

# PHARMACOTHÉRAPIE DU SUJET ÂGÉ : primum non nocere !

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Le patient âgé, atteint de diverses maladies chroniques, est généralement confronté à une polymédication qui l'expose à des manifestations indésirables potentielles. Celles-ci peuvent s'expliquer par des particularités pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques qui rendent le patient âgé plus vulnérable vis-à-vis des effets de certains médicaments. Le recrutement des patients âgés dans les essais cliniques laisse souvent à désirer de telle sorte qu'il n'est pas toujours aisé de déterminer le réel rapport bénéfices/risques d'un médicament dans cette population. A l'évidence, l'iatrogénie y est fréquente de telle sorte qu'une altération inexpliquée de l'état de santé d'un sujet âgé doit faire évoquer une éventuelle origine médicamenteuse. Ce constat doit inciter le clinicien à une prescription raisonnée et raisonnable des médicaments chez la personne âgée, en s'interrogeant non seulement sur l'intérêt d'initier un traitement pharmacologique, mais aussi sur l'opportunité d'interrompre éventuellement une thérapie en cours, inutile, voire dangereuse. Plutôt que la polymédication en tant que telle, c'est plutôt la prescription inappropriée qui doit être évitée chez la personne âgée.

**MOTS-CLÉS :** *Gériatrie - Manifestations indésirables - Médicament - Polymédication - Sécurité - Sujet âgé*

## INTRODUCTION

D'une façon générale, les sujets âgés sont les plus grands consommateurs de médicaments (1) et les plus exposés à des complications liées à la prise de médicaments, dont certaines sont parfois prescrites de façon inappropriée (2). Les particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé ont déjà été envisagées dans la Revue Médicale de Liège il y a plus de 15 ans (3) et dans la Revue Médicale Suisse il y a 8 ans (4), tandis que les grands principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie ont fait l'objet d'une publication plus récente bien documentée (5). Des manifestations indésirables liées à la prise de médicaments sont une cause fréquente d'hospitalisation chez les personnes âgées, même si elles peuvent être fréquemment non diagnostiquées de façon précise (6). Nombre de ces hospitalisations pourraient être évitées si les médecins étaient mieux informés et plus attentifs en ce qui concerne la pharmacothérapie des sujets âgés. C'est d'autant plus vrai que les classes de médicaments les plus souvent

## PHARMACOTHERAPY IN THE ELDERLY : PRIMUM NON NOCERE !

**SUMMARY :** Elderly patients, having various chronic diseases, are generally exposed to polypharmacy that may lead to potential adverse events. The latter may be explained by pharmacokinetic and pharmacodynamic particularities that render elderly individuals more vulnerable when exposed to certain medications. Recruitment of elderly patients in clinical trials is often limited, so that it is not always easy to determine the real benefit/risk ratio of pharmacotherapy in this population. Obviously, iatrogenicity is quite frequent. Therefore, in front of unexplained alterations of health status in an elderly individual, the physician should consider the possibility of a drug adverse effect. Because of this situation, the physician should envisage a reasonable drug prescription in an elderly patient. Especially, not only the initiation of drug therapy should be carefully analyzed, but also the opportunity to eventually stop a medication that may be useless or even dangerous. Rather polypharmacy *per se*, it is the inappropriate prescription that should be avoided in the elderly.

**KEYWORDS :** *Adverse events - Drug therapy - Elderly - Geriatrics - Polypharmacy - Safety*

responsables de ces hospitalisations en urgence sont relativement limitées et concernent des médicaments à index thérapeutique étroit comme les anticoagulants, les agents hypoglycémisants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (7).

Le but de cet article est de rappeler quelques grands principes de la pharmacothérapie chez les personnes âgées, de façon à minimiser les risques et respecter ainsi la maxime «*primum non nocere* !».

## ESSAIS CLINIQUES INSUFFISANTS

La pharmacothérapie est de plus en plus guidée par les résultats d'essais cliniques contrôlés, constituant le fondement même de la médecine factuelle («Evidence-Based Medicine») (8). Force est cependant de reconnaître que, dans la plupart des cas, les patients âgés, *a fortiori* s'ils sont fragiles, sont exclus de ce type d'études. On ne peut que déplorer ce constat de carence. En effet, dans bon nombre de cas, le clinicien est obligé de raisonner son approche thérapeutique chez le sujet âgé en se basant sur des données obtenues chez des patients plus jeunes, ce qui peut avoir des conséquences cliniques dommageables en raison des particularités, cliniques et pharmacologiques, du sujet âgé. Les agences réglementaires ont été

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

conscientisées récemment à ce problème et exigent maintenant, de plus en plus, des études cliniques dûment réalisées dans cette population spéciale, particulièrement si le médicament en cours de développement concerne une pathologie fréquemment rencontrée chez les personnes âgées. Cependant, même si des sujets âgés sont inclus dans certains essais, les patients dits fragiles, par ailleurs de plus en plus souvent rencontrés en médecine courante, sont généralement exclus, soit suite aux restrictions liées au protocole d'étude même, soit pour des raisons pratiques de recrutement (9).

#### DIFFÉRENCES PHARMACOCINÉTIQUES

Les changements physiologiques liés à l'avancée en âge de même que certaines modifications liées à des pathologies (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque) modifient les propriétés pharmacocinétiques de nombreux médicaments chez la personne âgée (1, 4). Toutes les grandes étapes de la pharmacocinétique peuvent être affectées : absorption, distribution, métabolisme, élimination (tableau I) (5). Il importe d'accorder une attention toute particulière aux médicaments à index thérapeutique étroit avec lesquels des différences pharmacocinétiques peuvent conduire à des répercussions cliniques parfois importantes. C'est le cas, par exemple, des anti-vitamines K, de la digoxine, des hypoglycémisants oraux, du lithium, des tricycliques, des anti-épileptiques, etc.

L'altération physiologique de la fonction rénale est inhérente à l'avancée en âge, mais elle peut être aggravée par des pathologies (hypertension, diabète, insuffisance cardiaque) ou par des médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs du système rénine-

angiotensine, ...). Dès lors, chez le sujet âgé, il conviendra d'être particulièrement attentif aux médicaments à élimination rénale préférentielle ou exclusive, de façon à respecter les ajustements posologiques nécessaires en fonction de la diminution du débit de filtration glomérulaire. Enfin, une réduction de la posologie devra également être envisagée chez les sujets amaigris ou chez ceux avec un taux d'albumine diminuée (ce qui peut augmenter la fraction libre de certains médicaments). Pour les médicaments à index thérapeutique étroit et chez lesquels un monitoring des taux plasmatiques est possible, les effets indésirables ou toxiques peuvent survenir dans les valeurs normales de l'intervalle des concentrations plasmatiques si bien qu'il vaut mieux viser, chez la personne âgée, les valeurs inférieures de la fenêtre thérapeutique (5).

#### DIFFÉRENCES PHARMACODYNAMIQUES

Une sensibilité augmentée à certains médicaments prédispose la personne âgée à des réactions exagérées pouvant conduire à des manifestations indésirables, indépendamment des modifications pharmacocinétiques susmentionnées (1). A titre d'exemple, citons le risque accru d'hypotension orthostatique lié à la prescription de divers traitements anti-hypertenseurs chez le sujet âgé. D'une façon générale, le sujet âgé est plus sensible à la prise de psychotropes (y compris les benzodiazépines), d'anticholinergiques, d'opiacés, de médicaments interférant avec la conduction cardiaque, ... C'est particulièrement le cas chez des patients avec une homéostasie fragile (9). Il faut être attentif vis-à-vis d'effets pharmacologiques habituellement non cliniquement significatifs chez un sujet dans la force de l'âge, mais qui risquent d'avoir des conséquences néfastes chez les patients âgés vulnérables. La prudence consiste donc à faire, au moins pour certaines classes de médicaments, une titration plus progressive chez le sujet âgé par comparaison à celle habituellement appliquée chez un sujet plus jeune et, parfois, à limiter la dose maximale qui peut être réduite de moitié (par exemple, pour les psychotropes). Il ne faut cependant pas tomber dans l'excès inverse et se contenter systématiquement de faibles doses, sous prétexte que le patient est âgé, puisqu'un sous-dosage conduirait alors à une perte d'efficacité, voire une complète inutilité.

TABLEAU I. MODIFICATIONS DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Étapes	Modifications
Absorption	↑ pH gastrique ↓ Motilité gastro-intestinale ↓ Protéines responsables de transport actif
Distribution	↑ Masse adipeuse ↓ Eau corporelle totale ↓ Albumine sérique
Métabolisme	↓ Flux sanguin hépatique ↓ Masse hépatocytaire ↓ Activité enzymatique (phase I)
Élimination	↓ Flux sanguin rénal ↓ Filtration glomérulaire ↓ Sécrétion tubulaire

## POLYMÉDICATION ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La personne âgée est confrontée à la coexistence de plusieurs maladies chroniques qui l'exposent à la prise d'agents pharmacologiques de plus en plus nombreux (4). Bien entendu, le risque d'interactions augmente avec le nombre de médicaments consommés. Ces multiples médicaments peuvent donner lieu à des interactions pharmacocinétiques, modifiant les taux plasmatiques attendus pour certains d'entre eux, ou encore à des interactions pharmacodynamiques, conduisant à des réactions cliniques le plus souvent excessives (10). Il en résulte des manifestations indésirables, parfois graves (11, 12).

Un autre problème résultant de la polymédication est la mauvaise adhésion au traitement prescrit (13). Le patient privilégie certains médicaments au détriment d'autres, en se basant sur des arguments subjectifs qui ne reposent généralement pas sur une logique médicale. Par ailleurs, des troubles cognitifs ou fonctionnels divers peuvent conduire à de véritables erreurs dans la prise des médicaments, en particulier lorsque la pharmacothérapie est complexe (14). Ce phénomène peut encore être aggravé avec la multiplicité des génériques qui peut perturber le patient non dûment averti. D'une façon générale, il est important que le patient participe à son plan thérapeutique et le comprenne parfaitement, ce qui est souvent plus difficile chez une personne âgée. Le risque d'automédication est également présent dans cette population. Il peut donner lieu à des manifestations indésirables inattendues, résultant parfois d'interactions médicamenteuses insoupçonnées.

## IATROGÉNIE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Comme les manifestations indésirables des médicaments sont susceptibles d'interférer avec l'homéostasie déjà précaire de la personne âgée, elles peuvent précipiter ou exagérer certains syndromes gériatriques bien connus comme l'hypotension orthostatique, les troubles cognitifs avec parfois delirium, la déshydratation et les troubles électrolytiques, l'incontinence urinaire, voire certains syndromes généraux comme l'anorexie, la fatigue avec faiblesse généralisée, la perte de poids ou encore la diminution de la mobilité. Ces syndromes gériatriques risquent donc d'être interprétés comme faisant partie inéluctablement du processus de vieillissement alors qu'ils sont potentiellement réversibles si le diagnostic est

correctement posé et si la cause, à savoir le médicament responsable, est interrompu. La règle est, donc, que tout nouveau symptôme conduisant à une perte d'autonomie fonctionnelle ou une altération de l'état de santé inattendue chez une personne âgée devrait faire l'objet d'un questionnement quant à une éventuelle origine iatrogène (5, 15).

Une autre erreur d'interprétation possible réside dans le fait que les manifestations indésirables peuvent être interprétées par le médecin comme une nouvelle pathologie, ce qui conduit à la prescription de médicaments supplémentaires et, donc, à une véritable escalade contre-productive, appelée aussi « cascade médicamenteuse » (5).

Les troubles de la posture et de l'équilibre induits par des médicaments, conduisant à des chutes et des fractures, sont particulièrement redoutables chez la personne âgée (16). Un des objectifs majeurs de la prise en charge d'un sujet âgé est de réduire, autant que faire se peut, le risque de manifestations indésirables liées à des médicaments (17).

## PLAIDOYER POUR UNE PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE APPROPRIÉE

Le patient âgé peut présenter un ensemble complexe de problèmes multiples et ceux-ci peuvent parfois être aggravés par la prise de certains médicaments (4) (fig. 1). Idéalement, il convient de distinguer l'ordre de priorité et le degré d'urgence des différents problèmes, mais la tâche peut s'avérer délicate compte tenu du caractère fréquemment atypique de certaines plaintes dans un contexte gériatrique (5). La polypharmacie est particulièrement importante parmi les personnes séjournant dans des mai-

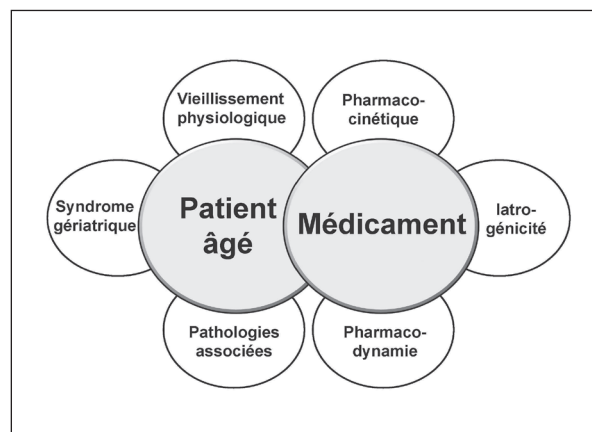


Figure 1. Illustration des interactions complexes entre patient âgé et pharmacothérapie.

sons de repos. Tous les médicaments prescrits ne sont sans doute pas indispensables, voire utiles. Cependant, la polymédication n'exclut certainement pas le risque qu'un médicament potentiellement très utile ne soit pas prescrit chez un sujet âgé. En l'absence de preuves disponibles et en raison d'un âge jugé, à tort, trop avancé – l'âge physiologique doit supplanter l'âge chronologique, dans l'analyse –, le médecin peut parfois ne pas prescrire des médicaments qui pourraient, pourtant, s'avérer très bénéfiques (5). L'autre versant de la problématique est cependant plus fréquemment rencontré dans la pratique.

Selon certaines études, environ 50 % des personnes âgées prennent au moins un médicament qui n'est pas nécessaire d'un point de vue médical (2). La prescription d'un médicament est un geste trop souvent banalisé par le médecin, mais qui mérite, pourtant, une attention particulière (18). Les médicaments sont qualifiés de non appropriés lorsqu'ils ont une efficacité qui n'a pas été prouvée ou quand ils ont un profil d'innocuité défavorable par rapport aux autres solutions thérapeutiques disponibles. Il convient de bien maîtriser les grands principes d'instauration d'un traitement pharmacologique chez la personne âgée, mais aussi ceux de la cessation d'un tel traitement (5). Le praticien remet trop peu souvent en question le bien-fondé d'un traitement instauré de longue date, ce qui peut également correspondre à une autre forme d'inertie thérapeutique (19). Cette attitude peut conduire à un empilement des médicaments, ce qui est particulièrement dommageable chez le sujet âgé fragile (9, 20). Il convient de faire une évaluation précise de la pharmacothérapie selon un processus qui inclut des notions gériatriques (5) et ne pas hésiter à envisager une certaine désescalade médicamenteuse.

La notion de prescription inappropriée englobe différentes modalités qui sont fréquemment rencontrées dans la population âgée (21) :

- L'administration de médicaments à risque d'effets indésirables alors qu'il existe des alternatives aussi efficaces et plus sûres («mauvaise prescription»);
- L'emploi simultané de médicaments qui sont bien connus pour engendrer des interactions potentiellement néfastes («mauvaise prescription»);
- L'administration de médicaments indiqués, mais prescrits à des posologies ou pour des durées incorrectes («mauvaise prescription»);

- L'utilisation de médicaments qui ne sont pas cliniquement indiqués («sur-prescription»);

- L'absence d'utilisation de médicaments potentiellement bénéfiques et cliniquement indiqués («sous-prescription»).

Plusieurs indicateurs de prescriptions inappropriées ont été développés. Ils peuvent être «explicites», c'est-à-dire se basant sur des critères plus ou moins objectifs dérivés de la littérature, ou «implicites», à savoir reposant plutôt sur des jugements cliniques de la part du praticien et, donc, plus subjectifs. La plupart étudient la mauvaise prescription ou la sur-prescription alors qu'une minorité se focalise sur la sous-prescription de médicaments cliniquement indiqués. Une liste de ces deux types de critères utilisés dans les divers indicateurs de prescription inappropriée a été rapportée dans une publication récente consacrée à la pharmacothérapie en gériatrie (21).

Les bases rationnelles d'une bonne utilisation des médicaments chez les personnes âgées sont indispensables à connaître (1) puisqu'il s'avère que la prescription inappropriée est relativement courante en gériatrie (21). Des interventions doivent être mises en place pour améliorer la prescription dans la population âgée, notamment dans les maisons de repos, si l'on veut réduire significativement les conséquences cliniques négatives d'une consommation de médicaments inappropriés (22). Néanmoins, il y a peu d'études, disponibles actuellement, démontrant clairement un impact positif de ce type d'approche en termes de réduction de la morbidité (en ce compris la perte d'autonomie) et de la mortalité des sujets âgés (22). Chez la personne âgée à domicile, l'utilisation d'un pilulier-semainier peut limiter le risque d'erreurs, à condition que les modalités de son utilisation soient bien comprises.

## CONCLUSION

Compte tenu du vieillissement de la population et de la multiplicité des maladies chroniques, le médecin praticien est, de plus en plus, confronté à proposer une pharmacothérapie, plus ou moins complexe, à des patients âgés. Cette prise en charge pharmacologique est plus délicate chez une personne âgée que chez un sujet d'âge moyen et ce, pour de multiples raisons, qu'elles soient d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Le traitement médicamenteux d'une personne âgée doit donc faire l'objet d'une attention toute particulière de la part du médecin et d'une remise en question



régulière quant à son ratio bénéfices/risques, en particulier chez le sujet âgé présentant une fragilité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Shi S, Morike K, Klotz U.— The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, **64**, 183-199.
2. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER.— Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, **13**, 57-65.
3. Scheen AJ.— Particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 201-204.
4. Wotquenne P, Petermans J, Scheen AJ.— La prescription médicamenteuse chez la personne âgée : que devons-nous savoir ? *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1878-1883.
5. Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L.— Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient. *Pharmactuel*, 2008, **41**, 11-25.
6. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, et al.— Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*, 2012, **35** Suppl 1, 29-45.
7. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.— Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2002-2012.
8. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
9. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW.— Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, **69**, 319-326.
10. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
11. Queneau P.— Complications de la polymédication, en particulier chez les personnes âgées. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2006, **161**, 408-421; discussion 422-404.
12. Hines LE, Murphy JE.— Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly : a review. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, **9**, 364-377.
13. Scheen AJ.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
14. Aspinall S, Sevic MA, Donohue J, et al.— Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, **5**, 75-84.
15. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT.— Medication use and functional status decline in older adults : a narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, **9**, 378-391.
16. de Groot MH, van Campen JP, Moek MA, et al.— The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drugs Aging*, 2013, **30**, 901-920.
17. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, et al.— Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*, 2013, **87**, 331-336.
18. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
19. Scheen AJ.— Inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
20. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al.— Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging*, 2013, **30**, 285-307.
21. Pepersack T.— La prescription inappropriée en gériatrie. *Rev Med Brux*, 2013, **34**, 295-300.
22. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, et al.— Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, **5**, CD008165.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.