

Mise au point

# Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé

Juin 2005



Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



# Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé

*La iatrogénèse médicamenteuse constitue un problème de santé publique tout particulièrement d'actualité chez les personnes âgées.*

*La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fixe comme objectif de parvenir d'ici 5 ans à la réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées, et à la réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse entraînant une hospitalisation.*

Les sujets âgés peuvent être définis comme étant les personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologiques. Ils sont particulièrement exposés au risque de iatrogénèse médicamenteuse : en 2001, les plus de 65 ans représentaient 16% de la population et consommaient 39% des médicaments prescrits en ville<sup>1</sup>.

Les études ont montré que les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans<sup>2</sup> et que 10 à 20% de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation<sup>3</sup>. Ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés par la sous-notification et la sous-identification de nombreux événements iatrogènes. De plus, 30 à 60% des effets indésirables des médicaments sont prévisibles et évitables<sup>4</sup> : on parle de iatrogénèse médicamenteuse évitable. Ils sont le plus souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique (mauvaise indication, non-respect des contre-indications, posologie excessive ou traitement trop prolongé), d'une mauvaise observance du traitement ou d'une automédication inappropriée<sup>5</sup> chez des patients polymédiqués, âgés et « fragiles ».

Une cause médicamenteuse doit être systématiquement évoquée devant toute altération de l'état de santé d'une personne âgée dont l'explication n'est pas d'emblée évidente. Les signes sont souvent peu spécifiques et peuvent se résumer à une altération de l'état général, des chutes, une perte d'autonomie ou une clinophilie.

Après une revue des principaux facteurs de risque à prendre en compte dans cette population, les règles générales s'appliquant à toute prescription et délivrance de médicament chez le sujet âgé sont rappelées. A la suite, des recommandations spécifiques sont définies pour les classes médicamenteuses considérées comme les plus à risque sur la base des données disponibles et en tenant compte de l'avis du groupe d'experts consulté.

1 Données CNAMTS, 2001

2 Bégaud B. et al. : Does age increase the risk of adverse drug reaction? . Br. J. Clin. Pharmacol ; 2002; 54 : 548-552

3 Doucet J. et al : Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. La presse médicale ; octobre 1999 ; 28 (32) : 1789-1793

4 Ankri J. : Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie et Société ; décembre 2002 ; 103 : 93-103

5 Queneau P. et coll. : Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas corrigés à partir d'une enquête transversale de l'APNET . Bull. Acad. Natle Méd 1992 ; 176 (4) : 511-529

## Principaux facteurs de risque à prendre en compte

Les facteurs de risque sont liés à l'âge du patient, au contexte socio-environnemental, à une mauvaise utilisation des médicaments ou encore aux médicaments eux-mêmes<sup>6</sup>.

### Facteurs de risque liés à l'âge

Lors du vieillissement, l'organisme subit des modifications notables. Ces facteurs peuvent avoir des conséquences d'une part sur l'action d'un certain nombre de médicaments et d'autre part, sur leur administration.

### Conséquences du vieillissement sur l'action des médicaments

En considérant d'une part les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, le vieillissement peut avoir des conséquences sur leur action dont il est nécessaire de tenir compte :

- la réduction de la fonction rénale est la plus importante : la posologie des médicaments à élimination rénale doit être adaptée au débit de filtration glomérulaire ;
- l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration chez les patients dénutris : il existe un risque potentiel de surdosage des médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques ;
- la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux : les distributions masse grasse/masse maigre et donc les volumes de distributions sont modifiés. Les médicaments lipophiles ont tendance à être stockés puis relargués ;
- la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut entraîner une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central (notamment effet sédatif).

En revanche, il ne semble pas à ce jour y avoir de traduction clinique patente d'une moindre métabolisation hépatique des médicaments qui serait due à l'âge.

En considérant d'autre part la pharmacodynamie des médicaments, le vieillissement peut aussi avoir des conséquences sur leur action dont il est nécessaire de tenir compte :

- le vieillissement du cœur, en particulier la perte du contingent de cellules nodales, peut entraîner une plus grande sensibilité à certains médicaments (troubles voire blocs conductifs) ;
- la fragilité osseuse nécessite de surveiller particulièrement le risque d'hypotension orthostatique lié à certains médicaments (chutes, fractures).

Ces modifications physiologiques co-existent le plus souvent avec de multiples pathologies et sont aggravées par des épisodes aigus intercurrents (déshydratation, décompensation cardiaque, maladies infectieuses...).

Ces épisodes aigus intercurrents (et leurs conséquences comme une insuffisance rénale) expliquent que même des médicaments pris depuis très longtemps peuvent être à l'origine d'un accident médicamenteux.

### Conséquences du vieillissement sur l'administration des médicaments

De nombreux facteurs sont susceptibles d'interférer avec l'administration des médicaments :

- la réduction des capacités physiques,
- les difficultés de communication,
- les troubles de la déglutition (risque de stagnation prolongée des médicaments dans la bouche et l'œsophage),
- la baisse de l'acuité visuelle ou de l'audition.

Les pathologies de la mémoire et les troubles de la compréhension doivent également être pris en compte.

Dans certains cas, il n'existe plus de possibilité de compensation aux phénomènes de perte de mémoire et de mauvaise observance, la seule solution devient alors la prise contrôlée par un tiers.

Un comportement suicidaire ou toxicomaniaque peut également être à l'origine d'effets indésirables médicamenteux.

### Facteurs de risques sociaux et environnementaux

Ces facteurs peuvent influencer la prise en charge médicale et le suivi thérapeutique, en particulier :

- l'isolement social ou géographique,
- la dépendance,
- le changement du mode de vie (déménagement, institutionnalisation),
- les conditions climatiques extrêmes<sup>7</sup>.

### Facteurs de risque liés à une mauvaise utilisation des médicaments

Plusieurs situations peuvent entraîner une mauvaise utilisation des médicaments :

- une prescription inadaptée : objectifs thérapeutiques inadaptés au malade, prescriptions non pertinentes au regard de l'indication/du choix de la classe médicamenteuse/de la dose et/ou de la durée, interactions médicamenteuses, association de médicaments ayant des effets indésirables communs et majorant leur toxicité, surveillance inadaptée, ré-évaluation du traitement insuffisante, médicaments inutiles ;
- une information insuffisante du patient et de son entourage ;
- une automédication inappropriée ;
- une mauvaise observance du traitement.

<sup>6</sup> Doucet J. et al : Iatrogénie médicamenteuse : Thérapeutique de la personne âgée. Ed Maloine, 1998 : 47-64

<sup>7</sup> Les mises au point « grand froid et médicaments » (décembre 2004) et « canicule et médicaments » (mai 2005) sont disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS

8 Perochon JM et al :  
Etude prospective  
des admissions  
de personnes âgées  
pour iatrogénie  
médicamenteuse  
en Poitou-Charentes.  
Etude URCAM, 1999

### Facteurs de risque liés aux médicaments

Lors de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation du profil de sécurité d'emploi d'un nouveau médicament chez les personnes âgées ne concerne le plus souvent que des effectifs relativement réduits.

D'autre part, les effets indésirables sont favorisés par la polymédication en réponse à une polyopathie fréquente. Une étude a montré que les effets indésirables sont plus fréquents lorsque la consommation médicamenteuse est plus importante<sup>8</sup>.

C'est la prise en compte de l'ensemble de ces facteurs de risque au moment de l'instauration, de la surveillance ou de la poursuite d'un traitement médicamenteux, qui permettra de diminuer la survenue d'événements indésirables.

## Recommandations générales

Chez les personnes âgées, il est indispensable de prendre en compte avant toute prescription les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments ainsi que les données de pharmacovigilance.

Quel que soit le profil de risque potentiel ou avéré des classes thérapeutiques utilisées, un bilan clinique et biologique minimal doit être réalisé régulièrement chez toute personne âgée polymédiquée.

Il comprend notamment :

↔ au plan clinique, la surveillance :

- du poids,
- de la pression artérielle (recherche d'une hypotension orthostatique),
- de la fréquence cardiaque ;

↔ au plan biologique, la surveillance :

- du ionogramme sanguin (notamment recherche d'une dyskaliémie),
- de la créatininémie (une créatininémie normale n'exclut pas une éventuelle insuffisance rénale),
- de la clairance de la créatinine (ml/min) évaluée par la formule de Cockcroft & Gault :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids (en kg)}}{0,81 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l)}}$$

$$\text{Femme} = \text{clairance de la créatinine} \times 0,85$$

Les patients ou leur entourage doivent être incités à informer le médecin de tout événement ou pathologie intercurrente pouvant remettre en cause un équilibre très souvent fragile, et augmenter le risque de détérioration d'une fonction rénale déjà précaire.

### Lors de la décision thérapeutique : s'informer sur le patient

- Considérer la maladie à prendre en charge, les pathologies associées et leur hiérarchisation en fonction de la situation présente.
- Tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque liés au patient pouvant favoriser la survenue d'un effet indésirable, en particulier en mesurant systématiquement la fonction rénale.
- Définir des objectifs thérapeutiques à court et moyen terme en prenant en compte les risques majeurs pour le patient et ses attentes ; ceci conduit à une hiérarchisation des traitements qu'il faudra respecter.

- Dresser la liste complète des médicaments pris par le patient, qu'ils soient sur prescription (et souvent de plusieurs prescripteurs) ou en automédication (armoire à pharmacie ou achat en officine sans ordonnance).
- Avant de prescrire, vérifier que les symptômes présentés par le patient ne sont pas des effets indésirables d'un ou d'une association de médicaments antérieurement reçus.
- Evaluer les capacités du patient à prendre seul ses médicaments et à s'impliquer dans la surveillance de son traitement ; sinon, s'assurer que son entourage pourra le faire.

#### Lors de la rédaction de l'ordonnance : maîtriser le traitement

- S'assurer que le traitement est réellement indiqué et indispensable, et qu'il est organisé en fonction de la hiérarchisation antérieurement définie.
- Limiter la polymédication et éviter tous les médicaments qui ne sont pas justifiés. A chaque nouvelle intervention, s'interpeller pour savoir quel médicament n'est plus indispensable et pourrait être supprimé.
- Privilégier des schémas thérapeutiques simples.
- Adapter (systématiquement à la fonction rénale) la posologie des médicaments en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques des médicaments et de l'ensemble des modifications physiologiques et/ou pathologiques du patient.
- Veiller à ne pas induire d'associations à l'origine d'interactions médicamenteuses ayant des conséquences cliniques.
- Eviter de prescrire des médicaments peu efficaces, de même que des médicaments à une posologie / un rythme / ou une durée de traitement non adaptés aux personnes âgées.
- S'assurer que la posologie proposée sera efficace (en cas de sous-dosage, risque d'inefficacité et d'inutilité chez le sujet âgé).
- Prévoir la durée du traitement, les modalités de surveillance et les modalités d'arrêt.
- Vérifier que les conditions d'administration sont adaptées au malade et que la prescription est précise, claire et compréhensible.
- Mettre en garde le patient contre l'auto-prescription de médicaments, et l'inciter à toujours prendre l'avis de son médecin ou de son pharmacien.
- Encourager l'observance du patient en le motivant, en lui expliquant son traitement, les objectifs thérapeutiques, les modalités de suivi et d'arrêt éventuel ; donner les explications à l'entourage du patient.
- Conseiller au patient et à son entourage d'avoir l'ensemble du traitement ou toutes les ordonnances, en cas d'hospitalisation d'urgence.

#### Lors du suivi thérapeutique : évaluer l'efficacité et la tolérance

- Ne pas oublier que tout symptôme clinique peut être l'expression d'un effet indésirable.

- Réévaluer régulièrement l'intérêt de chacun des médicaments en termes de bénéfice-risque individuel.
- Surveiller et adapter le traitement, notamment lors de nouvelles pathologies aiguës intercurrentes.
- Supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté (diagnostic erroné, mauvaise observance), soit à l'origine d'effet indésirable, soit non indispensable, en tenant compte de la pathologie traitée, de la hiérarchisation des pathologies, de l'état pathologique, et du risque de syndrome de sevrage.
- Toujours s'interroger sur la nécessité de poursuivre un traitement et éviter « l'accumulation des médicaments au fil des années ».
- L'arrêt de certains médicaments doit être progressif pour éviter les phénomènes de sevrage ou de rebond.

#### Lors de la délivrance par le pharmacien

- Consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient ; s'il n'est pas disponible, interroger le patient ou son entourage.
- Eviter de changer de marque de médicament générique lors du renouvellement d'un traitement.
- S'assurer que le patient peut prendre correctement ses médicaments (forme galénique, modalités d'administration).
- Expliquer l'ordonnance au patient et à son entourage : notamment pathologie(s) prise(s) en charge, modalités de traitement (schéma de prise, durée) pour chacun des médicaments.
- Incrire lisiblement la posologie sur les conditionnements et si nécessaire rédiger un plan de prise.
- Signaler au patient tout changement de présentation des médicaments qu'il prend régulièrement, en particulier tout changement de conditionnement (volume, couleur...), de forme galénique (forme, taille, couleur...).
- Vérifier aussi l'observance du traitement en posant par exemple les questions suivantes : « Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ? » ou « Lorsque vous vous sentez mieux ou plus mal, arrêtez vous ou modifiez vous la prise de vos médicaments ? ».
- Etre très prudent lors de la délivrance de certains médicaments achetés sans ordonnance.

Tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

## Recommandations par classe thérapeutique

*D'après les principales études recensées, les médicaments fréquemment en cause dans les effets indésirables chez le sujet âgé sont les médicaments à visée cardio-vasculaire, les médicaments du système nerveux central, les antalgiques et les AINS<sup>8;9</sup>. Ces éléments sont en partie confirmés par les notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance en 2003 : la fluindione, le furosémide, la spironolactone, la digoxine et l'amiodarone font partie des principes actifs les plus fréquemment mis en cause dans les notifications d'effets indésirables graves chez les patients de plus de 70 ans.*

Les recommandations visent ces différentes substances et classes thérapeutiques qui reflètent les pathologies majeures qu'elles traitent chez les sujets âgés. Elles visent également les classes médicamenteuses pour lesquelles le risque d'effet indésirable augmente lorsqu'il y a accumulation des facteurs de risque.

Ainsi, les classes thérapeutiques suivantes font l'objet de cette mise au point :

<b>Annexe 1 :</b> médicaments du système cardio-vasculaire. . . . .	Page 9
<b>Annexe 2 :</b> anticoagulants. . . . .	Page 13
<b>Annexe 3 :</b> psychotropes. . . . .	Page 14
<b>Annexe 4 :</b> anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) . . . . .	Page 16
<b>Annexe 5 :</b> antidiabétiques . . . . .	Page 17
<b>Annexe 6 :</b> anti-infectieux (antibiotiques) . . . . .	Page 18
<b>Annexe 7 :</b> statines . . . . .	Page 19
<b>Annexe 8 :</b> médicaments utilisés dans la démence . . . . .	Page 19

Les informations présentées pour chacune de ces classes ne sont pas exhaustives. Elles visent à attirer l'attention du prescripteur sur les points importants en termes d'instauration, d'adaptation, de suivi ou d'arrêt de traitement dans la population particulière que constituent les sujets âgés.

Ces données doivent être complétées par la consultation des monographies des spécialités concernées (RCPs), des mises au point ou recommandations disponibles sur le site internet de l'Afssaps pour certaines spécialités, et du thésaurus des interactions médicamenteuses<sup>10</sup>.

Un thésaurus « médicaments et sujets âgés » couvrant l'ensemble des classes thérapeutiques sera élaboré dans les prochains mois pour guider les professionnels de santé, et en particulier pour permettre un choix éclairé dans la prescription.

### ANNEXE I

## Médicaments du système cardiovasculaire

Classes thérapeutiques : Diurétiques (1), IEC et ARA II (2), Digitaliques (3),  $\beta$ -bloquants (4), Inhibiteurs calciques (5), Dérivés nitrés (6), Anti-arythmiques (7).

### De manière générale

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les deux situations suivantes :

- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de déshydratation et/ou de troubles hydroélectrolytiques (fièvre, troubles digestifs).

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  $\beta$ -bloquants, le vérapamil / le diltiazem / le bépridil, l'amiodarone, la plupart des anti-arythmiques, les antihypertenseurs centraux notamment la clonidine.

Ils doivent donc être utilisés avec prudence en surveillant, tout particulièrement au début du traitement, la fréquence cardiaque et si besoin l'électrocardiogramme (ECG). Leur association doit être évitée.

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, même ceux à visée urinaire.

### ➔ Diurétiques

- 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.
- 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, hypokaliémie, 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.

<sup>9</sup> Prescription médicamenteuse chez la personne âgée en Haute-Normandie : étude du risque iatrogénique. Etude URCAM, mars 1999

<sup>10</sup> Le thésaurus ou référentiel des interactions médicamenteuses (février 2005) est disponible sur le site internet de l'Afssaps

- Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec rétention hydrosodée, le furo-sémide 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.
- 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 hyperkaliémisants, 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.
  - le risque de toxicité propre des médicaments éliminés par voie rénale en cas d'insuffisance rénale (notamment biguanides et sulfamides hypoglycémisants, sels de lithium, statines, fibrates, anti-arythmiques, anti-épileptiques, digoxine).
  - 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.

### ➔ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

- 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.
- La spironolactone associée à un IEC a montré son efficacité pour réduire la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque sévère (classe III, IV) avec le risque, en particulier chez le sujet âgé, d'induire une insuffisance rénale et une hyperkaliémie (parfois mortelle). Si cette association est jugée nécessaire chez un patient âgé, la posologie de spironolactone doit être faible : 12,5 mg/j sans dépasser 25 mg/j sous

surveillance rigoureuse de la fonction rénale et de la kaliémie. La spironolactone ne doit par ailleurs pas être prescrite si la clairance de la créatinine est <30 ml/min ou si la kaliémie est > 5 mmol/l.

### ➔ Digitaliques (digoxine)

- La posologie doit être réduite chez le sujet âgé particulièrement sensible à l'action des digitaliques.
- La surveillance du traitement par digoxine repose :
  - sur une adaptation des posologies en fonction des concentrations plasmatiques, surtout en cas de déshydratation ou de modification du débit de filtration glomérulaire. Le seuil de toxicité est plus bas chez le sujet âgé que les normes habituelles des laboratoires. De faibles concentrations plasmatiques de l'ordre de 1 ng/ml sont habituellement suffisantes ;
  - sur la recherche des symptômes de surdosage (troubles digestifs, bradycardie).
- Attention au risque de majoration de la toxicité cardiaque de la digoxine avec les médicaments pouvant entraîner :
  - une hypokaliémie (certains diurétiques, corticoïdes, laxatifs stimulants) ;
  - des troubles du rythme (notamment :  $\beta$ -bloquants, vérapamil, amiodarone, quinidine, flécaïnide, disopyramide) ;
  - une augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption (certains macrolides).
- En cas d'association avec des médicaments hypokaliémisants, la kaliémie sera mesurée avant la mise en place du traitement puis elle sera périodiquement contrôlée.

### ➔ $\beta$ -bloquants

- Les  $\beta$ -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 de l'ECG étroite.
- Les collyres  $\beta$ -bloquants peuvent aussi donner lieu à des effets indésirables en raison d'un passage systémique.
- 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  $\beta$ -bloquants avec l'amiodarone ou les anticholinestérasiques expose à une majoration de la bradycardie.
- L'association à des médicaments hypoglycémisants peut masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie).
- Le rapport bénéfice-risque de la prescription d'un  $\beta$ -bloquant au cours de l'insuffisance cardiaque doit être évalué par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des

insuffisances cardiaques comme le recommande l'AMM. Le maintien de cette prescription en période de stress, de polymédication et/ou d'aggravation de la maladie cardiaque est au mieux évalué par une discussion entre ce médecin et le médecin traitant.

- L'arrêt du traitement doit être progressif.

### ➔ Inhibiteurs calciques

- Les inhibiteurs 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  $\beta$ -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).

### ➔ Dérivés nitrés

- 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 cardiovasculaires.

### ➔ 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  $\beta$ -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 deux fois par an et au moindre signe d'appel.
  - l'interaction de l'amiodarone avec les AVK nécessite une surveillance initiale plus fréquente de l'INR en raison de l'augmentation du risque hémorragique.

## ANNEXE 2

### Anticoagulants

Classes thérapeutiques : Héparines (1), Antivitamines K (2).

#### De manière générale

Le rapport bénéfice-risque doit être apprécié de façon différente chez le sujet âgé et chez l'adulte jeune compte tenu de la majoration des risques hémorragiques et thrombotiques avec le vieillissement : plusieurs enquêtes de pharmacovigilance ont d'ailleurs 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.

#### ➔ Héparines

- 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)<sup>11</sup>:
  - à dose curative, elles 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 :
  - 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 inexplicquée) afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations.
- L'association de l'héparine est déconseillée avec les AINS par voie générale (y compris les coxibs) et l'aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

#### ➔ Antivitamines K (AVK)<sup>12</sup>

- 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 ;

<sup>11</sup> Le point sur « les héparines de bas poids moléculaire » (avril 2002) est disponible sur le site internet de l'Afssaps

<sup>12</sup> Le point sur « les médicaments antivitamine K » (janvier 2004) est disponible sur le site internet de l'Afssaps



- une adaptation de la dose s'effectuant en contrôlant l'INR (International Normalized Ratio) 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.
- 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 et 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.
- 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).

### ANNEXE 3 Psychotropes

Classes thérapeutiques : Anxiolytiques et Hypnotiques (1), Antidépresseurs (2), Neuroleptiques (3), Thymorégulateurs (4).

#### De manière générale

Il faut respecter les indications, les durées de traitement, les posologies initiales ; tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique associée ; éviter d'associer les psychotropes entre eux en raison en particulier d'une augmentation du risque de chutes, de troubles de la vigilance et/ou d'effets anticholinergiques pour certains d'entre eux.

#### ➔ Anxiolytiques et Hypnotiques

- L'emploi au long cours des benzodiazépines et produits apparentés est déconseillé

chez les personnes âgées en raison du risque d'accoutumance, d'impossibilité de sevrage, de masquage de dépression et d'apparition ou d'aggravation de troubles mnésiques.

- En cas d'insomnie, l'emploi de la zopiclone ou du zolpidem entraîne moins de perturbations physiologiques comme l'ont montré de multiples données d'enregistrement du sommeil.
- Tout particulièrement avec les benzodiazépines :
  - Respecter les indications, à savoir en général :
    - > Pour les benzodiazépines possédant une indication dans l'anxiété : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes.
    - > Pour les benzodiazépines possédant une indication dans les troubles du sommeil, les indications sont limitées aux troubles du sommeil suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.
  - Diminuer les posologies initiales de moitié.
  - Rediscuter régulièrement et systématiquement l'indication.
  - Privilégier les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (par exemple : temazepam, loprazolam, oxazepam, lormetazepam). En effet, il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.
  - Attention au risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant pouvant favoriser les chutes.
  - Planifier avec le patient l'arrêt du traitement dès son instauration. Arrêter le traitement en cas de survenue de troubles du comportement, auxquels le sujet âgé est particulièrement exposé<sup>13</sup>. L'arrêt doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

#### ➔ Antidépresseurs

- Lors d'un traitement par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), le risque d'hyponatrémie doit être surveillé. Il peut se manifester par un syndrome confusionnel voire des convulsions.
- En cas de traitement par imipraminique, qui ne doit jamais être utilisé en première intention et qui est indiqué exceptionnellement après 75 ans :
  - Commencer le traitement à la moitié de la posologie minimale recommandée puis augmenter progressivement ;
  - La surveillance clinique régulière est indispensable en raison d'une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation, ainsi qu'aux complications dues à l'effet anti-cholinergique (constipation, iléus paralytique, rétention d'urine, glaucome aigu, confusion mentale).
- L'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

#### ➔ Neuroleptiques

- Leur emploi doit être réservé aux seuls symptômes psychotiques (agitation, confusion aiguë) clairement établis des sujets âgés et il doit être évité en cas d'hallucinations ou de syndrome confusionnel d'origine organique.

<sup>13</sup> La lettre aux prescripteurs « sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » (septembre 2001) est disponible sur le site internet de l'Afssaps

- Réévaluer régulièrement l'indication afin d'éviter tout traitement prolongé injustifié.
- La durée du traitement peut aller de quelques jours à plusieurs années. Aussi, lorsqu'il s'agit d'un traitement au long cours, la posologie minimale efficace doit toujours être recherchée.
- Rechercher à chaque consultation l'apparition d'un syndrome extrapyramidal et de mouvements anormaux.
- Surveiller :
  - l'espace QT à l'ECG avec les classes ou substances suivantes : phénothiazines, butyrophénones, benzamides, pimozide et certains neuroleptiques atypiques (rispéridone) ;
  - l'apparition d'effets anticholinergiques.
- Attention au risque de potentialisation des effets indésirables :
  - lors de l'association à d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques antalgiques, codéine, anti-histaminiques de classe 2, autres psychotropes, anticholinergiques) ;
  - lors de l'association à des substances anticholinergiques et aux neuroleptiques « cachés » (flunarizine, métoprolamide).
- Chez les patients traités pour une altération des fonctions cognitives, un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire a été récemment mis en évidence.

### ➔ Thymorégulateurs

- Les posologies initiales et d'entretien doivent être réduites puis augmentées progressivement en fonction de la réponse clinique.
- Le lithium est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min), à moins de pouvoir exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithémie.
- L'association du lithium est déconseillée avec les AINS, IEC, ARA II ou les diurétiques (risque d'augmentation de la lithémie) ainsi qu'avec les neuroleptiques à fortes doses (syndrome confusionnel et risque d'augmentation rapide de la lithémie avec certains neuroleptiques) ou la carbamazépine (risque de neurotoxicité). L'association avec les IRS doit être utilisée avec prudence (risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique).
- Les autres thymorégulateurs peuvent être mal tolérés chez les patients âgés.

## ANNEXE 4

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Leur utilisation doit être très prudente chez toute personne âgée en raison du risque de mauvaise tolérance digestive et du risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Leur utilisation est déconseillée quelle que soit la classe en cas de cardiopathie sous-jacente (risque de décompensation cardiaque).

- Les coxibs<sup>14</sup> sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire). Ils doivent être utilisés avec prudence par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, tels qu'une hypertension, un taux de cholestérol élevé, un diabète ou un tabagisme.
- En dehors de certains rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, le recours à un AINS ne doit être envisagé qu'après l'échec du paracétamol et/ou des autres modalités thérapeutiques appropriées à l'affection en cause.
- Le traitement doit être aussi court que possible et à la dose minimale efficace.
- Surveiller :
  - la fonction rénale et l'hydratation en raison de la néphrotoxicité ;
  - la tolérance digestive : en effet, les patients âgés sont plus à risque d'effets indésirables graves à type de perforation et/ou d'hémorragie digestives. Une protection gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, misoprostol) doit être envisagée.
- Attention aux co-prescriptions/co-administrations des AINS avec certains médicaments à visée cardiovasculaire ou des anticoagulants :
  - l'association aux IEC, aux ARA II ou aux diurétiques nécessite des précautions d'emploi en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë ;
  - l'association avec les anticoagulants (association contre-indiquée avec les AINS pyrazolés et déconseillée avec les autres AINS) et les antiagrégants plaquettaires (association à prendre en compte) augmente le risque hémorragique ;
  - il existe un risque de résistance aux anti-hypertenseurs et un risque de décompensation d'insuffisance cardiaque.

<sup>14</sup> Le point sur « sécurité d'emploi des coxibs » (mars 2005) est disponible sur le site internet de l'Afsaps

## ANNEXE 5

### Antidiabétiques

Classes thérapeutiques : Insulines (1), Biguanides (2), Sulfamides (3), Inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase (4), Glitazones (5).

#### De manière générale

Le traitement doit être adapté à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des co-morbidités, de l'espérance de vie, du mode de vie (isolement) et des possibilités de surveillance.

Les risques principaux sont à la fois l'hypoglycémie (traitement excessif) et la décompensation du diabète (acidocétose, hyperosmolarité par traitement insuffisant).

La surveillance du diabète (glycémies capillaires) doit être renforcée à l'occasion de toute pathologie intercurrente ou en cas d'introduction d'un médicament interférant sur l'équilibre glycémique.

L'association des  $\beta$ -bloquants (collyres compris) avec tous les médicaments hypoglycémisants peut masquer les signes annonciateurs d'hypoglycémie.

**⤷ Insulines**

- Une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

**⤷ Biguanide (metformine)**

- Attention à toute altération de la fonction rénale puisque la metformine est éliminée par cette voie. Certaines interactions peuvent altérer la fonction rénale comme la co-prescription d'AINS, de diurétiques, d'IEC ou d'ARA II et nécessitent des précautions particulières en cas d'insuffisance rénale modérée. La clairance de la créatinine doit être contrôlée 2 à 4 fois par an.
- La metformine est contre-indiquée dans les cas suivants en raison du risque d'acidose lactique :
  - insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (le risque est particulièrement important si la clairance de la créatinine est < ou égale à 40 ml/min) ;
  - affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale (déshydratation, fièvre) ;
  - maladies aiguës ou chroniques pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent).

**⤷ Sulfamides**

- Attention à la survenue d'épisodes d'hypoglycémie, auxquels les sujets âgés sont particulièrement sensibles.
- Les sulfamides à très longue durée d'action (glipizide sous forme de comprimé à libération prolongée, carbutamide) sont contre-indiqués chez les patients de plus de 65 ans en raison de leur risque important d'hypoglycémie prolongée.
- Ils sont contre-indiqués si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

**⤷ Inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase (acarbose, miglitol)**

- Ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents digestifs (hernies ou éventrations, antécédents sub-occlusifs) ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

**⤷ Glitazones (pioglitazone, rosiglitazone)**

- Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque (stade III ou IV de la NYHA) ou d'antécédent d'insuffisance cardiaque, et d'insuffisance hépatique. Il faut être prudent en cas d'anémie.

**ANNEXE 6****Anti-infectieux (Antibiotiques)**

- Ne prescrire un antibiotique que si la probabilité qu'il s'agisse d'une infection bactérienne et non virale est forte (pathologie respiratoire aiguë) et qu'il s'agit bien d'une infection et non d'une colonisation (pathologie urinaire).
- Adapter la posologie à la fonction rénale, de nombreux antibiotiques étant éliminés par voie rénale sous forme active.

- Surveiller l'espace QT à l'ECG avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointe par exemple l'érythromycine.
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses et veiller en particulier aux interactions avec les anticoagulants oraux. Penser aussi que l'infection peut déséquilibrer un traitement anticoagulant.

**ANNEXE 7****Statines<sup>15</sup>**

- L'institution d'un traitement avec une statine en prévention primaire après 75 ans ne repose pas sur des données validées.
- Toutes les statines n'ayant pas le même profil métabolique - en particulier les statines métabolisées par le cytochrome 3A4 (simvastatine exclusivement métabolisée par ce cytochrome, rosuvastatine et atorvastatine non exclusivement métabolisées par ce cytochrome) -, il est nécessaire de contrôler le risque d'interaction médicamenteuse en cas de co-prescription, notamment de certains médicaments cardiovasculaires ou anti-infectieux.
- Un dosage des CPK (créatine phosphokinase) doit être réalisé avant le début du traitement et en présence de tout symptôme clinique évoquant une atteinte musculaire.

<sup>15</sup> La mise au point sur les effets musculaires des statines (avril 2002) et le point sur « Crestor® (rosuvastatine) et toxicité musculaire » (juin 2004) sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps

**ANNEXE 8****Médicaments utilisés dans le traitement de la démence**

- Les anticholinestérasiques et la mémantine ont des indications spécifiques en fonction de la sévérité de la maladie (déterminée en fonction des résultats des tests cognitifs).
- Les indications actuelles sont limitées à la démence de type « Alzheimer » et elles doivent être réévaluées en fonction du caractère modéré du bénéfice attendu, des effets indésirables fréquents (notamment digestifs pour les anticholinestérasiques) et de la comorbidité (notamment fonction rénale, conduction cardiaque, antécédents digestifs) qui en limitent l'utilisation.
- La galantamine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. La posologie de la rivastigmine doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale, même si elle est légère à modérée.
- Tous les anticholinestérasiques n'ont pas le même profil métabolique, notamment en ce qui concerne les interactions sur le cytochrome P450 : la rivastigmine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450.
- Les anticholinestérasiques et les médicaments à action anticholinergique ne doivent pas être associés puisqu'ils sont antagonistes.
- L'association aux  $\beta$ -bloquants expose à une majoration du risque de bradycardie.

L'afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par **C. Caulin** (Hôpital Lariboisière, Paris) et **D. Vittecoq** (Hôpital Paul Brousse, Villejuif) et composé de :  
**P. Auriche** (Afssaps), **Ph. Bourrier** (Centre Hospitalier, Le Mans), **Ph. Camus** (Centre hospitalier universitaire, Dijon), **A. Castaigne** (Hôpital Henri Mondor, Créteil), **JP. Charmes** (Centre Hospitalier Universitaire, Limoges), **C. Deguines** (Afssaps), **G. Deray** (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), **M. Detilleux** (Hôpital Cochin, Paris), **B. Diquet** (Centre Hospitalier Universitaire, Angers), **J. Doucet** (Centre Hospitalier Universitaire, Rouen), **C. Kreft-Jaïs** (Afssaps), **M. Labourdette** (CRPV, Strasbourg), **S. Lauraire** (Afssaps), **JP. Lépine** (Hôpital Fernand Widal, Paris), **L. Merle** (CRPV, Limoges), **F. Piette** (Hôpital Charles Foix, Ivry sur Seine), **O. Réveillaud** (cabinet médical, Bièvres), **B. Saint-Salvi** (Afssaps), **C. Théry** (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille), **JH. Trouvin** (Afssaps), **JM. Vetel** (Centre Hospitalier, Le Mans), **P. Veysier** (Centre Hospitalier, Compiègne), **P. Vexiau** (Hôpital Saint-Louis, Paris) et **M. Ziegler** (Hôpital Léopold Bellan, Paris).

Ont participé à la finalisation du document :

**B. Bannwarth** (Hôpital Pellegrin, Bordeaux), **A. Baumelou** (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), **JF. Bergmann** (Hôpital Lariboisière, Paris), **C. Bruhat** (CRPV, Angers), **J. Caron** (CRPV, Lille), **A. Fernandez** (Afssaps), **C. Guy** (CRPV, Saint Etienne), **F. Haramburu** (CRPV, Bordeaux), **MJ. Jean-Pastor** (CRPV, Marseille), **L. Moachon** (CRPV St Vincent de Paul, Paris), **F. Pons** (Afssaps), **T. Trenque** (CRPV, Reims), **P. Wierre** (Officine, Jeumont).

La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par :

**A. Castot** (Afssaps), **L. Guicherd-Rogier** (Afssaps) et **A. Rouleau-Quenette** (Afssaps).

Ce document a été validé par le comité technique de pharmacovigilance du 8 mars 2005 présidé par le Pr J. Caron et la commission d'AMM du 24 mars 2005 présidée par le Pr D. Vittecoq.