

<b>TD séance 10 : médicaments et terrains</b>
---

Me 08.03.05	Groupe 2	M. Grima /Pr. André Muller
Ma 22.03.05	Groupe 4	M. Grima /Pr. Jacques Kopferschmitt
Me 30.03.05	Groupe 1	M. Grima /Pr. Jacques Kopferschmitt
Me 06.04.05	Groupe 3	M. Grima /Pr. André Muller

---

**Objectifs de la séance :**

1. savoir définir un terrain à risque(s)
2. définir les moyens d'identifier un terrain à risque
3. connaître les principales modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces terrains à risque
4. connaître les règles de prescription dans ces terrains à risques
5. savoir appliquer ces connaissances en pratique : étude de cas

**Analyse de cas cliniques:**

- Cas clinique N°1 : femme enceinte 1/ anxiolytique /antihistaminiques
- Cas clinique N°2 : infection urinaire chez l'enfant
- Cas clinique N°3 : observance sujet âgé
- Cas clinique N°4 : femme enceinte 2 : hypertension et douleurs
- Cas clinique N°5 : varicelle chez l'enfant

*Pour chaque cas :*

- Hiérarchiser les risques associés en tenant compte des classes médicamenteuses concernées
- Argumenter les réponses aux questions spécifiques

## Médicaments et femme enceinte :

De façon générale, s'en tenir aux :

<b>REGLES D'OR CONCERNANT LA PRISE DE MEDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chez une femme jeune avec une maladie chronique, mettre en garde contre une grossesse non préparée</li><li>• Respecter les contre indications médicamenteuses de la grossesse</li><li>• Le moins de médicaments possibles en particulier limiter la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte aux indications formelles</li><li>• Aux doses les plus faibles</li><li>• Pour la durée la plus courte</li><li>• Jamais de molécules récentes pour lesquelles il n'y a pas assez de recul</li><li>• Si produit potentiellement toxique, bien peser l'indication et les risques maternels et fœtaux</li><li>• En période périnatale, se limiter aux seuls traitements indispensables, et les arrêter le dernier mois</li><li>• Rechercher l'information sur les médicaments dans des bases documentaires validées.</li><li>• Avoir recours aux centres de pharmacovigilance à bon escient</li></ul>

**Médicaments et enfants :** (<http://www.pharmacol-fr.org/enseignement/mdctenf.htm>)

**Actuellement »**

Les médicaments sont « **insuffisamment évalués** » pour un usage chez l'enfant. Ils sont "contre indiqués chez l'enfant", ou "réservés à l'adulte" (monographie dictionnaire VIDAL).

Ils se présentent sous des « **formes galéniques inadaptées** ». Les comprimés et les gélules sont difficiles d'emploi avant 6 ans, ce qui amène à les déconditionner. Par ailleurs les formes intraveineuses sont trop concentrées, ce qui amène à manipuler des volumes trop faibles. La dilution est alors nécessaire, entraînant des risques d'erreurs.

Ceci amène à prescrire « **hors conditions d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** ». La responsabilité légale du prescripteur est alors engagée et les risque d'inefficacité et d'effets indésirables sont multipliés.

**« Une évolution est en cours »**

Un texte publié aux USA en 1998 par la Food and Drug Administration recommande la création d'un dossier d'évaluation pédiatrique dans les cas suivants :

- demande d'AMM pour de nouveaux médicaments,
- prescription fréquente chez l'enfant de médicaments commercialisés, bénéfice présumé d'un médicament pour cette classe d'âge.

Une Conférence Internationale d'Harmonisation élabore actuellement des recommandations pour une évaluation des médicaments adaptée à l'enfant

## REGLES D'OR CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT

- L'ordonnance doit toujours comporter l'âge et le poids de l'enfant
- Rechercher l'information sur les médicaments dans des bases documentaires validées.
- Avoir recours aux centres de pharmacovigilance à bon escient

### Médicaments et personnes âgées

"Prescription médicamenteuse chez la personne âgée", Sylvie LEGRAIN, Encyclopédie Pratique de Médecine, 1998, 3-1040.

#### 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

De 1970 à 1991, la consommation pharmaceutique des sujets de 80 à 89 ans a plus que triplé. A tout âge, les femmes consomment plus de médicaments. 85% des ordonnances rédigées chez le sujet âgé de plus de 80 ans sont signées d'un médecin généraliste, qui est donc l'interlocuteur privilégié pour ces patients.

#### 2. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

L'absorption digestive des médicaments n'est pas assez modifiée par l'âge pour que le prescripteur doive en tenir compte.

Le volume de distribution des médicaments est affecté, en raison de la diminution de l'eau totale et de la masse musculaire, avec augmentation relative du tissu adipeux: une drogue hydrosoluble comme la digoxine, voit son volume de distribution diminuer, et donc son taux sérique augmenter. A l'inverse, la plupart des psychotropes sont liposolubles et stockés (puis relargués) dans les tissus graisseux.

Le métabolisme hépatique: Le débit sanguin hépatique diminue avec l'âge, ce qui ralentit l'élimination des médicaments qui ont un premier passage hépatique (propranolol, antagonistes du calcium, antidépresseurs tricycliques). Par ailleurs l'efficacité du système oxydatif lié au cytochrome p 450 diminue, ce qui aboutit à une augmentation des taux circulants de certains médicaments (warfarine, barbituriques, phénytoïne, théophylline).

Le vieillissement rénal s'accompagne d'une réduction néphronique.

**LA CLEARANCE DE LA CREATININE DOIT IMPERATIVEMENT ETRE EVALUEE PAR LA FORMULE DE COCKROFT:**

*Femmes:*

Clearance en ml/mn=  
 $((140-\text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L}))$

*Hommes:*

Clearance en ml/mn=  
 $1,25 \times ((140-\text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L}))$

La posologie des médicaments éliminés par voie rénale doit être diminuée en fonction de la clearance estimée, en particulier pour la digoxine, les sulfamides hypoglycémiantes, les IEC, certaines céphalosporines, certaines fluoroquinolones, les aminosides, la théophylline, la fluoxétine, la morphine.

#### 3. LE MEDICAMENT EST UNE CHANCE POUR LE SUJET AGE

Prescrit à bon escient, le médicament peut accroître la longévité et améliorer la qualité de la vie. C'est le cas en particulier pour l'hypertension artérielle, pour la dépression, trop souvent négligée, ou traitée à dose insuffisante, la maladie de Parkinson, sous diagnostiquée, et efficacement traitée par la L dopa, la douleur, insuffisamment reconnue et traitée dans notre pays. La morphine est parfaitement utilisable chez le sujet âgé dans les syndrômes douloureux sévères. Le vieillissement physiologique rénal entraînant des modifications dans l'élimination

de la morphine et de son métabolite actif, le morphine-6-glucuronide, les posologies initiales doivent être faibles chez le sujet âgé, et n'être augmentées que très progressivement.

Le patient âgé est souvent polypathologique, mais chaque pathologie n'appelle pas, loin s'en faut, un traitement médicamenteux.

#### **4. LE MEDICAMENT EST AUSSI UN RISQUE POUR LE SUJET AGE**

##### **4.1. Fréquence de la pathologie iatrogène**

Une hospitalisation sur dix d'un sujet âgé est liée à la survenue d'un accident médicamenteux. Les médicaments les plus souvent incriminés se répartissent en trois groupes: les médicaments cardiovasculaires, les psychotropes, et un groupe de médicaments divers incluant les AINS, les corticoïdes, et les antiparkinsonniens.

La présentation des accidents iatrogènes est souvent atypique: un globe vésical survenu après l'introduction d'un anticholinergique peut n'avoir pour traduction clinique qu'un syndrome confusionnel, la douleur sus pubienne faisant défaut. Une hémiparésie peut révéler une hypoglycémie.

##### ***TOUT EVENEMENT INHABITUEL SURVENANT CHEZ UN PATIENT AGE DOIT FAIRE RECHERCHER UNE CAUSE MEDICAMENTEUSE***

Certains médicaments offrent une grande marge de sécurité, d'autres ont une marge étroite: digitaliques, théophylline, sulfamides hypoglycémiantes, anticoagulants oraux, antiépileptiques, anti inflammatoires.

##### **4.2. Pathologies augmentant le risque iatrogène**

###### **La dénutrition**

Souvent pauci symptomatique, elle entraîne une diminution des capacités de métabolisation hépatique et ainsi une grande sensibilité des sujets dénutris aux AVK. La baisse du taux sérique de l'albumine peut favoriser une toxicité au pic des produits qui ont une très forte fixation protéique (>95%), comme les sulfamides hypoglycémiantes et les anticongulants. Les dosages plasmatiques, qui dosent ensemble les formes libre et liée des médicaments, sont ici de peu d'intérêt.

L'insuffisance rénale chronique avancée, avec clairance de la créatinine inf à 30 ml/mn, n'est pas rare.

Les principales étiologies en sont l'HTA, le diabète et les infections urinaires répétées.

###### **La démence**

doit inciter à une grande prudence, en raison du risque de syndrome confusionnel, en particulier avec les psychotropes, les antiparkinsonniens, les corticoïdes, les antihistaminiques H1.

###### **Les troubles locomoteurs**

imposent la vigilance pour tous les produits susceptibles de déclencher une hypotension orthostatique, une myorelaxation, ou un effet extrapyramidal: les deux premiers produits doivent être pris en une prise vespérale, si le sujet ne se lève pas la nuit.

###### **Un équilibre cardiovasculaire précaire**

impose souvent des médicaments type antihypertenseurs, diurétiques, digitaliques et antiarythmiques, dont les risques sont additifs. C'est souvent à l'occasion d'une fièvre, d'une insuffisance cardiaque, ou lors de l'ajout d'un nouveau médicament, que surviendront les accidents iatrogènes. L'exemple en est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez un malade faisant une crise de chondrocalcinose, mis sous AINS alors qu'il prenait, pour une HTA, l'association d'un diurétique et d'un IEC.

#### **5. COMMENT AMELIORER LA PRESCRIPTION?**

Ne pas prescrire sans approche diagnostique.

La tentation est grande de répondre à la plainte par un traitement symptomatique. Il faut raisonner pour rapporter constipation et syndrome dépressif, simultanés, à une cause unique (l'hypothyroïdie par exemple).

**Un trouble peut être d'origine iatrogène:**

vertiges, nausées, malaises, doivent être rapportés à leur juste cause, pour ne pas ajouter d'autres effets iatrogènes par un traitement symptomatique inadapté.

**Optimiser le rapport bénéfice-risque:**

il ne faut pas confondre anomalie et maladie. Une hyperuricémie modérée sans signe clinique doit être respectée. Le contrôle tensionnel d'un hypertendu, ou glycémique d'un diabétique, doit être d'autant plus strict que l'espérance de vie est plus longue. La prévention des accidents emboliques chez un sujet ayant une FA non valvulaire sera préférentiellement assurée par l'aspirine, et non par les AVK, pourtant plus efficaces, en cas de trouble de la mémoire, ou de l'équilibre.

**Etablir des priorités.**

Ces priorités doivent être négociées avec le patient dans une relation de confiance. On ne peut ni ne doit "tout" traiter, mais il faut écouter le patient pour mesurer la gêne réelle que lui procurent certains symptômes, et négocier au mieux les choix de traitement.

**Apprécier l'aptitude du patient**

Il faut évaluer la capacité du patient à comprendre son traitement, à l'observer, et à signaler les effets secondaires: schémas thérapeutiques simples, ordonnances claires, utilisation de piluliers ou de grilles thérapeutiques.

**Choisir une classe médicamenteuse et une galénique adaptées:**

Les choix médicamenteux doivent être guidés par la comorbidité et les médicaments associés. Il faut également aller à la recherche d'une automédication, en partant du symptôme. L'enquête doit inclure les pommades, et surtout les collyres. On évitera, sauf nécessité, les médicaments récents: les études d'AMM portent rarement sur le sujet âgé polymédiqué, et dans ce contexte il faut attendre les résultats de pharmacovigilance. On évitera aussi de prescrire plusieurs médicaments qui ont une même propriété pharmacologique, en relation ou non avec l'effet recherché. En particulier un effet anticholinergique est observé dans de très nombreux médicaments, et souvent oublié.

<b>Médicaments ayant un effet anticholinergique</b>
Neuroleptiques
Antidépresseurs imipraminiques
Antiparkinsonniens
Correcteurs des neuroleptiques
Antihistaminiques H1
Certains antispasmodiques
Oxybutyrine (DITROPAN ®)
Scopolamine
Collyres contenant de l'atropine.

Le sujet âgé reste sensible aux effets inducteurs et inhibiteurs enzymatiques de certains médicaments:

<b>Inducteurs enzymatiques</b>	<b>Inhibiteurs enzymatiques</b>
Barbituriques	Macrolides
Phénytoïne	DAKTARIN ®
Carbamazépine	Cimétidine
Rifampicine	Nitro imidazolés

Griséfulvine	Dextropropoxyphène
	Amiodarone
	Certaines Fluoroquinolones
	Certains antidépresseurs sérotoninergiques

Une vigilance particulière s'impose lors de la prescription d'une association fixe de produits actifs (ex: IEC-diurétique, risque si déshydratation, privilégier les spécialités contenant des doses faibles de diurétiques).

Un rhumatisme déformant ou un tremblement rendent difficile l'ouverture de certains blisters.

**Penser la posologie:**

En situation d'urgence, notamment en cas de traitement antalgique ou antibiotique, il est essentiel de ne pas diminuer la première dose afin d'être rapidement efficace.

La posologie des neuroleptiques, des anxiolytiques sera plus basse que chez l'adulte plus jeune.

Pour de nombreux antidépresseurs, la dose efficace est la même.

**Eduquer le sujet:**

L'éducation ne doit pas omettre les points suivants

Préciser la conduite à tenir en cas d'oubli ou de non prise de chaque médicament,

Lister les situations qui doivent conduire à consulter son médecin. C'est souvent la survenue d'événements intercurrents banals qui déséquilibre un traitement (diarrhée, fièvre). Une déshydratation expose au surdosage des médicaments à élimination rénale.

Expliquer la nécessité d'informer chaque médecin consulté du traitement en cours. Les collyres bêtabloquants, en particulier, sont un traitement efficace du glaucome, mais leur passage systémique favorise la survenue d'effets indésirables. L'existence de plusieurs prescripteurs peut se traduire par le cumul de plusieurs ordonnances, qui expose au risque thérapeutique additif, autant qu'au non-rattachement d'un symptôme à l'effet indésirable d'un médicament prescrit.

**En résumé REGLES D'OR CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE  
MEDICAMENTS CHEZ LA PERSONNE AGÉE**

- Évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments les plus fréquemment prescrits chez la personne âgée
- Prescrire la plus petite dose efficace
- Effectuer le suivi thérapeutique et la surveillance d'une personne âgée avec l'objectif de réduire l'incidence des accidents iatrogènes médicamenteux
- Négocier avec le patient l'arrêt d'un médicament non utile ou dont le rapport bénéfice/risque n'est pas positif
- Identifier la fonction symbolique et psychosociale du médicament chez la personne âgée