

Attention aux médicaments !

■ Enoncé

Vous recevez en consultation, sur demande de son médecin traitant, monsieur H âgé de 82 ans accompagné de son épouse, pour bilan gériatrique.

Le patient est inquiet car il a beaucoup maigri (- 10 kg environ en 1 an), il pèse désormais 67 kg pour 1 m 68. Il garde un abdomen très pléthorique alors que ses jambes sont désormais très amaigries. Par ailleurs, il signale la survenue de plusieurs chutes, à chaque fois sans conséquence traumatique.

Son traitement comporte : Warfarine (antivitamines K) - glimépiridine (sulfamide) - hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) qu'il a décidé de prendre un jour sur deux en raison d'une polyurie - lorazépam (benzodiazépine) - paracétamol - tramadol (antalgique palier 2) qu'il prend dans le pilulier de son épouse - Aténolol (bêtabloquant) - ramipril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) - clomipramine (antidépresseur tricyclique) - macrogol (laxatif).

Son épouse vous montre les résultats d'une prise de sang récente :

- Hb 13 g/dl
- GB 8800 giga/L
- Plaquettes 250000 giga/L
- Na 139 mmol/L
- K 2,9 mmol/L
- urée 5,7 mmol/L
- créatinine 184 µmol/L.

Question 1

Quelles sont les modifications pharmacocinétiques à risque de iatrogénie chez ce patient ?

Question 2

Citez les autres facteurs favorisant de iatrogénie présents chez M. H.

Question 3

M. H signale que depuis qu'il a été mis il y a quelques semaines sous antidépresseur tricyclique en raison de la récurrence d'une dépression très ancienne, il a de grandes difficultés pour uriner.

Quel en est l'effet secondaire suspecté ?

Question 4

Par ailleurs, M. H prend du Tramadol (antalgique palier 2) pour ses gonalgies qui deviennent résistantes et très invalidantes pour une future excursion en Italie le mois prochain. Vous décidez de remplacer le Tramadol par de la morphine à demi dose.

Pourquoi à cette posologie ?

Question 5

L'épouse signale également que son époux ne cesse de prendre des laxatifs depuis qu'il est sous Tramadol et a des selles qui sont en permanence liquides et abondantes.

Quel en est le risque avec les diurétiques pris par M.H ?

Question 6

Quels médicaments pris par le patient sont à risque de chute et par quels mécanismes ?

Question 7

M. H vous demande s'il vous est possible de lui prescrire des Anti-inflammatoires non stéroïdiens de type Ibuprofène afin de pouvoir visiter au mieux lors de son voyage en Italie.

Que lui répondez-vous ?

■ Corrections

■ Question 1

Quelles sont les modifications pharmacocinétiques à risque de iatrogénie chez ce patient ?

Les modifications pharmacocinétiques sont :

- La **dénutrition** : "perte de poids"
- La **modification de la distribution des médicaments** par modification du rapport masse grasse / masse maigre : "abdomen pléthorique / jambes maigres"
- L'**insuffisance rénale chronique sévère** : clairance de la créatinine = $(140 - 82) \times 67 \times 1,25 / 184 = 26$ ml/min.

■ Question 2

Citez les autres facteurs favorisant de iatrogénie présents chez M. H.

Les facteurs favorisant de iatrogénie présents chez M. H :

- L'**âge** : 82 ans
- La **polymédication** : 10 médicaments différents
- L'**automédication** : tramadol non prescrit par son médecin traitant
- La **non observance** : diurétique diminué car polyurie

■ Question 3

Quel en est l'effet secondaire suspecté ?

- **Effet anticholinergique** induit par les antidépresseurs tricycliques

■ Question 4

Pourquoi à cette posologie ?

La posologie de morphine à demi dose est envisagée en raison de :

- L'**âge** : sujet âgé
- L'**insuffisance rénale chronique sévère** : clairance créatinine à 25 ml/min
- La **dénutrition**

■ Question 5

Quel en est le risque avec les diurétiques pris par M.H ?

- Le risque de l'association de laxatifs et des diurétiques pris par M. H est une **hypokaliémie** compliquée de **troubles de rythme** notamment passage en **fibrillation auriculaire**.

■ Question 6

Quels médicaments pris par le patient sont à risque de chute et par quels mécanismes ?

- Sulfamide avec risque d'hypoglycémie
- Diurétique thiazidique avec risque d'hypotension artérielle
- Benzodiazépine avec risque d'effet sédatif
- Bêtabloquant avec risque d'hypotension artérielle
- IEC avec risque d'hypotension artérielle
- Antidépresseur tricyclique avec risque d'hypotension artérielle et de sédation

■ Question 7

Que lui répondez-vous ?

- Non, vous ne lui prescrivez pas d'AINS, car :
 - **insuffisance rénale chronique sévère**
 - **risque hémorragique en association** avec les AVK
 - **majoration de l'insuffisance rénale** en association avec l'IEC

■ Items de l'ECN

- 126 - La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.
- 264 - Prescription et surveillance des diurétiques (voir item 326).
- 319 - La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque.
- 322 - Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse (voir item 4 et item 5).
- 326 - Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant.

Commentaires et rappels

Médicaments et vieillissement

Le vieillissement s'accompagne de modifications pharmacocinétiques entraînant des perturbations du devenir du médicament dans l'organisme :

- **Modification de l'absorption** : peu d'effets car effets opposés (allongement du temps de vidange gastrique, diminution de la motilité intestinale, diminution du flux sanguin splanchnique...)
- **Modification de la distribution** : diminution de la masse maigre (= eau totale) --> risque de surdosage des médicaments hydrosolubles, et augmentation de la masse grasse --> accumulation et relargage prolongé des drogues liposolubles (benzodiazépine de demi vie allongée)
- **Modification du transport** : diminution du taux d'albumine --> augmentation de la fraction libre (= forme active) des médicaments se liant à l'albumine (exemple des AVK fortement liés aux protéines)
- **Modification du métabolisme**

Les modifications du métabolisme du sujet âgé sont :

- La diminution de métabolisme hépatique = de la clairance hépatique non évaluable, non mesurable
- La diminution du métabolisme rénal avec baisse du flux sanguin rénal, diminution de la filtration glomérulaire (FG), de la sécrétion tubulaire et de la réabsorption. Baisse de la FG = réduction de l'élimination rénale = allongement de la demi vie et diminution de la clairance plasmatique du médicament donc adaptation posologique en fonction de la fonction rénale.

Chez le sujet âgé, la fonction rénale doit être appréciée à partir de la clairance de la créatinine. Mais le taux sérique de créatinine est faussé chez le sujet âgé car la production de créatinine est abaissée par la diminution de la masse musculaire (liée à l'âge) dont elle est issue.

L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la clairance de la créatinine peut être réalisée à l'aide de deux formules :

- l'outil de référence utilisé pour déterminer la filtration glomérulaire est la clairance de la créatinine selon Cockcroft : $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,25$ chez l'homme ($\times 1$ chez la femme) / créatinine ($\mu\text{mol/L}$)
- autre formule d'estimation du débit de filtration glomérulaire : MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) : clairance de la créatinine MDRD = K (1 chez l'homme ou 0,76 chez la femme) $\times 170 \times$ créatinine (mg/dl) \times âge (année) \times urée (mg/dl) \times albumine (g/L) \times ($\times 1,18$ sujet afro-américain).

Du fait de la complexité de la formule MDRD, Cockcroft reste la formule de choix pour l'estimation de la fonction rénale.

Chez le sujet âgé (SA), il faut ajuster les doses pour les médicaments à :

- Marge thérapeutique étroite (= entre la dose efficace et la dose toxique) (digitalique, anti vitamine K)
- Élimination essentiellement rénale (gentamycine, tétracycline)
- Métabolisme hépatique (benzodiazépine, rifampicine)
- Fixation protéique importante (anti vitamine K, antiépileptique)

Iatrogénie

- La iatrogénie est très fréquente chez les SA.
- Les facteurs de risque de iatrogénie chez les SA sont :
 - polymédication (poly pathologie)
 - automédication (avec le risque d'interaction médicamenteuse) en particulier, hypnotiques, antalgiques, laxatifs et collyres
 - mauvaise observance = non compliance causée par le nombre de produits, la complexité des ordonnances, les atteintes cognitives et le nomadisme médical
 - modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (voir Q1 et Q3)
 - intrication de pathologies aiguës et chroniques
 - manque d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé (extrapolation de résultats)
- Signes d'alarme de iatrogénie chez le SA :
 - malaises et chutes : antidiabétique hypoglycémiant, médicament cardiovasculaire
 - hypotension orthostatique : psychotrope, antihypertenseur
 - hémorragie : antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, AINS
- Prévention de la iatrogénie chez le SA :
 - identifier les sujets à risque (cf. Q2)
 - respecter les contre-indications
 - personnaliser, réévaluer et adapter le traitement

Population à risque de non observance

- Sujet âgé
- Démence
- Dépression
- Isolement
- Troubles neurosensoriels (vision altérée)
- Handicap physique (arthrose des mains)
- Caractère asymptomatique de la maladie (HTA, diabète)

Le vieillissement s'accompagne de modifications pharmacodynamiques entraînant des modifications des effets du médicament sur l'organisme : chez le sujet âgé, les organes sont plus sensibles à certains médicaments notamment le système nerveux central vis à vis des psychotropes ou encore la vessie vis-à-vis des médicaments à effet anticholinergique.

Syndrome anticholinergique (très fréquent en gériatrie) :

- Un agent anticholinergique réduit les effets où l'acétylcholine joue le rôle de médiateur dans le système nerveux central et périphérique.
- Les SA sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques médicamenteux en raison d'affections chroniques prédisposantes telles que les troubles cognitifs, les maladies cardio-vasculaires, l'hyperplasie de prostate, le glaucome, la constipation.
- Les médicaments pouvant causer des symptômes anticholinergiques : antihistaminique, neuroleptique, antidépresseur tricyclique, antiparkinsonien, scopolamine.
- Effets anticholinergiques : peau et bouche sèches, soif intense, hyperthermie, mydriase, vision trouble, confusion avec hallucinations, tremblements, rétention urinaire, ralentissement du transit, faiblesse musculaire, HTA, tachycardie, arythmie cardiaque.

Adaptation posologique de la morphine chez :

- Le sujet âgé : la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou digestifs doit inciter à la prudence. Par ailleurs, une pathologie uréthro-prostatique fréquente dans cette population expose au risque de rétention urinaire.
- L'insuffisant rénal : l'élimination rénale de la morphine sous la forme d'un métabolite actif impose de débiter à posologie réduite.
- L'insuffisant hépatique
- Le sujet dénutri par augmentation de la fraction libre du médicament

Conséquences de l'hypokaliémie : risque cardio-vasculaire +++, ECG systématique à la recherche des signes d'hypokaliémie et de son retentissement : caractère diffus (non systématisé) des anomalies à type de troubles de la repolarisation (ondes T aplaties, sous décalage ST, ondes U = onde positive après onde T), bloc auriculoventriculaire (BAV), troubles du rythme ventriculaire et supra ventriculaire (arythmie complète par fibrillation auriculaire, ACFA).

L'hypokaliémie induite par les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques associée à une alcalose métabolique s'explique par une perte excessive de K⁺ au niveau rénal.

AINS

- **Les AINS** sont à éviter chez le SA, par évaluation de la balance bénéfique/risque.
- Effets secondaires des AINS :
 - lésions de la muqueuse gastro-intestinale en inhibant la sécrétion acide et en augmentant la sécrétion de mucus
 - insuffisance rénale aiguë par vasodilatation pré glomérulaire (artère afférente)
 - HTA par rétention hydrosodée
- Règles générales de prescription des AINS :
 - **clairance de la créatinine > 30 ml/min**
 - **interactions médicamenteuses graves avec AVK (risque hémorragique), IEC (insuffisance rénale aiguë)**
 - **âge : facteur de risque de toxicité digestive et de toxicité rénale**
- **Co-prescription AINS - IEC responsable d'une insuffisance rénale** par diminution du débit de filtration glomérulaire en particulier en cas d'hypovolémie car :
 - AINS entraînent la vasoconstriction de l'artère rénale afférente (qui arrive au glomérule) en inhibant la synthèse des prostaglandines ayant une action vasodilatatrice
 - IEC entraînent la vasodilatation de l'artère rénale efférente (qui sort du glomérule) en empêchant la synthèse de l'angiotensine II ayant une action vasoconstrictrice