



La polypharmacie chez les personnes âgées

Julie A. Couture et Mélanie Côté

M^{me} Petitpas se retrouve à l'urgence en raison d'une chute survenue au cours de la nuit. Le médecin trouve sa liste de médicaments et décide de consulter le pharmacien de garde pour compléter son évaluation. La patiente prend les six médicaments suivants : warfarine (2 mg, 1 f.p.j.), aténolol (50 mg, 1 f.p.j.), amiodarone (200 mg, 1 f.p.j., 5 jours sur 7), calcium (500 mg, 2 f.p.j.), vitamine D (400 unités, 2 f.p.j.), lévothyroxine (50 µg, 1 f.p.j.) et oxazépam (10 mg au coucher). Le médecin d'urgence se demande si les médicaments ne pourraient pas expliquer sa chute. Comment faire la lumière sur cette question complexe ?

Définition de la polypharmacie

La polypharmacie est souvent définie par le nombre de médicaments pris. Toutefois, il existe plusieurs autres définitions mettant en lumière l'usage chronique ou ponctuel de médicaments, l'indication justifiée ou discutable, l'emploi de molécules potentiellement toxiques ou l'utilisation inappropriée à la dose ou à la fréquence prescrite. Dans la littérature, on trouve une définition moins préjudiciable pour les patients atteints de multiples maladies chroniques, soit l'utilisation de médicaments cliniquement non indiqués¹.

Quels sont les changements pharmacocinétiques avec l'âge ?

Il y a quatre paramètres pharmacocinétiques importants qui influent sur le parcours du médicament².

L'absorption

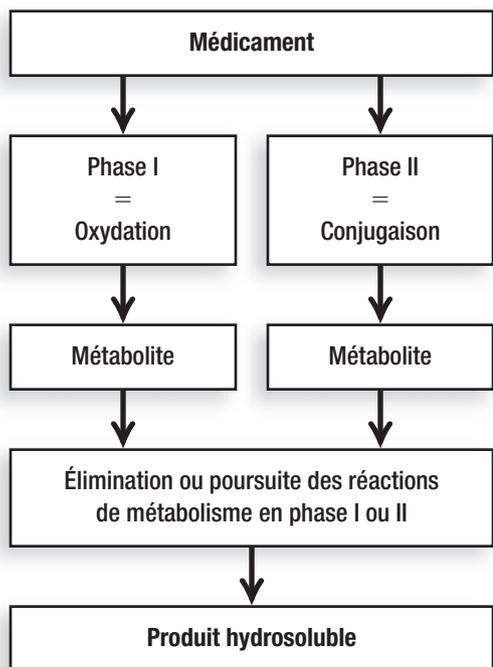
L'absorption d'un médicament peut être modifiée

La D^{re} Julie A. Couture, spécialiste en gériatrie, exerce au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Elle est membre du Conseil du médicament et présidente du Comité scientifique de l'inscription du Conseil du médicament. M^{me} Mélanie Côté, pharmacienne, travaille au Centre hospitalier de l'Université Laval du CHUQ. Ses secteurs d'activité sont la gériatrie et le Centre d'information sur le médicament.

avec l'âge en raison d'une augmentation du pH gastrique. Ainsi, on peut voir une hausse de l'absorption des bases faibles (Ex. : benzodiazépines, bêtabloquants, amiodarone, etc.) et une diminution de celle des acides faibles (Ex. : AINS, warfarine, acide valproïque, phénytoïne). L'accroissement de la stase gastrique tend à ralentir l'absorption de certains antibiotiques ou analgésiques, ce qui produit un retard dans l'obtention des concentrations maximales. Les changements sur le plan de l'absorption ont souvent malgré tout peu de conséquences cliniques. On sait, par contre, que des interactions médicamenteuses fréquentes peuvent entraver de façon considérable l'absorption de certains médicaments, telles que la prise de calcium et de fluoroquinolones, de nourriture et de bisphosphonates, de calcium et de lévothyroxine. Le débit sanguin hépatique est le facteur limitant le plus important dans la phase d'absorption. En effet, il diminue de 40 % avec l'âge et est responsable de la réduction de l'efficacité du premier passage hépatique. Une réduction de la capacité d'extraction hépatique entraîne une augmentation de la biodisponibilité (fraction d'un médicament atteignant la circulation générale) des médicaments qui subissent un effet important au premier passage hépatique. Ce phénomène peut contribuer à accroître l'efficacité d'une molécule ou à en déclencher la toxicité. Les médicaments les plus touchés par cette réduction de l'activité du premier passage hépatique avec l'âge sont, entre autres, la morphine, la codéine, les inhibiteurs

Figure

Métabolisme hépatique



Tiré de : Dellale M. Le métabolisme des médicaments. Site Internet : http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/le_métabolisme_des_médicaments.pdf (Date de consultation : le 15 septembre 2008). Reproduction autorisée.

des canaux calciques, plusieurs bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques, certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (candésartan, losartan), la sertraline et la diphenhydramine.

La distribution

La distribution des médicaments subit l'influence de plusieurs facteurs, dont la liaison aux protéines, particulièrement à l'albumine. Cette liaison peut être modifiée qualitativement et quantitativement chez la personne âgée, ce qui peut accroître la fraction libre d'une molécule. On parle ici des hypoglycémiant oraux, de la phénytoïne, de la warfarine ou de la ceftriaxone. On observe aussi chez les gens âgés une augmentation de la masse grasseuse et une diminution de la masse musculaire. Par conséquent, le volume de distribution des médicaments liposolubles (Ex. : benzodiazépine, phénytoïne) s'élève tandis que celui des médicaments hydrosolubles (Ex. : acétaminophène, digoxine) baisse.

Le métabolisme hépatique

Le troisième paramètre est le métabolisme hépatique (*figure*). La clairance des médicaments par le foie dépend du nombre d'hépatocytes fonctionnels, de l'activité enzymatique et du débit sanguin hépatique. En effet, les médicaments métabolisés par les réactions de phase I, comme l'oxydation, sont les plus touchés par la modification du métabolisme hépatique lié à l'âge. Comme il existe un grand polymorphisme des enzymes du cytochrome P450, l'estimation de leur niveau d'activité est peu précise. Le prescripteur tend toutefois à favoriser les molécules métabolisées par des réactions de phase II, soit par conjugaison. Par exemple, lorsqu'une benzodiazépine est indiquée, il faut privilégier l'oxazépam, le témazépam ou le lorazépam.

L'élimination rénale

L'élimination rénale est de loin le facteur pharmacocinétique le plus prévisible chez la personne âgée. On sait que la fonction rénale diminue de 30 % à 50 % entre l'âge de 20 et de 80 ans. La demi-vie de plusieurs médicaments fréquemment utilisés en clinique est, par conséquent, augmentée. Un ajustement des doses devient donc nécessaire, entre autres pour les opiacés, la plupart des hypoglycémiant oraux, la gabapentine, la prégabaline, plusieurs antibiotiques, l'allopurinol, la digoxine et certains bêtabloquants (dont l'aténolol). Il faut accorder une attention particulière aux molécules ayant un indice thérapeutique étroit. De plus, il ne faut pas oublier que certains agents, comme les AINS ou les IECA, peuvent compromettre la fonction rénale précaire des sujets âgés.

Quelles sont les répercussions de la polypharmacie chez la personne âgée ?

Le taux d'hospitalisation à la suite d'un effet indésirable est quatre fois plus élevé chez les patients âgés que chez les jeunes adultes³. De plus, la littérature nous indique que le nombre moyen de médicaments pris par les personnes de plus de 65 ans consultant à l'urgence est de 8,4 (*tableau I*). Chez le tiers de ces gens, le traitement médicamenteux est potentiellement inapproprié⁶. La polypharmacie est d'ailleurs reconnue comme un facteur de risque de chutes indépendant chez la personne âgée. Ce risque s'accroît

Tableau I**Données pour les personnes de 65 ans et plus à domicile****Prise de plus de cinq médicaments prescrits par jour**

- ⊕ 23 % des femmes
- ⊕ 19 % des hommes

Prise de plus de dix médicaments prescrits ou en vente libre par jour⁴

- ⊕ 12 % des personnes âgées

Visites à l'urgence liées aux médicaments

- ⊕ Jusqu'à 30 % des personnes âgées (dont le tiers sont hospitalisées⁵)

de 60 % à partir de quatre molécules⁷. Enfin, les coûts liés à la mauvaise utilisation des médicaments étant élevés, l'évaluation de la polypharmacie est nécessaire afin d'éviter de perpétuer un problème potentiellement traitable.

Quels sont les problèmes médicamenteux les plus courants à l'urgence ?**La méconnaissance des antécédents médicamenteux**

Les antécédents médicamenteux constituent une information essentielle à l'admission, et il ne suffit pas d'avoir une liste à jour. Il faut noter les agents prescrits, ceux en vente libre et les produits naturels que prend le patient. Il faut aussi vérifier l'observance du traitement et la quantité de médicaments que le malade consomme au besoin. La méconnaissance des médicaments pris par le patient risque ainsi d'entraîner des symptômes de sevrage ou des effets indésirables peu de temps après l'admission.

La toxicité et les interactions médicamenteuses

La polypharmacie peut engendrer un doublement des traitements, des problèmes d'observance et

Tableau II**Facteurs de risque de toxicité médicamenteuse**

- ⊕ Polypharmacie (≥ 5)
- ⊕ Maladies chroniques concomitantes (≥ 2)
- ⊕ Antécédents de toxicité médicamenteuse
- ⊕ Démence
- ⊕ Insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min)
- ⊕ Âge : ≥ 85 ans
- ⊕ Multiples prescripteurs

Tableau III**Facteurs de risque d'interactions médicamenteuses**

- ⊕ Polypharmacie
- ⊕ Nombre de médecins prescripteurs
- ⊕ Médicaments à effets additifs hypotenseurs
- ⊕ Médicaments sédatifs
- ⊕ Médicaments anticholinergiques

une augmentation du risque d'interactions et d'effets indésirables. À ce sujet, la littérature a établi plusieurs facteurs de risque de toxicité médicamenteuse (tableau II)⁸ et d'interactions médicamenteuses (tableau III)⁹. On retrouve au moins une interaction médicamenteuse chez presque tous les patients prenant huit médicaments d'ordonnance et plus⁹. Les interactions sont multiples : elles peuvent concerner des produits en vente libre, des produits naturels, des médicaments sur ordonnance et même des aliments. En voici quelques exemples : les produits en vente libre pour le rhume peuvent interagir avec certains antidépresseurs ou causer des problèmes aux patients atteints d'hypertrophie de la prostate ; la warfarine peut interagir avec plusieurs médicaments tels que l'amiodarone, les hypolipémiants, les anticonvulsivants, les

Jusqu'à 30 % des visites à l'urgence sont liées aux médicaments et le tiers d'entre elles mènent à une hospitalisation.

Les interactions sont multiples : elles peuvent concerner des produits en vente libre, des produits naturels, des médicaments sur ordonnance et même des aliments.

Repères

Tableau IV

Quelques interactions mettant en cause le cytochrome P450

Substrats	Isoenzyme	Inhibiteurs
Amlodipine, vérapamil, diltiazem, oxybutynine, donépézil, galantamine, quétiapine, mirtazapine	CYP3A4	Diltiazem, ciprofloxacine, clarithromycine, amiodarone, jus de pamplemousse
Warfarine, glyburide, tolbutamide, losartan	CYP2C9	TMP-SMX*, métronidazole, amiodarone, fluconazole
Codéine, tramadol, oxycodone, rispéridone, donépézil, galantamine, venlafaxine, mirtazapine, toltérodone	CYP2D6	Halopéridol, paroxétine, terbinafine, amiodarone

* Triméthoprime-sulfaméthoxazole

antibiotiques et les produits naturels ; la clarithromycine peut interagir pour sa part avec un grand nombre de statines, le jus de pamplemousse et les agents métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4. Le *tableau IV* présente quelques interactions, fréquentes en gériatrie mettant en cause le cytochrome P450.

Enfin, il faut se méfier des interactions à effets additifs ou synergiques. Elles touchent particulièrement les médicaments ayant des effets hypotenseurs, sédatifs ou anticholinergiques. L'association de plusieurs antihypertenseurs ou encore d'un antidépresseur inhibiteur du recaptage de la sérotonine et d'un neuroleptique atypique peut créer ou exacerber une hypotension orthostatique. De même, l'ajout d'amiodarone à un bêtabloquant peut causer des chutes par suite de bradyarythmies.

L'iatrogénie

Malgré les effets positifs de certains médicaments sur une maladie donnée, les risques associés sont multipliés chez la personne âgée. L'usage inapproprié d'un seul médicament peut parfois engendrer une toxicité. Quatre paramètres peuvent expliquer l'augmentation du risque iatrogénique avec l'âge¹⁰ :

1. la polypharmacie ;
2. les changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
3. le manque de coordination entre les prescripteurs ;
4. les handicaps physiques, psychiques et sociaux.

Prenons comme exemple l'utilisation optimale des analgésiques. Le recours à ces agents constitue un défi de taille chez la personne âgée, en raison des risques de réactions iatrogéniques. L'association d'un

narcotique et d'une benzodiazépine peut être problématique, et la gestion des doses prises au besoin est souvent difficile à comprendre par les personnes âgées fragiles ou en perte cognitive. De plus, les analgésiques adjuvants, tels que la gabapentine, la prégabaline ou les antidépresseurs tricycliques, ont un potentiel d'effets sédatifs non négligeables. Le suivi du patient après une nouvelle ordonnance, particulièrement pour le traitement de la douleur, est une façon simple de limiter les risques iatrogéniques. De plus, il faut se méfier des cascades de prescription à la suite d'une nouvelle ordonnance pour traiter un effet indésirable. Voici deux exemples d'une telle cascade : 1. un inhibiteur de la cholinestérase, suivi d'un anticholinergique pour traiter l'incontinence urinaire ; 2. un diurétique thiazidique, suivi de colchicine ou d'allopurinol contre la goutte. Il faut souligner que le nombre de médecins prescripteurs et de pharmaciens s'occupant d'un même patient peut nuire à la qualité de la pharmacopée et causer plus de mal que de bien¹¹.

Comment limiter les risques de polypharmacie chez la personne âgée ?

Les méthodes d'évaluation

Plusieurs méthodes d'évaluation et d'intervention ont été étudiées au fil des ans, dont l'élaboration des critères de Beers en 1991 (révisés en 1997, puis en 2003)¹² à la suite d'un consensus d'experts sur l'utilisation inappropriée de médicaments prescrits en gériatrie. Ces critères peuvent être utilisés en clinique, mais servent actuellement surtout en recherche. On retrouve aussi divers moyens mnémotechniques,

comme les méthodes « SAIL » ou « TIDE » aidant le clinicien à évaluer la polypharmacie (tableau V)¹.

Outre l'évaluation des doses, des préparations et de l'horaire de prise des médicaments, nous suggérons trois étapes pour évaluer la polypharmacie chez la personne âgée :

1. **Réviser les diagnostics cliniques.** Plusieurs diagnostics sont établis par des méthodes précises, mais d'autres sont présumés. Telle est la réalité de la pratique médicale. Ainsi, le médecin oublie parfois de retirer certains médicaments, comme les neuroleptiques après la résolution d'un delirium. Aussi, dans le cas de maladies fluctuantes, comme la dyspepsie non ulcéreuse ou l'arthrose, on peut tenter de réduire ou de cesser un médicament que le patient a commencé à prendre parfois plusieurs mois ou plusieurs années auparavant.
2. **Évaluer la pertinence d'un médicament.** On doit considérer périodiquement l'objectif d'un traitement médicamenteux : traitement symptomatique, préventif ou curatif. Le facteur le plus déterminant demeure le pronostic de la maladie en fonction de l'espérance de vie. On peut penser ici à la controverse du traitement des dyslipidémies chez la personne âgée et des preuves cliniques limitées chez les patients très âgés ou au traitement de la démence avancée.
3. **Établir les priorités de traitement.** On retrouve souvent dans la communauté médicale une vision centrée sur la maladie plutôt que sur le patient et son pronostic. En gériatrie, il est primordial de discuter avec le malade ou son représentant afin d'établir les priorités de traitement et de lui transmettre des connaissances accessibles.

Voici quelques moyens pour encadrer la prise en charge de la polypharmacie en gériatrie :

- a) s'intéresser aux médicaments et avoir une méthode d'autoapprentissage en pharmacologie tout au cours de la pratique médicale ;
- b) prendre le temps d'établir la liste des médicaments prescrits ou non, revoir de façon périodique la liste

Tableau V

Outils d'intervention SAIL et TIDE

- S** imple (garder l'ensemble du traitement médicamenteux le plus simple possible)
- A** dverse effects (rechercher les effets indésirables)
- I** ndication (préciser l'indication)
- L** ist (inscrire le nom et la posologie au dossier)
- T** ime (prendre le temps d'évaluer)
- I** ndividual (rechercher la réponse individuelle à un traitement)
- D** rug-to-drug interactions (éviter les interactions médicamenteuses)
- E** ducation (éduquer le patient et ses aidants)

des médicaments, s'interroger sur les doses minimales efficaces, suggérer des options plus sûres ou des traitements non pharmacologiques ;

- c) consulter un pharmacien ;
- d) recommander des aides à l'utilisation des médicaments : pilulier, tierce personne, schémas simplifiés regroupés en une ou deux prises par jour, etc. ;
- e) se doter d'outils pratiques pouvant être contenus dans un ordinateur de poche, afficher un tableau de conversion des narcotiques ou des interactions médicamenteuses ;
- f) « déprescrire » en fonction des objectifs et des priorités thérapeutiques (sans oublier que de nombreux médicaments nécessitent un sevrage progressif), sans créer toutefois une sous-utilisation des médicaments appropriés.

MADAME PETITPAS a dû être hospitalisée et de nombreux pièges la guettent. L'équipe traitante doit rester aux aguets afin de déceler toute détérioration cognitive, physique ou fonctionnelle. L'approche médicamenteuse doit rester systématique et la moins préjudiciable possible compte tenu du grand âge de la patiente. ☞

Pour limiter les risques de polypharmacie, il faut savoir « déprescrire » en fonction des objectifs et des priorités thérapeutiques (sans oublier que de nombreux médicaments nécessitent un sevrage progressif), sans créer toutefois une sous-utilisation des médicaments appropriés.

Repère

Summary

Polypharmacy and the elderly. Multiple medication use among seniors is a good reason to revise some basic pharmacological notions concerning elders. Impact of polypharmacy is described, particularly from society's point of view and the patient is the center of a discussion about problematics commonly found in clinics. Finally, the article gives some recommendations to help minimize the risks of multiple medication, especially with SAIL and TIDE tools. Three steps will help evaluate possibility of polypharmacy among elderly patients: revision of clinical diagnosis, evaluation of relevance for each drug and establishment of treatment priority.

Keywords: polypharmacy, emergency department, inappropriate medicine

Date de réception : 27 juin 2008

Date d'acceptation : 7 août 2008

Mots clés : polypharmacie, urgence, médicament inapproprié

La D^{re} Julie A. Couture et M^{me} Mélanie Côté n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: A literature review. *J Am Acad Nurse Pract* 2005 ; 17 (4) : 123-32.
2. Grenier L. Pharmacologie. Dans : Arcand-Hébert, rédacteur. *Précis pratique de gériatrie*. 3^e éd. Québec : Edisem ; 2007. p. 1023-41.
3. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. Site Internet : www.utdol.com (Date de consultation : le 20 février 2008).
4. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L et coll. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. *JAMA* 2002 ; 287 (3) : 337-44.
5. Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother* 2005 ; 39 : 1990-5.
6. Hustey FM, Wallis N, Miller J. Inappropriate prescribing in an older ED population. *Am J Emerg Med* 2007 ; 25 : 804-7.
7. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A et coll. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 (2) : 218-23.
8. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB et coll. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003 ; 1 (2) : 82-9.
9. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998 ; 12 (6) : 485-94.
10. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 582-90.
11. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M et coll. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J* 1996 ; 154 : 1174-84.
12. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et coll. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2716-24.