

Applications pratiques des principes de pharmacologie aux patients polymorbides ou très âgés

nicole-b.vogt-ferrier@hcuge.ch

Hôpital de Trois Chêne

01.12. 09

Plan

- **Epidémiologie** des difficultés de prescription en gériatrie
- **Solutions**
 - Repérer
 - Le patient à risque
 - Le médicament à risque
 - La situation à risque
 - Adopter une **systematique de revue des traitements complexes**
 - La grille de validation de la prescription

Enquête : prescription à la sortie de HTC

Régime médicamenteux type d'un patient de 85 ans : 8 comprimés à avaler par jour répartis en trois prises, pour une moyenne de 6 spécialités par ordonnance



D. Villaneau 2004

Enquête : prescription à la sortie de l'Hoger

Tableau 1. Classes de médicaments prescrits à la sortie de l'hôpital

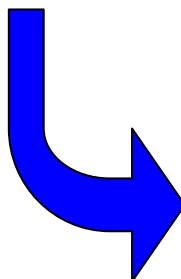
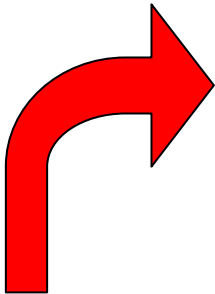
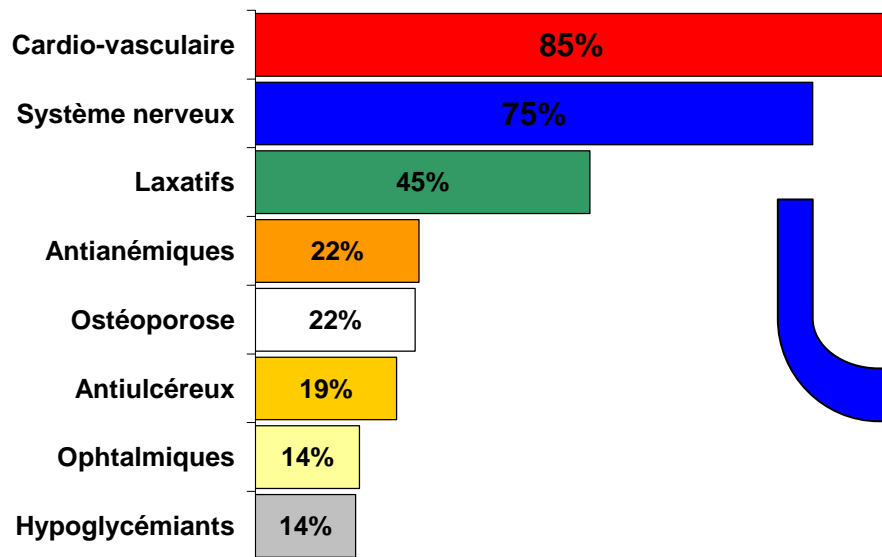


Tableau 2. Médicaments du système cardio-vasculaire

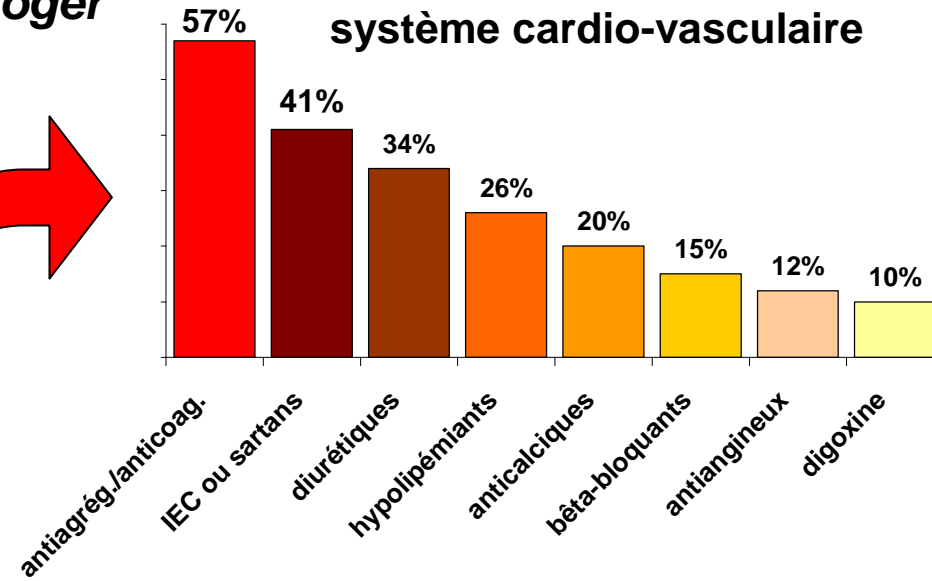
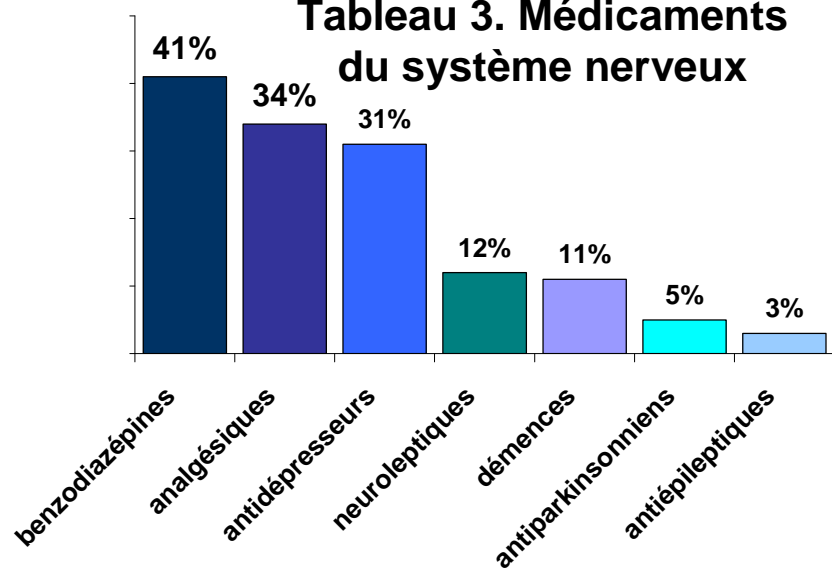


Tableau 3. Médicaments du système nerveux



Les douze DCI les plus prescrites

- **acide acétylsalicylique**
- **paracétamol**
- **calcium-cholécalciférol**
- **extrait de bourdaine + lactulose**
- **oxazéпам**
- **torasémide**
- **citalopram**
- **amlodipine**
- **lisinopril**
- **vitamine B12**
- **macrogol**
- **acénocoumarol**

D. Villaneau

Méd et Hyg, 2004;

No 2505 vol 62 : 2278-2282

En gériatrie

- La prise de médicaments est souvent bénéfique
- mais les études épidémiologiques montrent clairement une fréquence élevée d'effets indésirables chez la personne âgée



Fréquence élevée d'effets indésirables médicamenteux

CHUV étude de 6 mois aux Urgences

• 7% de toutes les admissions était principalement lié à un EIM

âge moyen 61 ans (16-93)

67% des adm. définitivement attribuées à un EIM

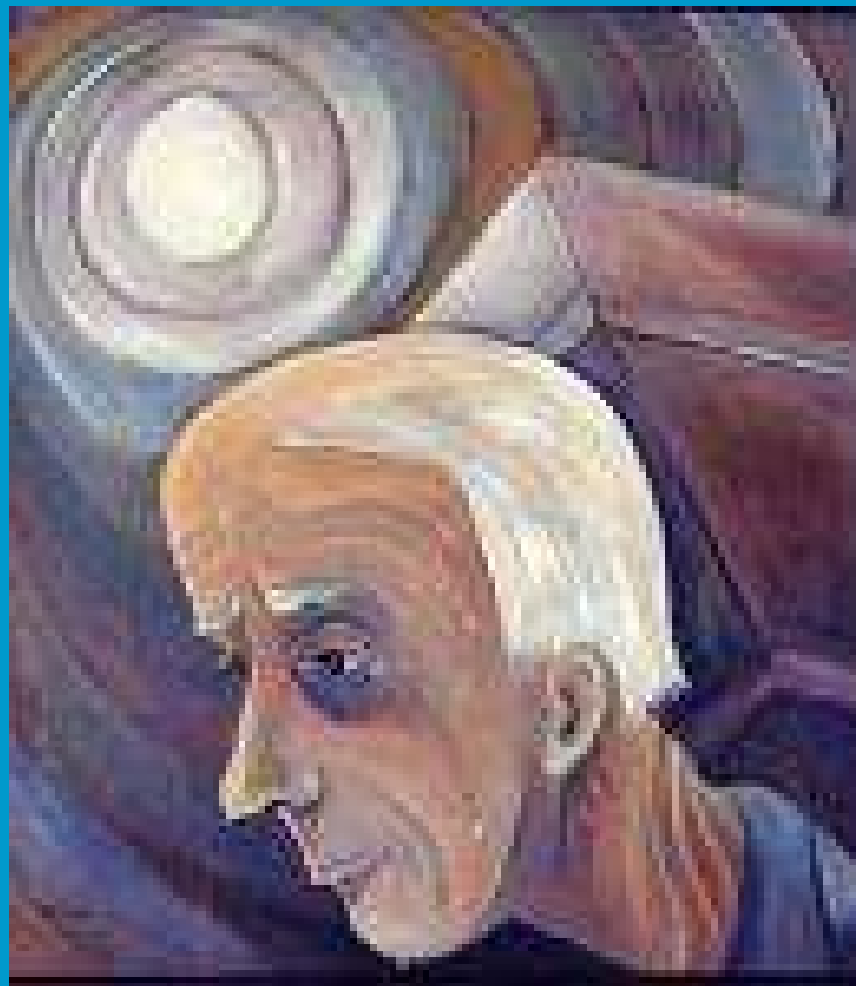
32% des adm jugées évitables rétrospectivement

2001 *Eur J Int Med*



Fréquence élevée d'effets indésirables médicamenteux

- Zurich Dpt de Médecine interne
 - âge médian 59 (46-77)
 - 3,3% des admissions en méd int. dues à un EIM
 - Au cours de 11% des hospitalisations, au moins un EIM



Fréquence élevée d'effets indésirables médicamenteux

USA

- Risque annuel d'EIM
>65ans 4,9‰ ;
adultes plus jeunes 2‰
- Risque annuel d'hosp. pour EIM
>65ans 1,6‰ ;
plus jeunes 0,23‰



Budnitz et al. JAMA 2006 ; 296 : 1858-1866

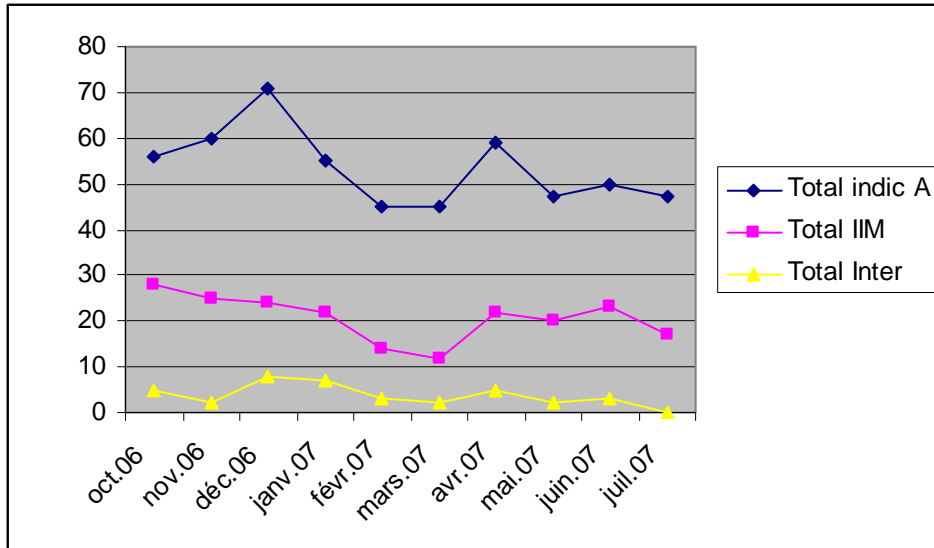


**HTC 2006-2007 Revue rétrospective
d'un échantillon aléatoire de 200 dossiers-patients**

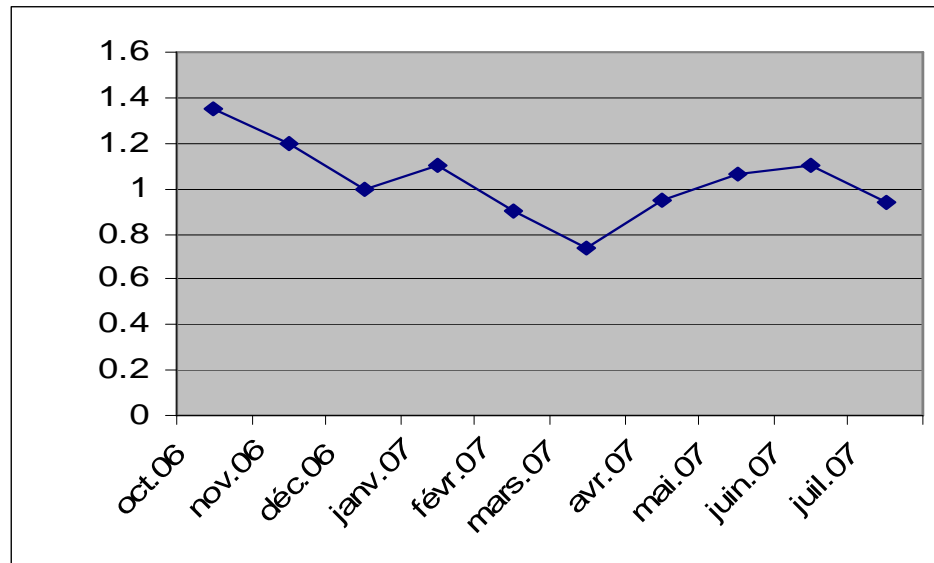
- **532 indices**
- **207 IIM / 200 patients**
- **29 /207 (14%) liés à une interaction**
- **7.7 IIM / 100 médicaments**
- **0.22 IIM /1000 jours-patients**
- **4 IIM / 1000 doses**
- **103.5 IIM / 100 admissions**

100% des admissions au moins 1 IIM

Sachant qu'approximativement 2200 doses de médicaments sont données par jour à l'hôpital des Trois-Chêne (51739 doses/ 23.8jrs analysés), **environ 9 incidents indésirables médicamenteux par jour sont susceptibles de se produire.**



Totaux indicateur A



Moyenne IIM / patient / mois

**Fluctuation
« nouveaux-
internes »
dépendante ?**

En gériatrie

Polymorbidité → polymédication

**→ risque augmenté d'interactions
et d'effets indésirables**



**La plupart des
personnes hospitalisées
au DRG prennent des
médicaments de façon
régulière tous les jours**



Pour éviter les accidents iatrogènes

#1. Identifier

- ✓ Patient à risque
- ✓ Médicaments à risque
- ✓ Situations à risque



#2. Adopter une systématique d'analyse

- ✓ Fiche de validation thérapeutique

Latrogénie : Identifier le patient à risque

Chez le sujet âgé, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont altérées

Connaître le poids du patient

- **10% des sujets âgés sont malnutris**
- **adapter la posologie si $< 40\text{kg}$**
- **perte de poids récente : déshydratation ?**



Dénutrition

Rappel

BMI >18,5 : normal ;

BMI entre 17 et 18,49 : malnutrition légère

BMI entre 16 et 16,99 : malnutrition modérée

<16 : malnutrition sévère).

(OMS,

Genève 2000)

- **Diminution du métabolisme hépatique**
(ex. détoxification du paracétamol)
- **Diminution de la liaison protéique et augmentation de la fraction libre (= fraction active)**
(ex acénocoumarol, sulfonylurées)

A retenir

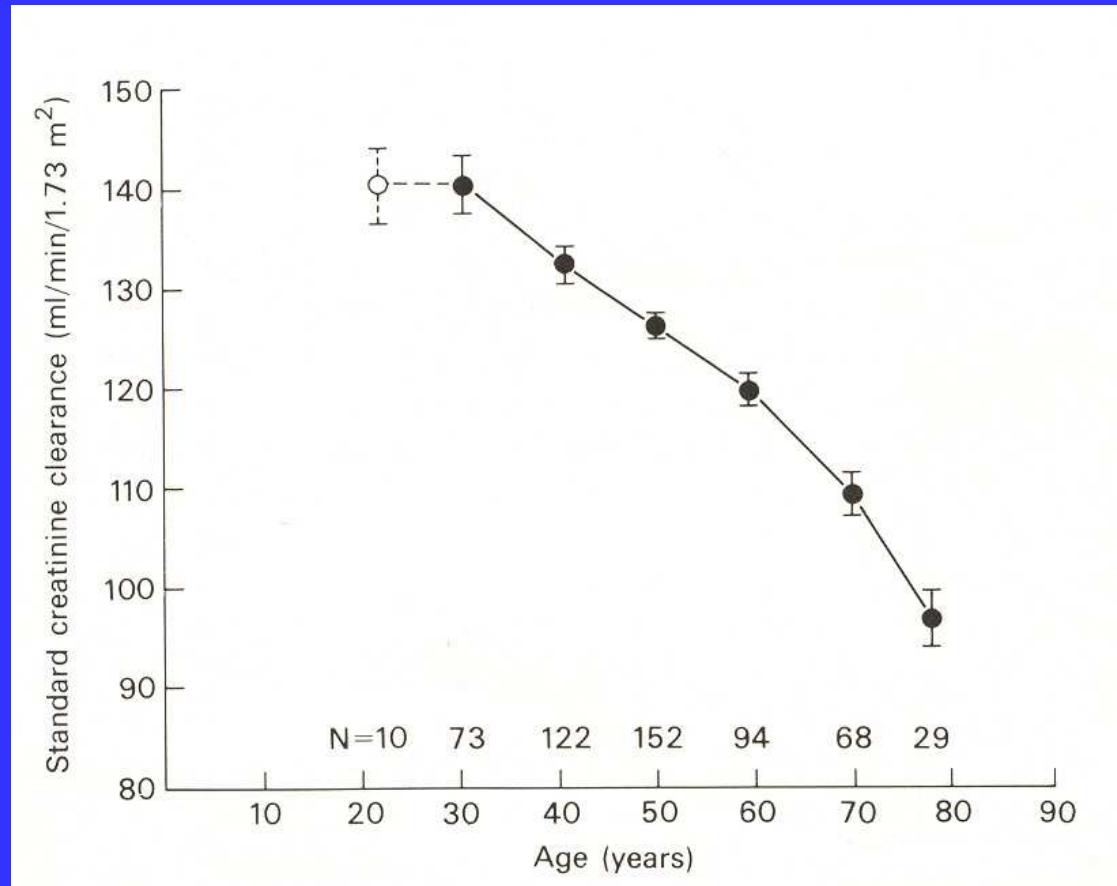
- **Avant de prescrire des médicaments, assurons-nous que le patient mange**

Prof C-H Rapin

Image, www.lagruyere.ch

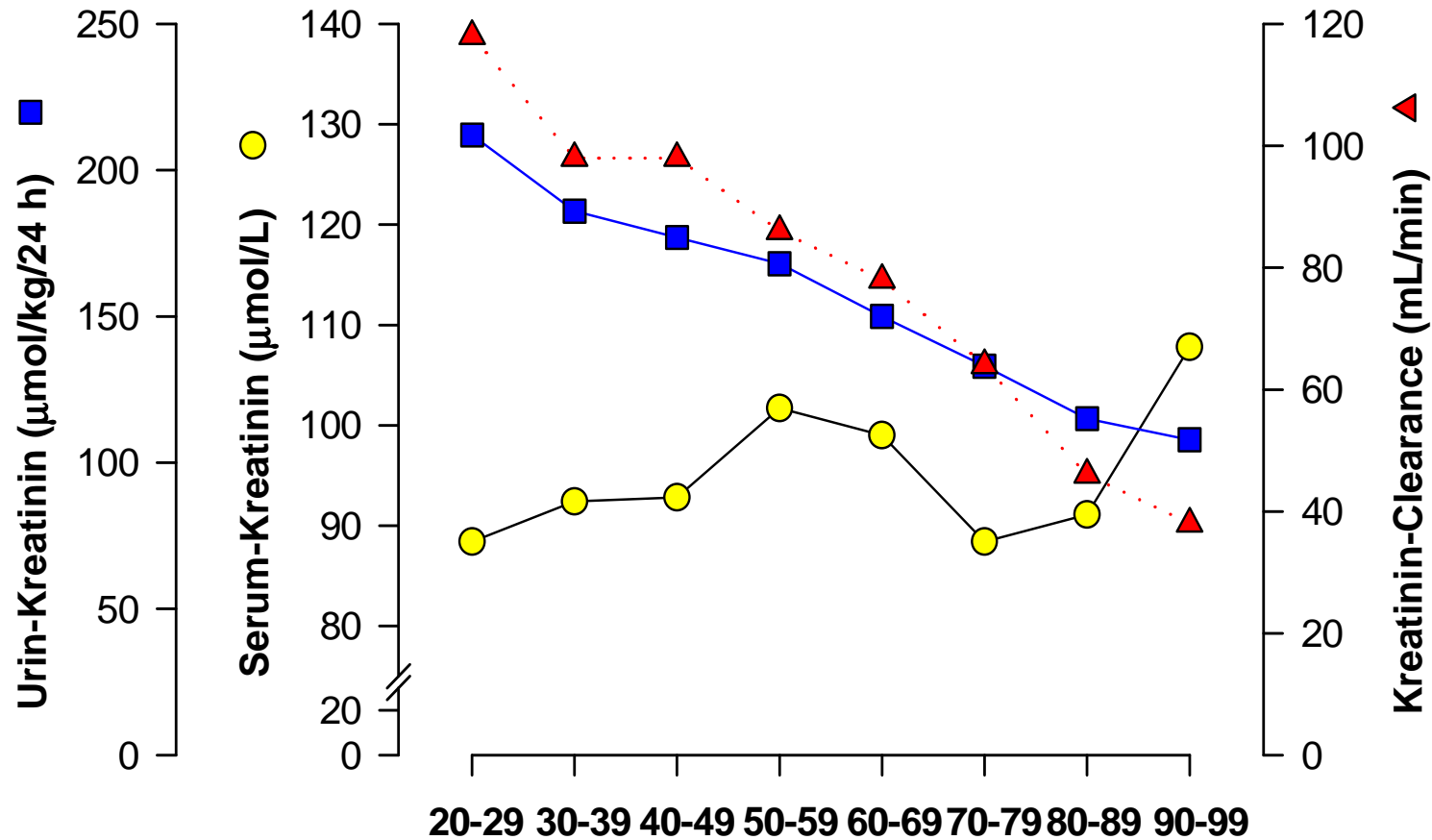


Connaître la fonction rénale et hépatique du patient



Etude transversale; clairance de la créatinine en fonction de l'âge chez l'humain
(Rowe et al 1976, J Gerontol)

Clairance de la créatinine des patients âgés



IR – Evaluation du TFG

Formule adaptée de Cockcroft:

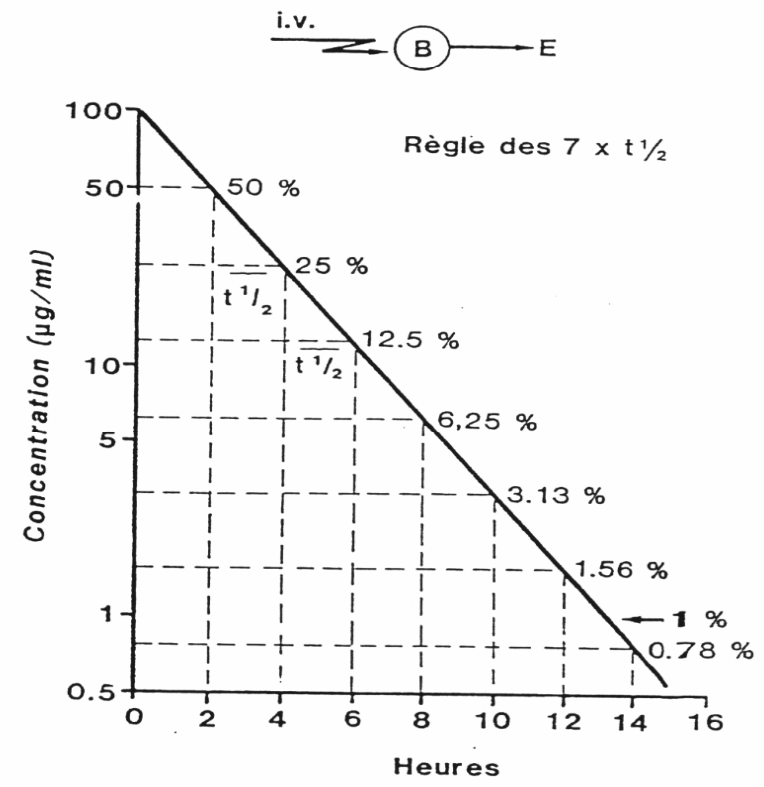
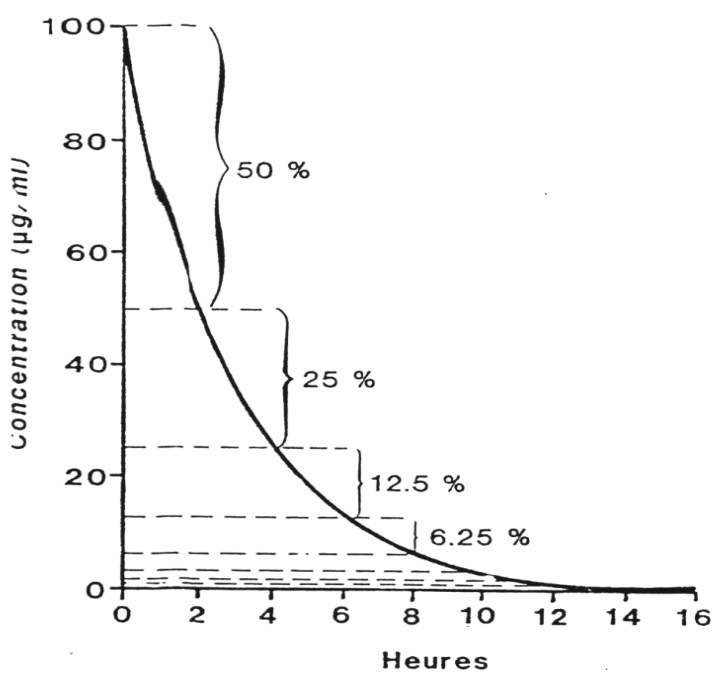
$$\text{Cl}_{\text{cr}} = \frac{(150 - \text{âge}) \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{créatinine sérique (mmol/L)}}$$

- Femmes – 10%
- Hommes + 10%
- Prudence si instabilité (TFG fluctuant, dialyse, ...)
- Si TFG < 30 ml/min/1.73m² la formule de C-G devient peu fiable

Cinétique des médicaments et personnes âgées

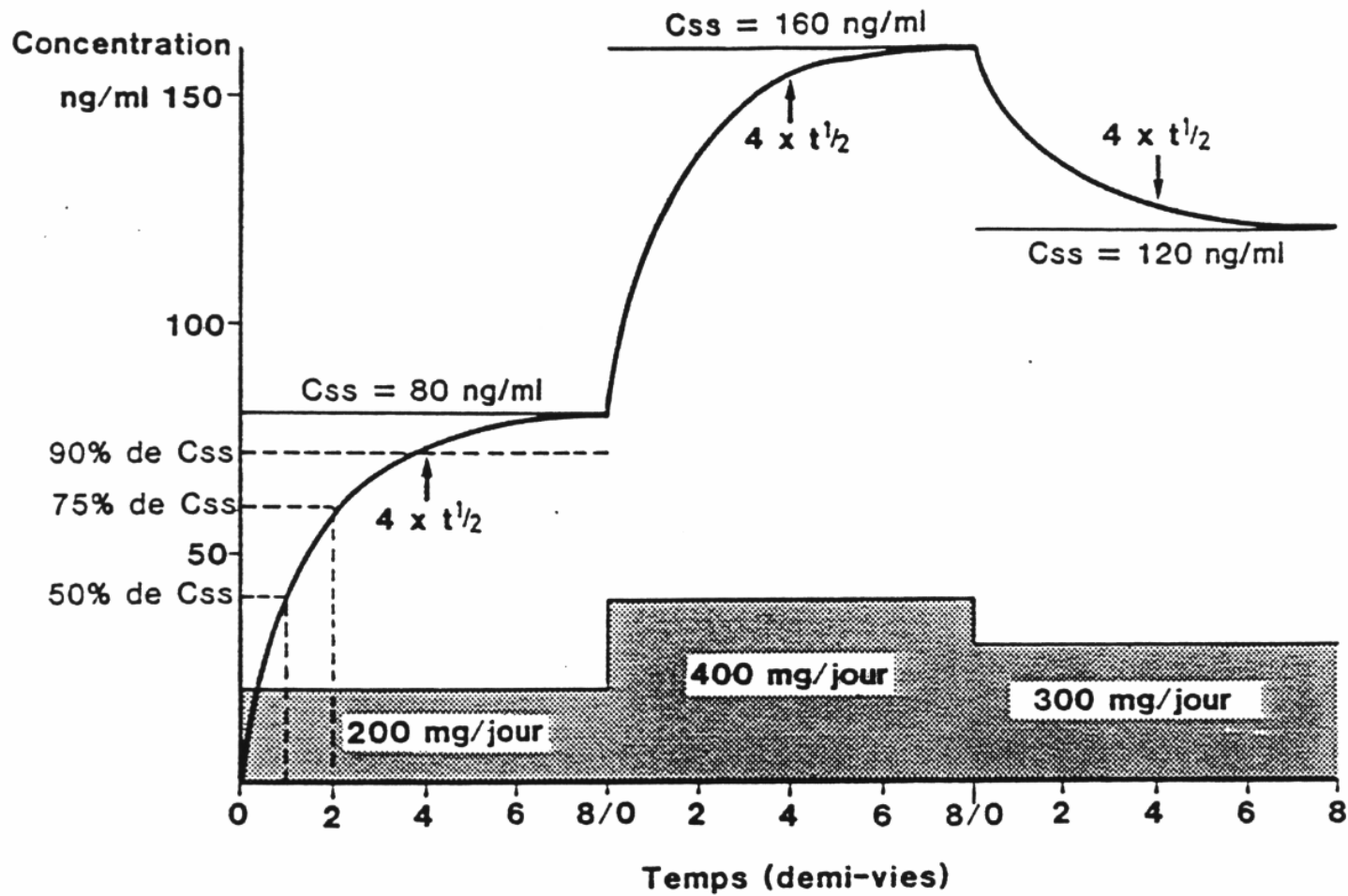
- Chez le sujet âgé, attention aux médicaments à longue demi-vie
 - flunitrazéпам (Rohypnol)
 - amiodarone (Cordarone)

La demi-vie d'élimination



ADAPTATION POSOLOGIQUE

(La règle des 4 demi-vies dans l'adaptation posologique)

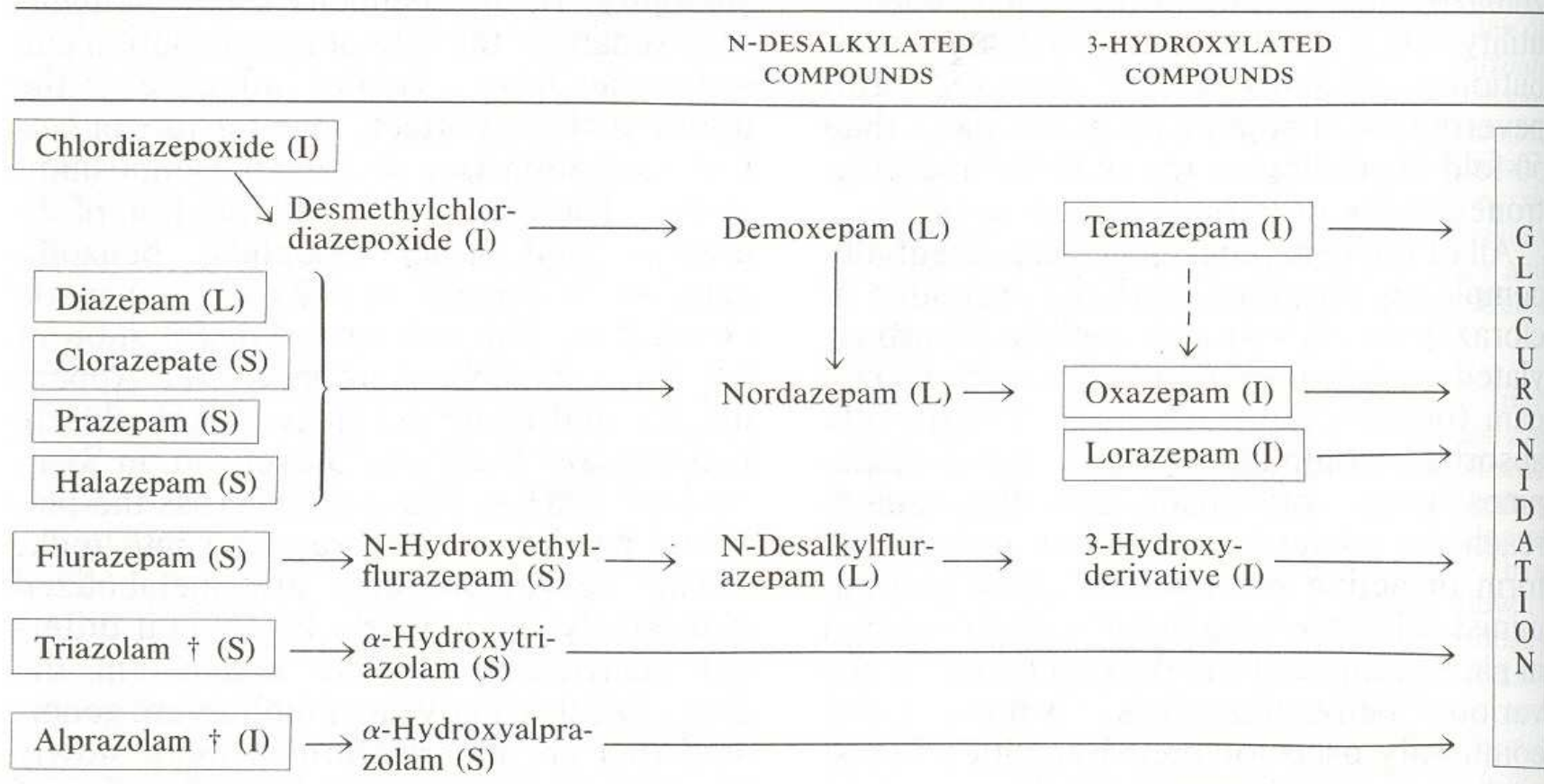


Cinétique des médicaments et personnes âgées

- **A éviter chez le sujet âgé : les benzodiazépines à longue demi-vie ou très lipophiles:**

Exemples : chlórdiazépoxyde (Librium) clobazam (Urbanyl), clorzébate (Tranxillium), cloxazolam (Lubalix), diazepam (Valium, Stesolid), flunitrazépan (Roypnol), flurazépan (Dalmadorm), kétazolam (Solatran), nitrazépan (Mogadon), prazepam (Demetrin)

Table 17-3. MAJOR METABOLIC RELATIONSHIPS BETWEEN SOME OF THE BENZODIAZEPINES *



* Compounds enclosed in boxes are marketed in the United States. The approximate half-lives of the various compounds are denoted in parentheses: S = <6 hours; I = 6 to 20 hours; L = >20 hours. All compounds except clorazepate are biologically active; the activity of 3-hydroxydesalkylflurazepam has not been determined. Clonazepam (not shown) is a N-desalkyl compound, and it is metabolized primarily by reduction of the 7-NO₂ group to the corresponding amine (inactive), followed by acetylation; its half-life is 20 to 40 hours.

† See text for discussion of other pathways of metabolism.

Concordance de vue entre le médecin et le patient en gériatrie



Pour éviter le double emploi et le risque thérapeutique additif

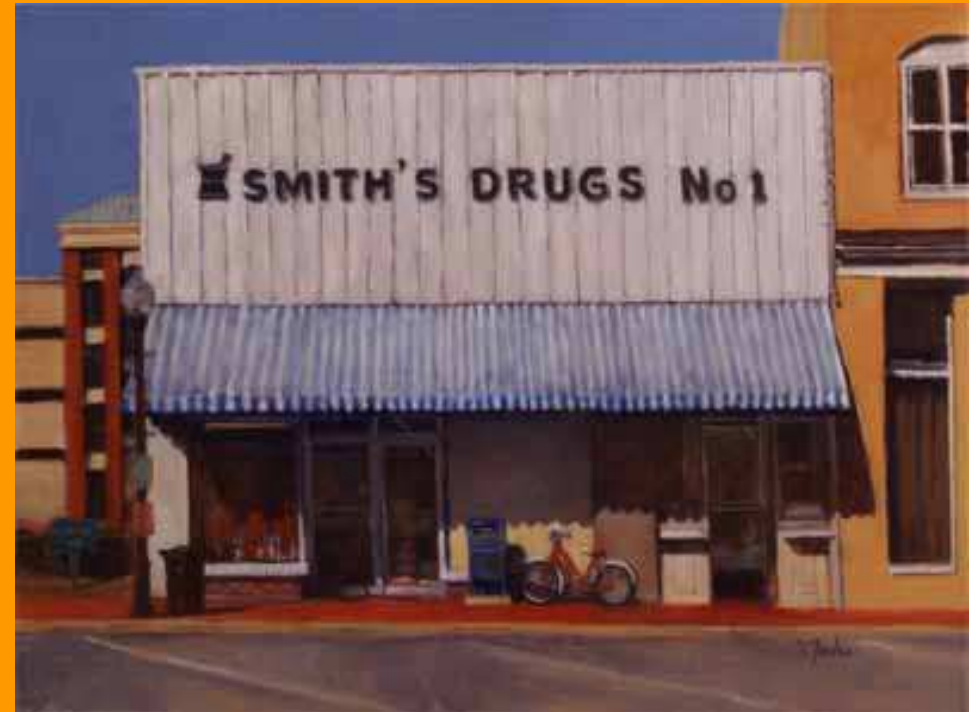
Repérer tous les médicaments :



- de même classe
- avec le même principe actif
- ayant des propriétés pharmacologiques communes, en relation ou non avec l'effet thérapeutique attendu
- Attention aux génériques !

Automédication, rechercher

- Rp devenue obsolète
- Promiscuité pharmaceutique
- Médicaments de liste C ou D (sans Rp)
- Topiques (pommades, collyres)
- Phytothérapie



Patient à risque d'effets indésirables

- La prise d'un médicament peut être assimilée à un stress physiologique
- Le corps va chercher à compenser la modification de l'homéostasie provoquée par le médicament
- L'effet final sera la résultante entre l'effet du médicament et cet effort de compensation



Avant commercialisation, les médicaments ne sont pas testés en priorité chez le sujet âgé



Compendium : indique les doses habituelles pour un homme de 70kg dont les reins, le foie et l'homéostasie fonctionnent normalement

La loi du maillon faible

- « les systèmes physiologiques qui ont une homéostasie réduite avant l'administration du médicament seront plus influencés par le médicament que si ces systèmes avaient une homéostasie correcte »

(P Schulz)

Exemple : amitryptiline

Effets anticholinergiques :

Troubles psychiques

*Fréquent: **confusion mentale**, troubles de la concentration*

Troubles rénaux et des voies urinaires

*Occasionnel: **rétention urinaire**.*

**Patiente de 80 ans avec
une démence
débutante**

Amitryptiline 50 mg po

➤ **Apparition d'un état
confusionnel**

**Patient de 80 ans avec
hypertrophie de la
prostate**

Amitryptiline 50 mg po

➤ **Apparition d'un globe
urinaire**

polymédication gériatrique

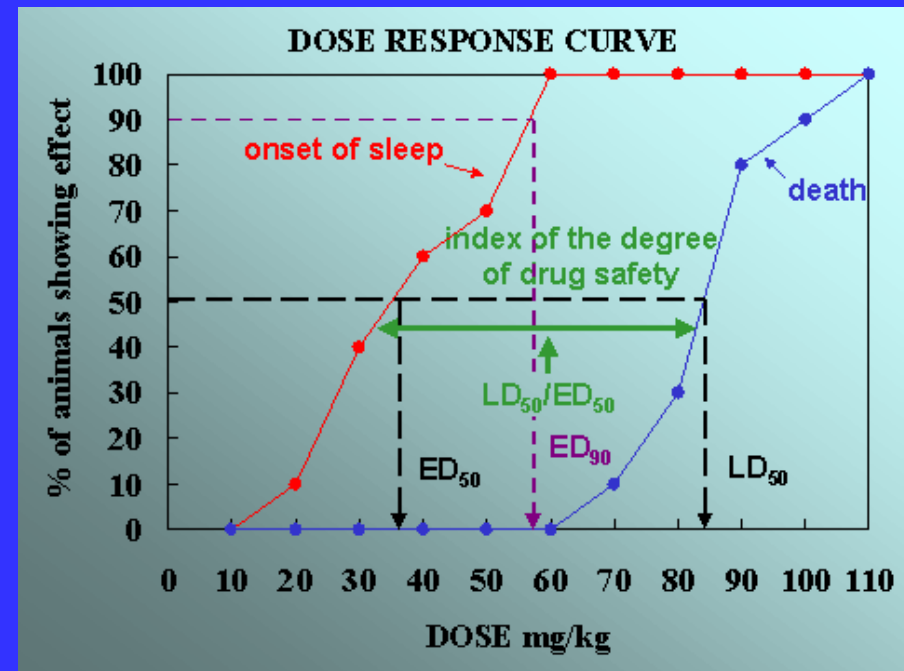
Identifier le médicament à risque



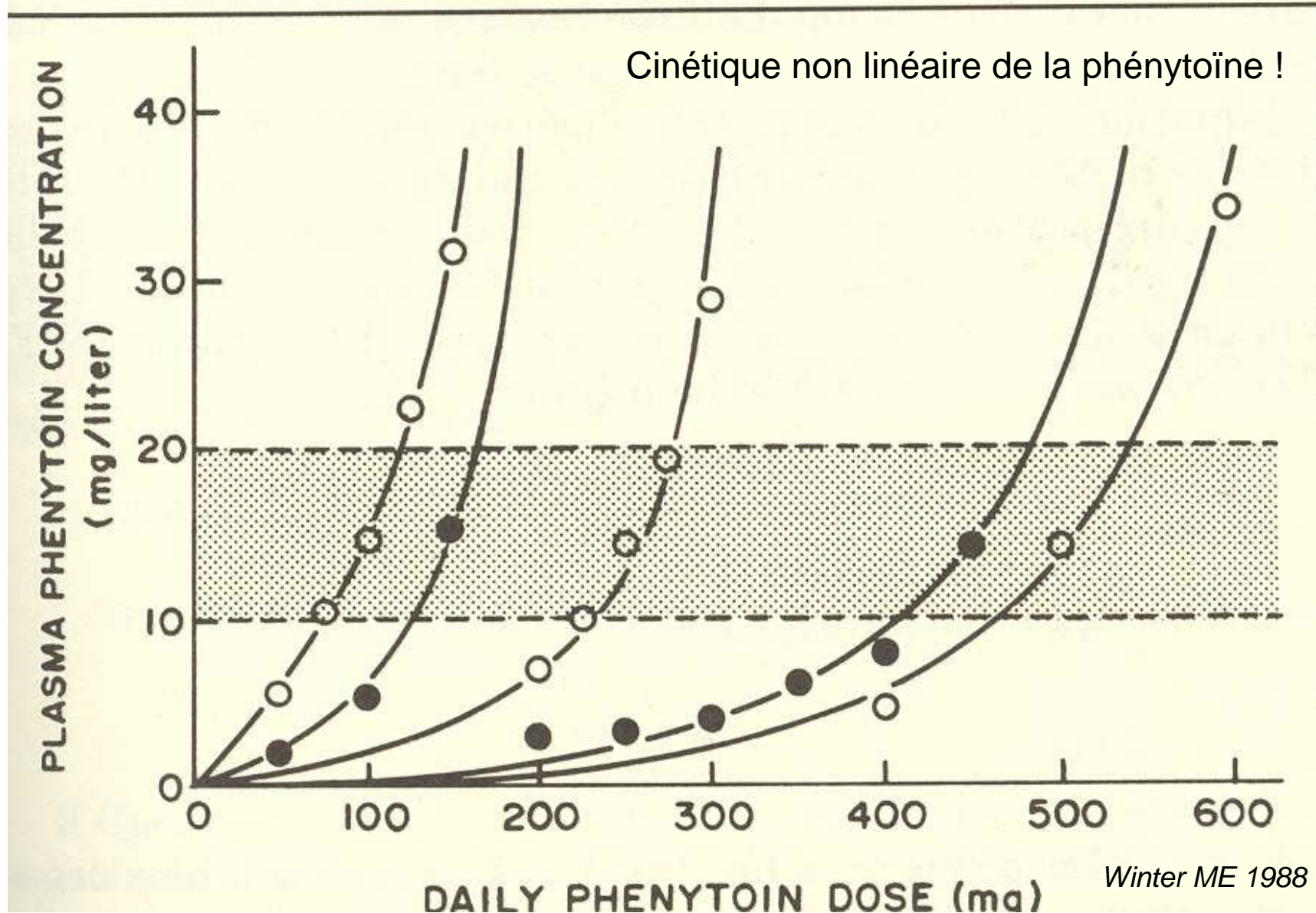
Copyright © Illustration by Olaf Hajek

surveiller les médicaments à marge thérapeutique étroite

- Anticoagulants
- Anti-arythmiques
- Anti-diabétiques
- Lithium
- Anti-épileptiques
- Immunosuppresseurs, antimitotiques
- Certains antibiotiques : aminoglycosides, vancomycine



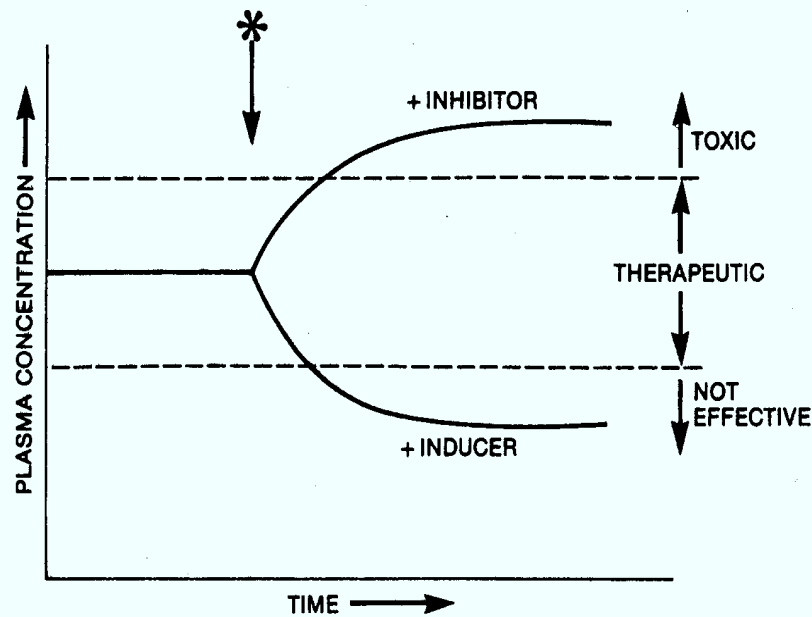
Phénytoïne : cinq patients; changement des concentrations plasmatiques en fonction de la posologie ; PK non linéaire



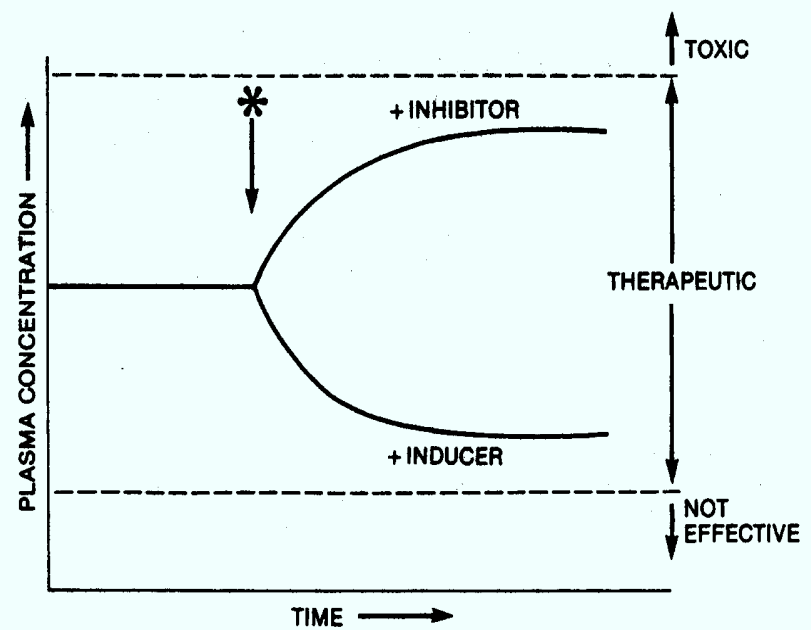
Situation Dependent Effects of an Interaction

Therapeutic Index



Narrow



Large



Ex Mme Louise, 84 ans

HUG  
Hôpitaux Universitaires de Genève N° 127230

Belle-Idée GENEVE, LE 28/3/00

Di: [redacted] Louise
1916

Rp:

- 1) Cordorone 200 sup 1x/j 1eo
- 2) Depifou 1gr, 3x/j 1eo
- 3) Dalmedorm 15 sup 1x/j 1eo
- 4) Calcimagon D3 2cp. 1eo
- 5) Bitropen 5 sup, 1x/j 1eo
- 6) Colebrex 100 sup, 2x/j 1eo
- 7) Aspino 100 sup 1x/j 1eo
- 8) Percutanol 1cp. 1eo
- 9) Viterubin 1000 sup 1x/mois 1eo

Timbre de l'unité ou du service: [redacted] Timbre du médecin: [redacted]

Hefer: [redacted] Dr. [redacted]

SIGNATURE: [redacted]

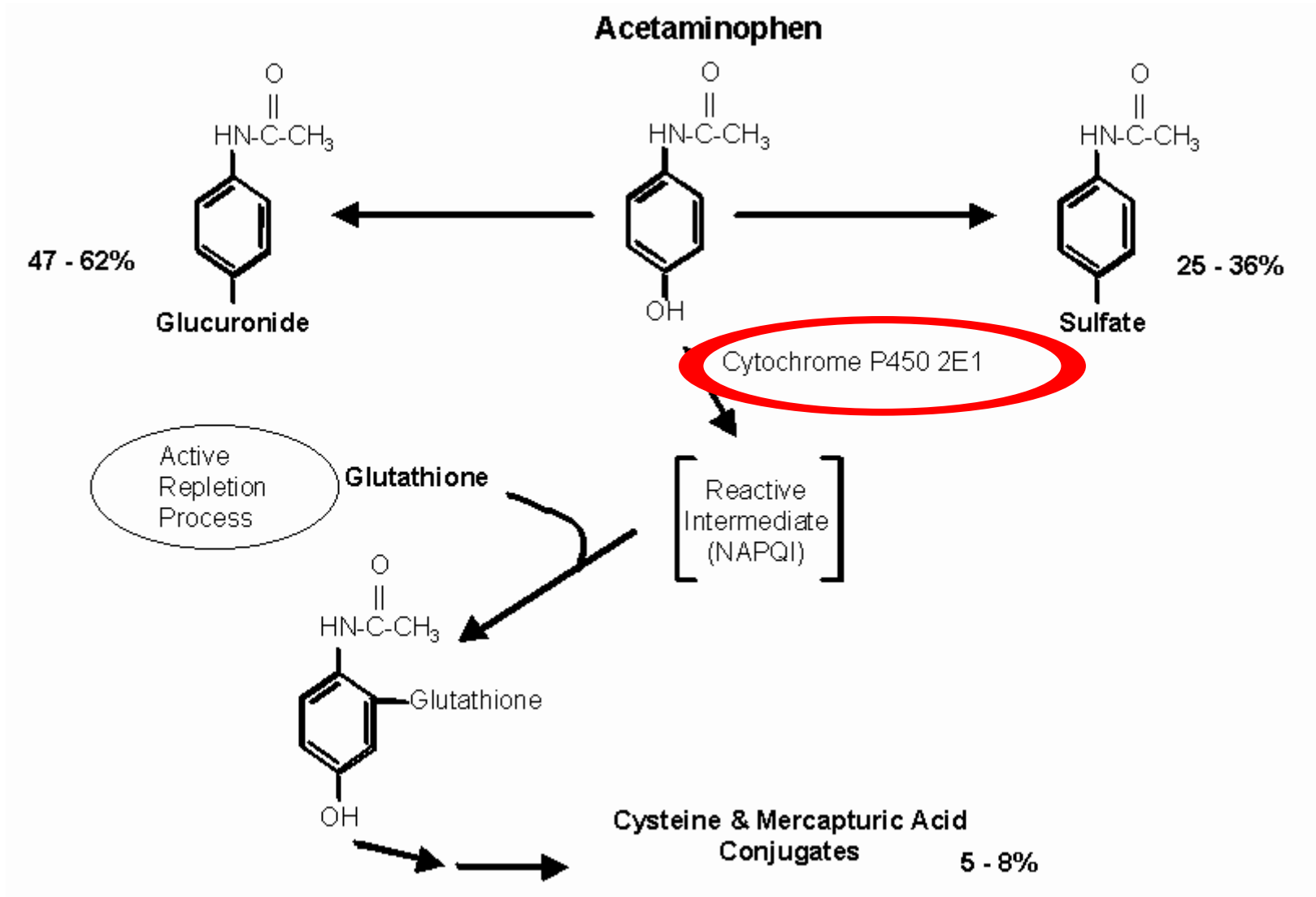
- Médicaments à longue demi-vie?
- Médicaments à index thérapeutique étroit?
- Autres problèmes?

Cytochromes P450 et polymédication :

l'amiodarone (Cordarone) inhibe les CYP2C9, 2D6 et 3A4.

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève N° 127230
 Belle-Idée GENEVE, LE 28/3/00
 Di. [redacted] Luedde 1916
 Rp:
 1) Cordarone 200mg 1xj 1eo
 2) Daptjou 1gr, 3xj 1eo
 3) Dalmedorm 15mg 1xj 1eo
 4) Calcimagon D3 2sp. 1eo
 5) Ditropen 5mg, 1xj 1eo
 6) Colebrex 100mg, 2xj 1eo
 7) Aspino 100mg 1xj 1eo
 8) Percutanol 1sp. 1eo
 9) Viterubin 1000mg 1xj/mois 1eo
 Timbre de l'unité ou du service: Timbre du médecin: Dr. [redacted]
 Hefer [redacted] SIGNATURE: [redacted]

médicaments	substrat	inhibiteur
amiodarone		2C9, 2D6, 3A4
paracétamol	1A2 2E1 3A4	
célécoxibe	2C9	
flurazépam	2C19 3A4	



Overview of paracetamol (acetaminophen) metabolism

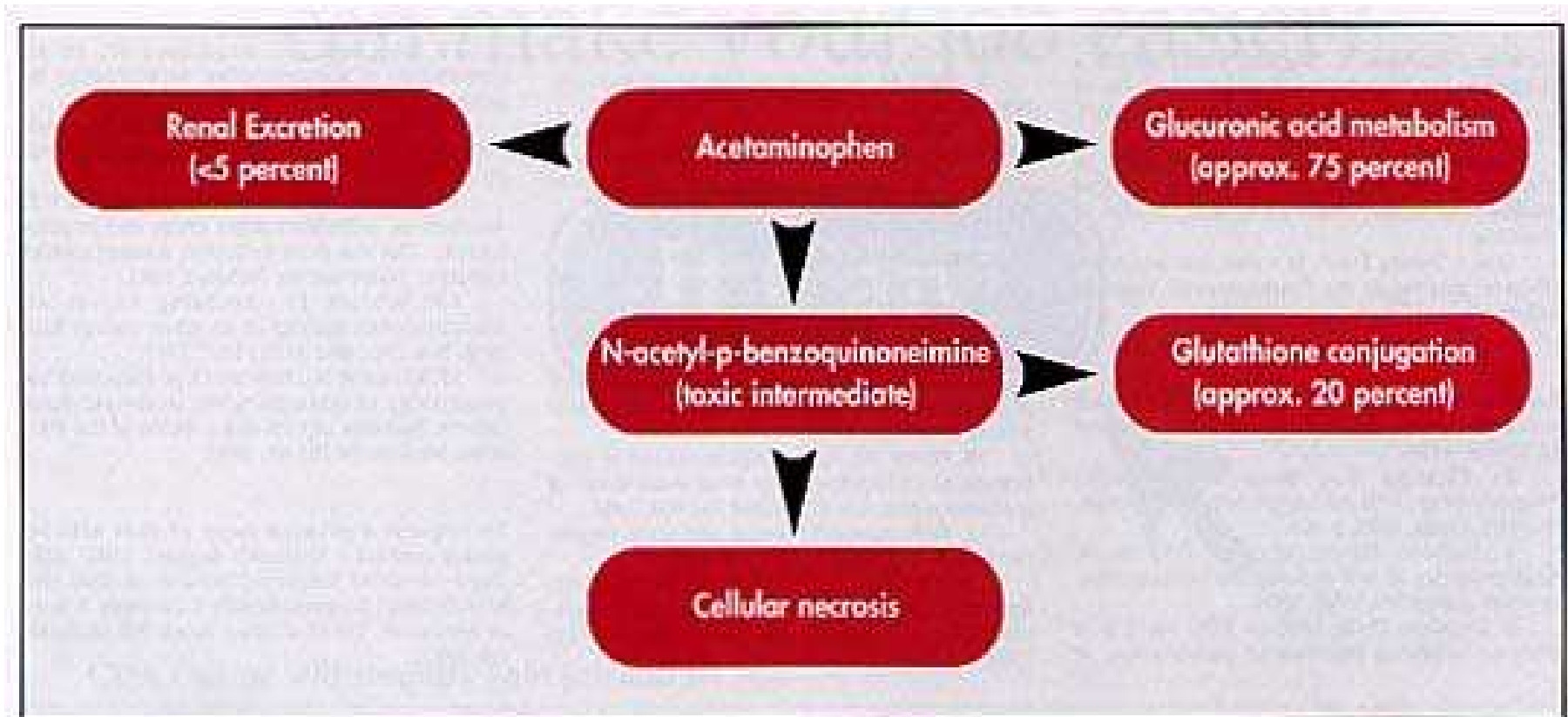




Figure 1

Cytochromes P450 et polymédication

l'amiodarone (Cordarone)
inhibe les CYP2C9, 2D6 et
3A4

Le flurazépam (Dalmadorm)
est la prodrogue du
desalkylflurazépam (t_{1/2} 50
à 100h) via le N-
hydroxyethylflurazépam

Le célécoxibe
(Celebrex) est
substrat du 2C9

HUG  
Hôpitaux Universitaires de Genève N° 127230

Belle-Idée GENEVE, LE 28/3/00

D: [redacted] Louise
1916

Rp:

- 1) Cordarone 200 sup 1x/j 1eo
- 2) Dep/jou 1gr, 3x/j 1eo
- 3) Dalmadorm 150 sup 1x/j 1eo
- 4) Calcimagon D3 2cp. 1eo
- 5) Bitropen 5 sup, 1x/j 1eo
- 6) Celebrex 100 sup, 2x/j 1eo
- 7) Aspirino 100 sup 1x/j 1eo
- 8) Percutanol 1cp. 1eo
- 9) Viterubin 1000 sup 1x/mois 1eo

Timbre de l'unité ou du service: Hefer [redacted]

Timbre du médecin: Dr. [redacted]

SIGNATURE: [redacted]

Médicaments à problème chez le sujet âgé

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève N° 127230

Belle-Idée GENEVE, LE 28/3/00

Dr. [redacted] Lœwde 1916

Rp:

- 1) Cordorone 200 sup 1x/j 1eo
- 2) Daptjou 1gr, 3x/j 1eo
- 3) Dalmedorm 15sup 1x/j 1eo
- 4) Calcimagon D3 2sp. 1eo
- 5) Ditropan 5 sup, 1x/j 1eo
- 6) Celebrex 100 sup, 2x/j 1eo
- 7) Aspirino 100 sup 1x/j 1eo
- 8) Percutanol 1sp. 1eo
- 9) Viterubin 1000 sup 1x/mois 1eo

Timbre de l'unité ou du service: [redacted] Timbre du médecin: [redacted]

Hefer [redacted] Dr. [redacted]

SIGNATURE: [redacted]

oxybutinine (Ditropan)
Effets indésirables
anticholinergiques

paracétamol,
celecoxibe : → risque
d'IR

Systematique de revue : la grille de validation de la prescription

- 1) Est-ce qu'il y a encore une indication pour chaque traitement ?
- 2) Quel est l'objectif thérapeutique ? Est-il atteint ?
- 3) Faut-il un traitement additionnel (nouveau, synergique, préventif) ?
- **4) Est-ce qu'il y a des médicaments à marge thérapeutique étroite?**
- 5) Est-ce qu'il ya des contre-indications physiologiques?
 - Des allergies?
 - Une insuffisance rénale?
 - $Cl_{cr} = [(150 - \text{âge}) \times \text{poids}] / \text{créatininémie} = \dots\dots\dots$
 - Une insuffisance hépatique?
- 6) Est-ce qu'il y a une adaptation posologique à faire?
- 7) Y a-t-il des interactions médicamenteuses cliniquement relevantes?
- 8) La prescription porte-t-elle atteinte à :
 - La mobilité du patient?
 - Sa cognition?
 - Sa continence?
 - Son aptitude à s'alimenter?
- 9) Est-ce que le patient prend ses médicaments?
- 10) Le médicament est-il conforme aux référentiel local
- 11) Le médicament fait-il l'objet de restrictions légales de vente? Sont-elles respectées?

Consultation de gérontopharmacologie clinique Bip 755-6560



FIN !

