la durée du traitement, il faut tenir compte des fonctions cognitives du patient, du contexte psychologique et social, du mode de vie (isolement) et des possibilités de surveillance du patient.

AGE ET HEPARINES



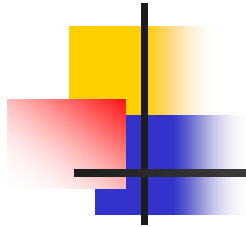
- A l'instauration du traitement, la fonction rénale doit être évaluée, afin d'éviter tout surdosage en cas d'insuffisance rénale et de choisir l'héparine indiquée.
- En cas d'insuffisance rénale, les héparines non fractionnées (HNF) avec contrôle du TCA sont à préférer aux HBPM.
- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :
 - à dose curative, sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et sont déconseillées en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min) ;
 - à dose préventive, elles sont déconseillées en cas d'insuffisance rénale sévère.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE : DES HEPARINES CHEZ LE PATIENTS AGE



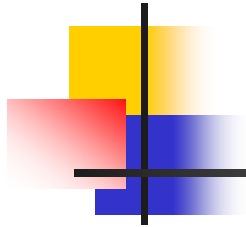
- Numération plaquettaire deux fois par semaine pendant 1 mois puis à fréquence hebdomadaire pour dépister une thrombopénie induite par l'héparine ;
- en cas de traitement curatif uniquement et pour éviter une complication hémorragique liée à un surdosage : taux de céphaline activée (TCA) quotidien pour les HNF ; facteur anti-Xa pour les HBPM dans certaines situations cliniques à risque (insuffisance rénale, poids extrême ou hémorragie inexpliquée) afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations.

AGE ET ANTIVITAMINES K (I)



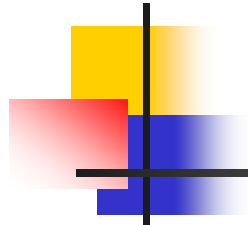
- Malgré leur efficacité démontrée, la gravité et la fréquence accrue des accidents chez le sujet âgé impliquent :
 - une diminution de la posologie initiale de moitié en raison du risque de surdosage ;
 - une adaptation de la dose s 'effectuant en contrôlant l 'INR tous les 2 à 4 jours jusqu 'à stabilisation sur 2 contrôles successifs ;
 - une surveillance de routine de l 'INR et un ajustement posologique si nécessaire au moins une fois par mois ;
 - un ré-ajustement de la dose si nécessaire en cas de maladie intercurrente (épisode infectieux aigu), d 'instauration/retrait d 'un médicament ayant une action sur l 'hémostase, ou de modification de l 'apport alimentaire.

AGE ET ANTIVITAMINES K (II)



- Pour aider à la prise en charge du traitement, chaque patient doit disposer d'un carnet d'information et de suivi.
- L'objectif est en général un INR cible compris entre 2-3 sauf exception.
- Si les AVK sont contre-indiqués ou refusés par le patient, l'aspirine peut être recommandée chez les patients de plus de 75 ans dans la prévention des complications thrombo-emboliques de la fibrillation auriculaire.
- Le risque de surdosage devra être surveillé en cas d'hypoprotidémie (augmentation de la fraction libre du médicament).
- Attention aux élévations de l'INR lors d'une décompensation cardiaque globale.

AGE ET ANTIVITAMINES K (III)



- Le traitement par AVK est déconseillé en cas d'insuffisance rénale chronique sévère. Cependant, s'il est utilisé, la posologie initiale devra être encore plus faible et la surveillance de l'INR plus rapprochée.
- Certaines associations nécessitent un renforcement de la surveillance de l'INR :
 - l'association est contre-indiquée avec les AINS pyrazolés et l'aspirine à forte dose. Elle est déconseillée avec les autres AINS par voie générale (y compris les coxibs) et l'aspirine à faible dose. Les patients doivent donc être mis en garde contre le risque d'une auto-médication par AINS ;
 - l'association est à prendre en compte avec les antiagrégants plaquettaires ;
 - l'association nécessite des précautions d'emploi avec les antibiotiques (principalement les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines).

• anxiolytiques et hypnotiques:

Théoriquement déconseillés au long cours

Baisse des posologies initiales de moitié

Choix des molécules à $\frac{1}{2}$ vie les plus courtes

Bien peser les indications (rapport bénéfice/risque...??)

Glass et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risk and benefits. Nov 2005

(en ligne sur bmj.com) *chez patients > 60 ans*

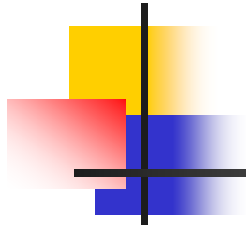
Bénéfice < risque si troubles cognitifs ou psychomoteurs



Neuroleptiques chez les patients âgés déments

- Alertes sur différentes classes de neuroleptiques
 - Risperidone, neuroleptiques conventionnels
.....tous les neuroleptiques
 - Surmortalité
 - Risque majoré d'AVC
 - Risque majoré de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire fatale

- AINS:



Problème de tolérance digestive (Δ association aux anti-coagulants ou inh^{eurs} de l'agrégation plaquettaire)

Insuffisance rénale (++) si association aux IEC, ARAII ou diurétiques)

Coxibs: complications CV (AVC en particulier)

DONC: bien peser les indications (et CI si IC!!)

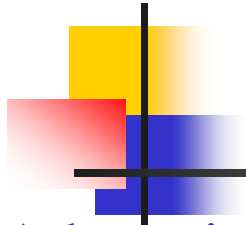
CI des coxibs si atcd CV et déconseillé si FDR

jamais au long cours

attention à l'auto-médication

surveillance rénale

• anti-diabétiques:

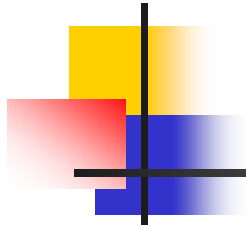


Adaptation à l'objectif thérapeutique

Risques: hypoglycémie et décompensation sévère du diabète (hyperosmolarité)

- Insuline: attention fonction rénale (réduction des doses)
- CI des biguanides
- sulfamides: faible demi-vie, CI si $Cl_{\text{créat}} < 30$ ml/min
- glitazones: CI si IC (rétention hydrique dose-dépendante) ou si anomalie hépatique (risque d'aggravation)

• Inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase:



Effets indésirables fréquents et attendus (CV, pulmonaire, digestif, confusion)

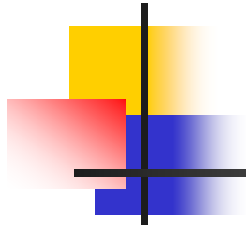
Bénéfice modeste mais pas d'alternative

Être vigilant en début de traitement

Adaptation posologique si insuffisance rénale pour la rivastigmine

CI de galantamine si insuffisance rénale sévère

Attention à l'association avec bêta-bloquants (risque de bradycardie)



**Les sujets âgés inclus dans les
EC sont-ils représentatifs des
patients suivis en médecine de
terrain?**



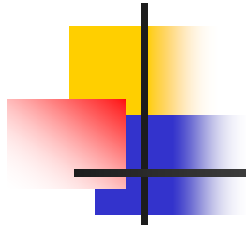
A partir de 3 études

1. *Effet de la spironolactone sur la morbidité et la mortalité chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère* ☰ **RALES 1999**
2. *Niveau des hyperkaliémies suite à la publication de l'étude RALES* ☰ **Juurlink 2004**
3. *Complications de l'usage inapproprié de la spironolactone: quand une ancienne molécule est utilisée au delà des nouvelles recos* ☰ **Bozkurt 2003**



■ **RALES:**

- **diurétique de l'anse + IEC + spironolactone dans IC stade III et IV de la NYHA.**
- **Association TTT à risque d'hyperkaliémie**
- **Pourtant peu d'hyperkaliémies sévères dans les EI de l'étude**

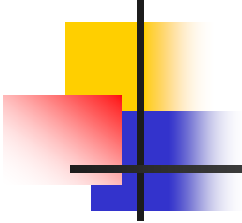


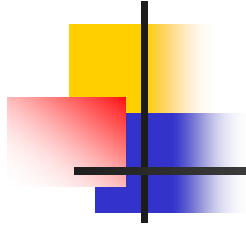
■ **Juurlink:**

Analyse sur une population à un temps donné, du taux de prescription de la spironolactone et le taux des hospitalisations pour hyperkaliémies chez des patients ambulatoires, avant et après la publication RALES.

■ **Bozkurt**

Analyse de l'utilisation de la spironolactone dans l'IC en pratique de terrain, et modalités d'application du protocole de l'étude RALES, chez 104 patients: conséquences?

- 
-
- Analyse de 83 essais thérapeutiques sur les AINS, 9600 malades
 - seulement 2,3% de patients de plus de 65 ans avaient été inclus
 - Aucun patient de plus de 80 ans.



Refuser aux PA l'accès aux TTT les plus récents

n'est pas plus éthique que

Prescrire ces traitements sans données scientifiques contrôlées.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE- RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Analgésiques - Anti-inflammatoires

1- **Indométacine** (Indocid®) :

→ effets indésirables neurologiques, à réserver à la deuxième intention

2- **Phénylbutazone** (Butazolidine®) :

→ troubles hématologiques sévères, à éviter,

3- **utilisation de 2 ou plusieurs AINS :**

→ pas de majoration de l'efficacité mais augmentation du risque d'effet indésirable,



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Médicaments ayant des propriétés atropiniques

4- **Antidépresseurs ayant des propriétés atropiniques** : clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Laroxyl®), maprotiline (Ludiomil®), dosulepine (Prothiaden®), doxepine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®) :

→ les antidépresseurs tricycliques peuvent se révéler plus efficace que les antidépresseurs sérotoninergiques mais le rapport bénéfice/risque est souvent moins favorable en particulier chez les personnes âgées. A réserver à la deuxième intention.

5- **Neuroleptiques** : chlorpromazine (Largactil®), fluphénazine (Modécate®), propériciazine (Neuleptil®), lévomépromazine (Nozinan®), pipotiazine (Piportil®), cyamémazine (Tercian®), perphénazine (Trilifan® retard) :

→ en deuxième intention seulement.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Médicaments ayant des propriétés atropiniques

6- **Hypnotiques ayant des effets atropiniques** : doxylamine (Donormyl®), acéprométazine (Mépronizine®), alimémazine (Théralène®) :

→ préférer comme hypnotiques les benzodiazépines à demi-vie courte à dose diminuée de moitié par rapport aux sujets jeunes.

7- **Antihistaminiques H1 ayant des effets anticholinergiques** : prométhazine (Phénergan®), méquitazine (Primalan®), carbinoxamine (Allergefon®), hydroxyzine (Atarax®), dexchlorphéniramine (Polaramine®), dexchlorphéniramine -bétaméthasone (Célestène), cyprohéptadine (Périactine®).

→ effet atropinique et sédation, vertiges. Préférer : cétirizine (Zyrtec®), Virlix®...), desloratadine (Aérius®), loratadine (Clarityne®).



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE
(RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Médicaments ayant des propriétés atropiniques

8- **Myorelaxants et anti-spasmodiques atropiniques** : oxybutinine (Ditropan®), toltérodine (Détrusitol), Solifénacine (Vésicare®) :

→ médicaments à éviter.

9- **Association combinée de deux médicaments ayant des effets atropiniques** :

→ majoration du risque, médicaments sédatifs et hypnotiques. A surtout éviter.

10- **Benzodiazépines de longue durée d'action (demi-vie \geq à 20 h) :**

bromazépam (Lexomil®), diazépam (Valium®), chlordiazépoxyde, prazépam (Lysanxia®), clobazam (Urbanyl®), nordazépam (Nordaz®), loflazépate (Victan®), nitrazépam (Mogadon®), flunitrazépam (Rohypnol®), clorazépate (Tranxène®), clorazépate-acepromazine (Noctran®), acépromazine (Noctran®), acéprométazine (Mépronizine®), estazolam (Nuctalon®).



L'utilisation de médicaments à effet anticholinergique est aussi à l'origine d'une diminution des capacités physiques

- Étude présentée en 2008 au congrès de l'Am Geriatric Soc
- Diminution de la vitesse de marche et des activités de base de la vie quotidienne (*1 pt ABS -quantifiant l'activité anticholinergique max = 9- = équivalent d'un vieillissement de 3 ans) et 11% de risque d'être dépendant*)



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE- RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Antihypertenseurs

11- **Anti-hypertenseur d'action centrale** : méthyldopa (Aldomet®), clonidine (Catapressan®), moxonidine (Physiotens®), rilménidine (Hypérium®), guanfacine (Estulic®).

→ Les patients âgés sont plus sensibles aux effets sédatifs, hypotenseurs et bradycardisants de ces molécules. Les autres antihypertenseurs doivent donc être privilégiés.

12- **Antagonistes calciques d'action courte** : nifédipine (Adalate®), nicardipine (Loxen®) à formulation non LP :

→ risque d'hypotension orthostatique, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral du fait de l'action vasodilatatrice rapide et éventuellement marquée.

13- **Résérpine** (Tensionorme®) :

→ à éviter absolument.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE- RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Antiarythmiques

14- Digoxine :

→ risque d'accumulation, d'augmentation de la sensibilité à la digoxine, éviter les posologies supérieures à 0,125 mg/j et les concentrations supérieures à 1,2 ng/ml.

15- Disopyramide (Rythmodan®) :

→ risque d'insuffisance cardiaque et effet anti-cholinergique.

Antiagrégants plaquettaires

16- Ticlopidine (Ticlid®) :

→ à éviter du fait des effets indésirables hématologiques et hépatiques. Préférer clopidogrel (Plavix®) et aspirine.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE
PATIENT ÂGÉ)

Médicaments à visée gastro-intestinale

17- Cimétidine (Tagamet®) :

→ risque de confusion.

18- Laxatifs stimulants types Contalax®, Dulcolax®, Jamlène®... :

→ risque d'aggravation d'un syndrome du colon irritable.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE- RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Antidiabétiques

- 19- Sulfamides de longue durée d'action**, carbutamide (Glucidoral®), glipizide (Glibénèse®) :
→ risque majoré d'hypoglycémie.

Autres myorelaxants

- 20- Méthocarbamol** (Lumirelax®), baclofène (Liorésal®), tétrazépam (Myolastan®) :
→ risques de syndrome vertigineux, amnésie, chute.

THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

En fonction des états pathologiques

21- Adénome prostatique, rétention urinaire chronique :

→ médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

22- Glaucome à angle fermé :

→ médicaments anticholinergiques.

23- Incontinence urinaire :

→ éviter les alpha-bloquants .

24- Démence :

→ éviter les médicaments ayant des effets anticholinergiques, trihexyphenidyle (Artane®), tropatépine (Lepticur®), biperidène (Akinéton®), les neuroleptiques, les benzodiazépines.

25- Constipation chronique :

→ médicaments ayant des propriétés anticholinergiques et antihypertenseurs centraux.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (RISQUES PLUS PARTICULIERS CHEZ LE
PATIENT ÂGÉ)

MÉDICAMENTS AYANT UNE EFFICACITÉ DISCUTABLE

**26- Tous les médicaments présentés comme vasodilatateurs
cérébraux type : Iskedyl® , Vasobral® , Hydergine® , ginkgo-biloba,
Carlytène® , Praxilène® , Sermion® , Torental® , Nootropyl® , Trivastal® .**



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (EFFICACITÉ DISCUTABLE DES RISQUES
CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Médicaments hypnotiques

27- Benzodiazépines à durée d'action courte ou intermédiaire

→ si la posologie n'est pas réduite de moitié par rapport à la posologie adulte habituelle.

Médicaments gastro-intestinaux

28- Méprobamate (Equanil®)

→ pour des troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

29- Médicaments anti-spasmodiques

→ ayant des propriétés anticholinergiques.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (EFFICACITÉ DISCUTABLE DES RISQUES
CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques

30- Antiémétiques, antitussifs, décongestionnants nasaux ou anti vertigineux

→ ayant des propriétés anticholinergiques : Plitican[®], Aphilan[®], Nausicalm[®], Actifed[®], Agyrax[®], Vogalène[®], Toplexil[®], Actifed[®], Humex[®].

Médicaments anti-plaquettaires

31- Dipyridamole (Persantine[®]) :

→ efficacité réduite par rapport à l'aspirine avec risque de vasodilatation et d'hypotension orthostatique.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (EFFICACITÉ DISCUTABLE DES RISQUES
CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

Antibiotiques

32- Nitrofurantoïne (Furantine®) :

→ risque d'effets indésirables rénaux, pulmonaires, neurologiques,
d'hypersensibilité et risque d'induction de résistance bactérienne,
surtout en cas d'administration prolongée.



THÉRAPEUTIQUES INAPPROPRIÉES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ. Proposition de liste adaptée à la pratique médicale en France

MÉDICAMENTS AYANT UN RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE
DÉFAVORABLE (EFFICACITÉ DISCUTABLE DES RISQUES
CHEZ LE PATIENT ÂGÉ)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- 33- **Utilisation concomitante de deux ou plus médicaments psychotropes**
 - appartenant à la même classe thérapeutique
- 34- **Utilisation concomitante d'agents anticholinestérasiques**
 - avec des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.