

# Intoxication médicamenteuse chez la personne âgée



T.Vial  
Centre de Pharmacovigilance, Lyon  
Mai 2010

# L'effet indésirable

- Toute réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisés chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament (inclus l'erreur médicamenteuse)
- Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être du à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au CRPV.



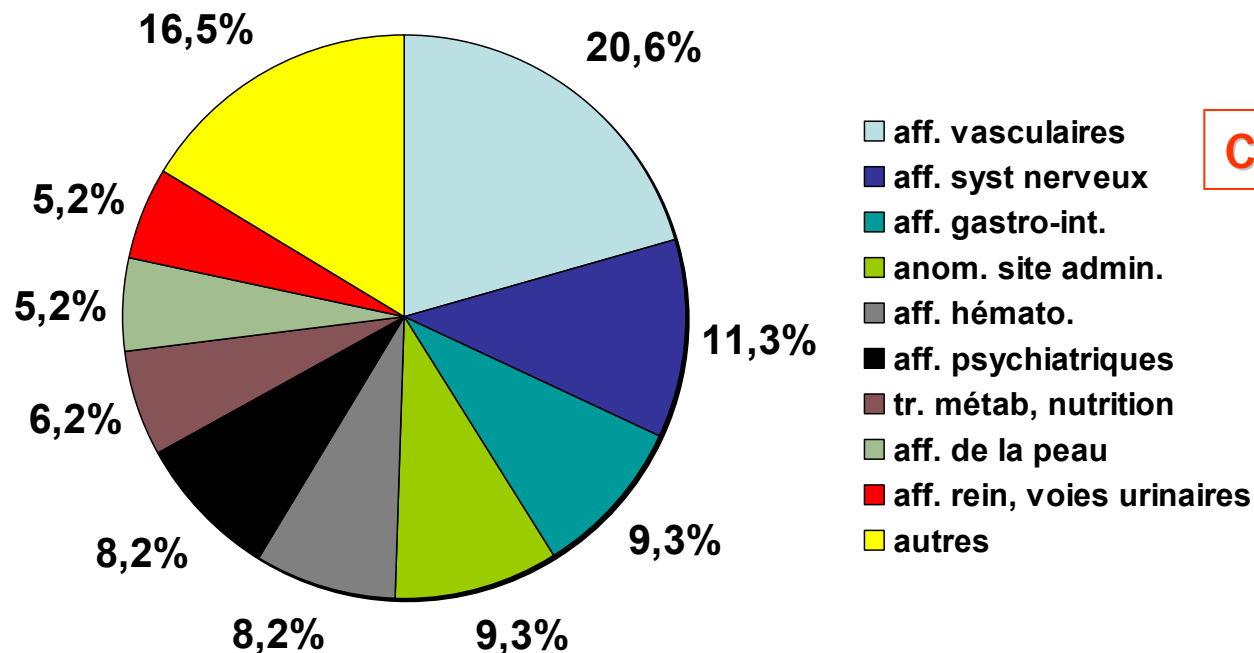
# Les effets indésirables graves

## Étude française nationale

- Etude prospective multicentrique observationnelle dans les services de court séjour (spécialités médicales) sur une période de 14 jours pour:
  - Estimer l'incidence des hospitalisations dues à un EI
  - Estimer la proportion des EI évitables
- 63 services participants, 2692 patients inclus

# Principaux résultats: type d'EI

- 97 EI validés
- Comparaison avec hospitalisations pour une autre cause:
  - Pas de différence pour le genre
  - Patients avec EI sont plus âgés (62 vs. 51 ans)



# Principaux résultats: l'incidence

- Taux d'incidence : 3,6% [IC95% : 2,77-4,43]

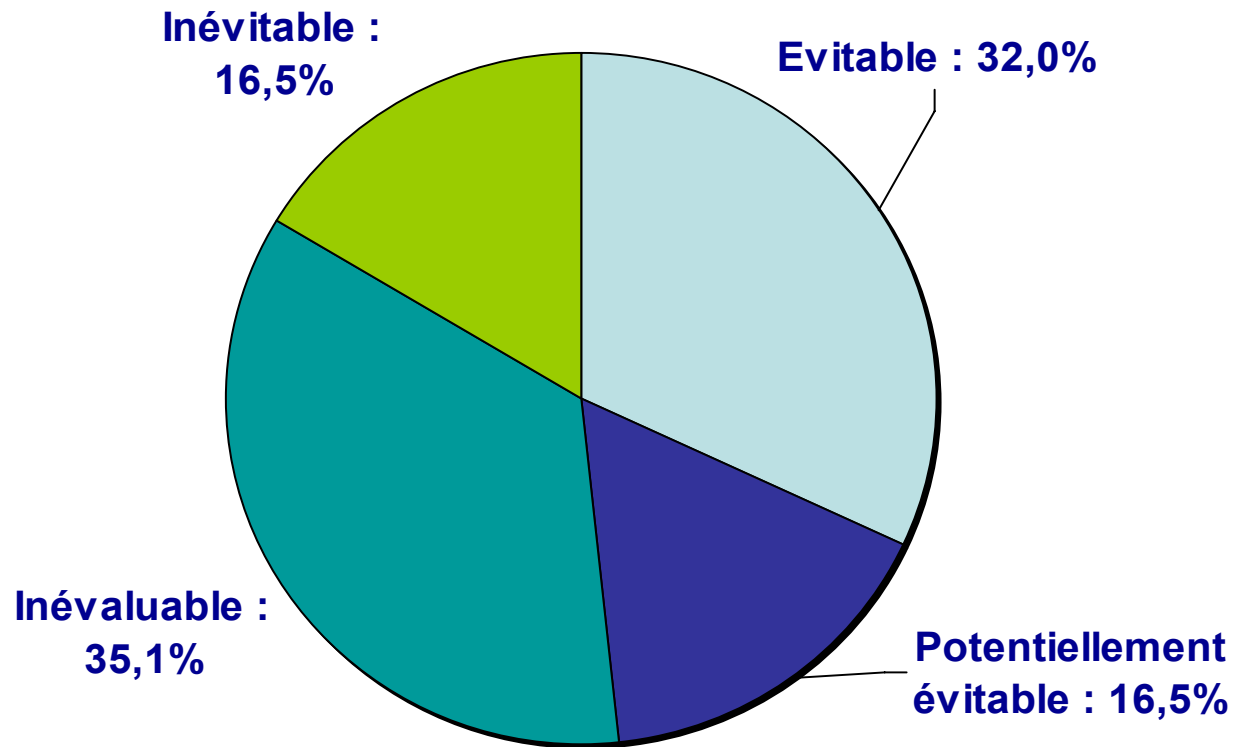
	Taux d'incidence (%)	IC95%
< 16 ans	1,35	[0,54-2,78]
16-64 ans	3,29	[2,40-4,18]
> 64 ans	4,91	[3,78-6,03]

**AVK : 0,45 %**  
**Analgésiques : 0,45 %**

- **Extrapolation nationale (4<sup>ème</sup> cause de mortalité)**
  - Nombre d'hospitalisation annuelle pour EI  
**143 915** [CI95: 112 063-175 766]
  - Nombre de jour d'hospitalisation pour EI  
**1 480 885** [IC95: 1 153 128-1 808 632]

# Principaux résultats: l'évitabilité

- 30% des EI résultent d'une interaction médicamenteuse
- 48% des EI sont potentiellement évitables dont 20% dus à une erreur médicamenteuse



# Sujets âgés et iatrogénie

## Objectif de Santé Publique

## Conférence Nationale de Santé

Loi n°2004-806 du 09 Août 2004 relative à la politique de santé

- **Réduire la fréquence des prescriptions inadaptées**
  - Réduire de 30% les excès de traitements
  - Réduire de 30% les prescriptions inappropriées
  - 100% des prescriptions utiles conformes aux recommandations, en tenant compte des interactions médicamenteuses et des insuffisances organiques éventuelles
- **Réduire de 30% l'incidence des EI graves évitables**

# Sujets âgés et iatrogénie: pourquoi ?

## Facteurs liés au patient âgé

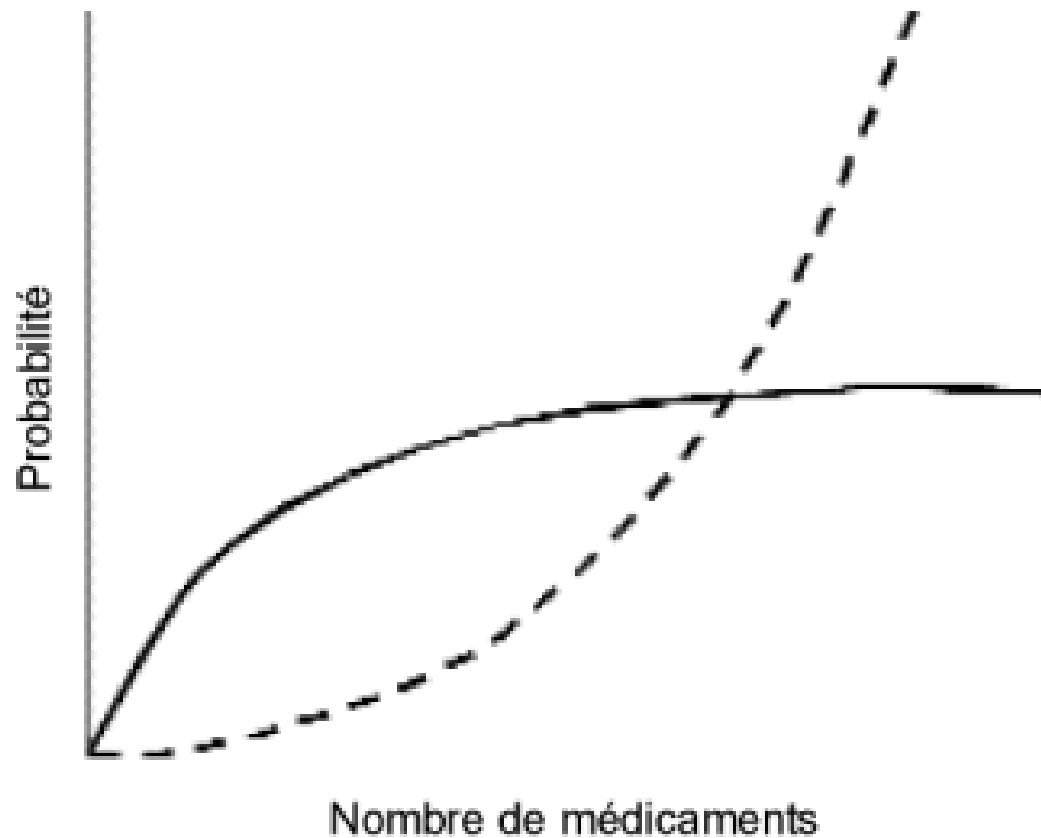
- ➔ Polypathologie (5 à 7 maladies concomitantes), dénutrition
- ➔ Pathologie aiguë surajoutée
- ➔ Modifications du comportement du médicament
- ➔ Facteurs sociaux, mauvaise compréhension, troubles cognitifs
- ➔ Mauvaise observance, nomadisme médical
- ➔ Automédication: 1/3 des patients (laxatif, antalgique, antitussifs, AINS)
- ➔ 10-20 % des admissions pour les 70 ans et plus
- ➔ Gravité des EI majoré par la fragilité et les co-morbidités

# Sujets âgés et iatrogénie: pourquoi ?

## Facteurs liés au médicament...

### ...et au prescripteur

- ➔ Appréciation insuffisante du rapport B / R (Misuse, Overuse, Underuse)
- ➔ Redondance et complexité possible des traitements
- ➔ Formes galéniques inadaptées
- ➔ Fréquence du mésusage
  - Médicament inapproprié
  - Posologies inadaptées et souvent excessives (*start low, go slow*)
  - Non respect des précautions d'emploi, des CI, de la surveillance
- ➔ Consommation élevée (40% des prescriptions), polymédication fréquente
  - Moyenne 4 à 5 par jour chez > 70 ans (Paquid), femmes > hommes
  - 10% ordonnances avec 10 médicaments ou plus (Auvergne)

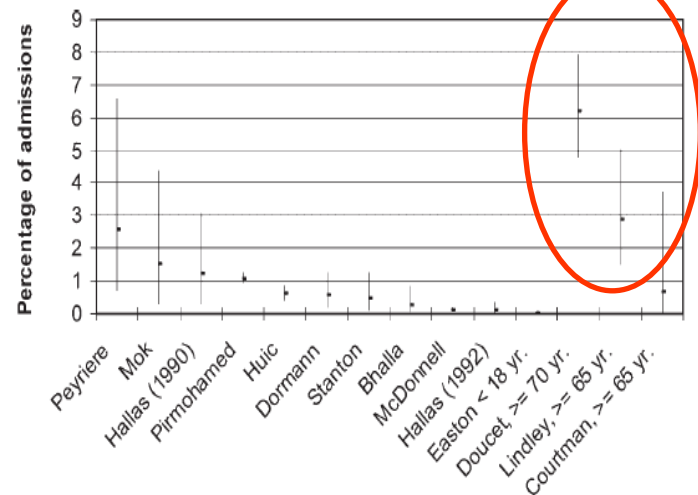
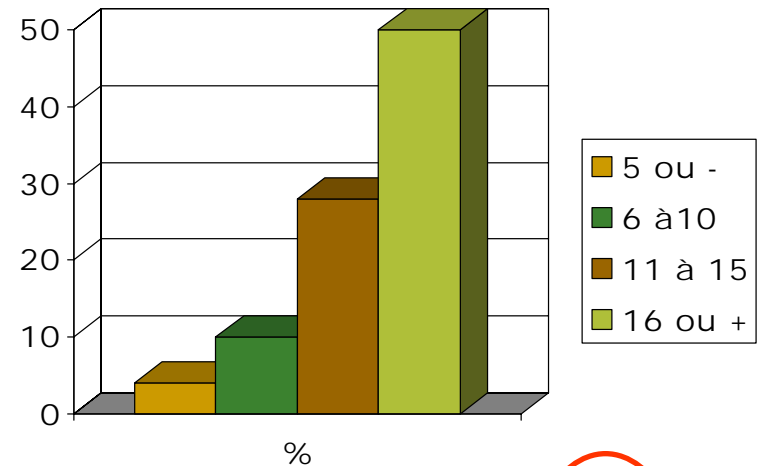


**Figure 1.** Conceptualisation schématique de l'utilité (trait continu) et des risques (trait interrompu) associés à l'augmentation de la polymédication chez un patient polymorbide

# Polymédication



(Consommation médicamenteuse x 2-3 en 20 ans chez > 80 ans)

- Facteur de risque d'EI plus important que l'âge lui même
- Majoration du risque de mauvaise observance
- Majoration du risque d'interaction




Hospitalisation due à une IAM


# Superposition des traitements et cascade thérapeutique



Traitement de diurétiques thiazidiques  
action anti-uricosurique  
hyperuricémie, goutte  
traitement par allopurinol



Prise fréquente de métoclopramide  
action antidopaminergique centrale  
symptômes parkinsoniens  
traitement par lévodopa



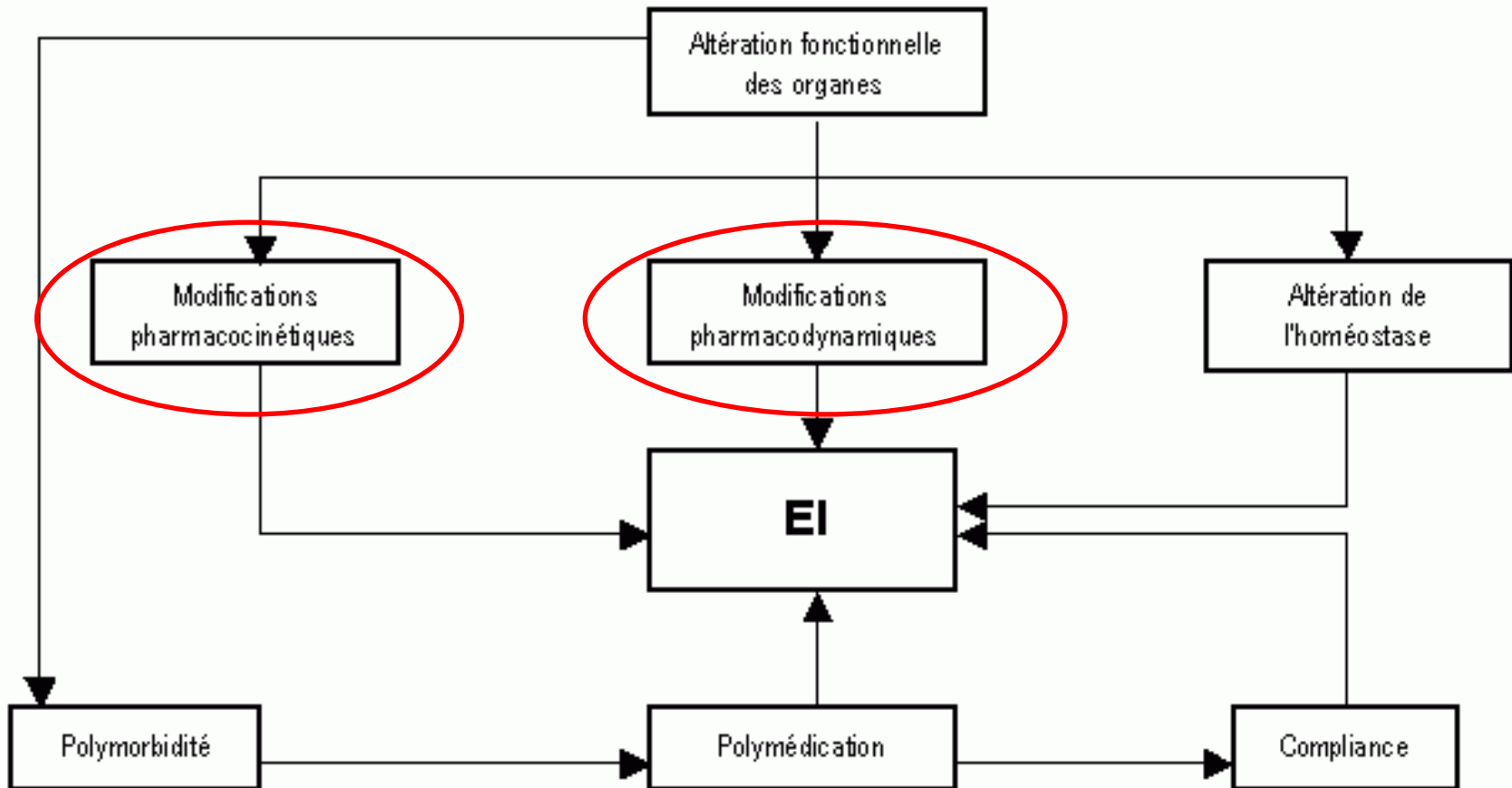
Prise régulière d'AINS  
vasoconstriction systémique et rénale  
incidence accrue d'HTA  
traitement antihypertenseur



Prescription de bêta-bloquants  
modification de la transmission noradrénergique centrale  
incidence accrue de signes dépressifs  
traitement antidépresseur



# Conceptualisation de la iatrogénie chez la personne âgée



# Modifications pharmacologiques importantes chez le sujet âgé

- Pharmacocinétique

***Ce que l'organisme fait au médicament***

- Pharmacodynamie

***Ce que le médicament fait à l'organisme***

# Modifications cinétiques

## Absorption des médicaments

- Moindre rendement digestif
  - Absorption diminuée et délai d'absorption prolongé
  - Biodisponibilité peu modifiée

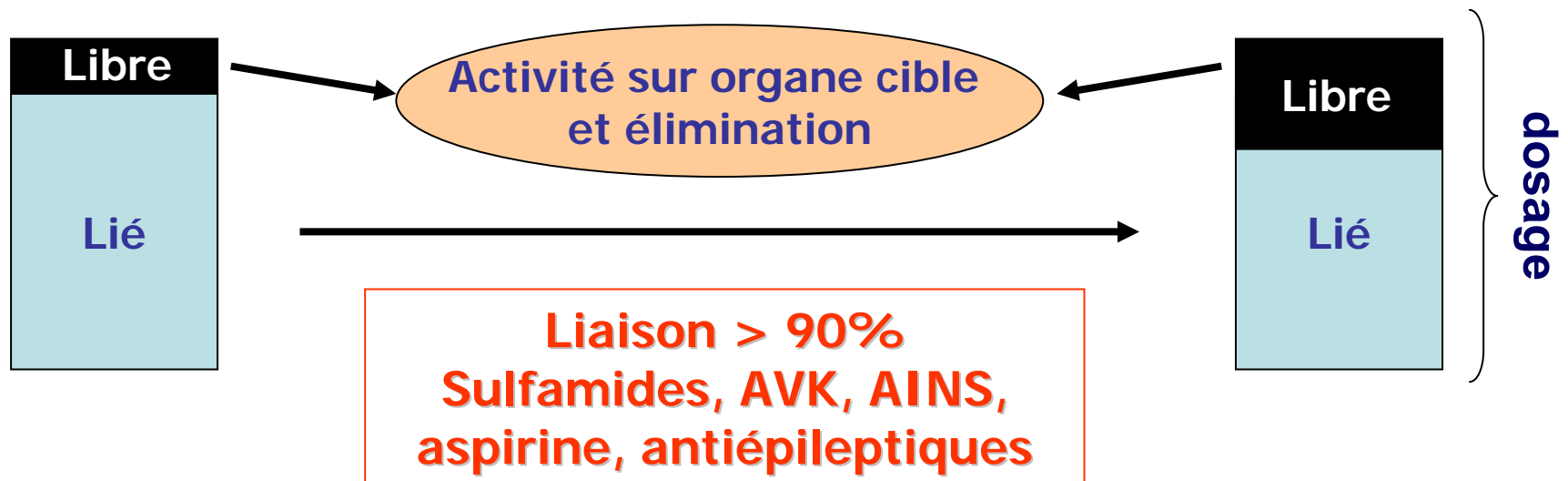
**En dehors du calcium, peu de conséquence sur adaptation des doses ou fréquence d'administration**

- Se méfier
  - Des comprimés ou gélules non déglutis ➔ ulcération
  - Du ralentissement péristaltisme oesophagien
  - Des troubles de la déglutition
  - Des diarrhées chroniques
  - De l'ouverture des formes « retard »

# Modifications cinétiques

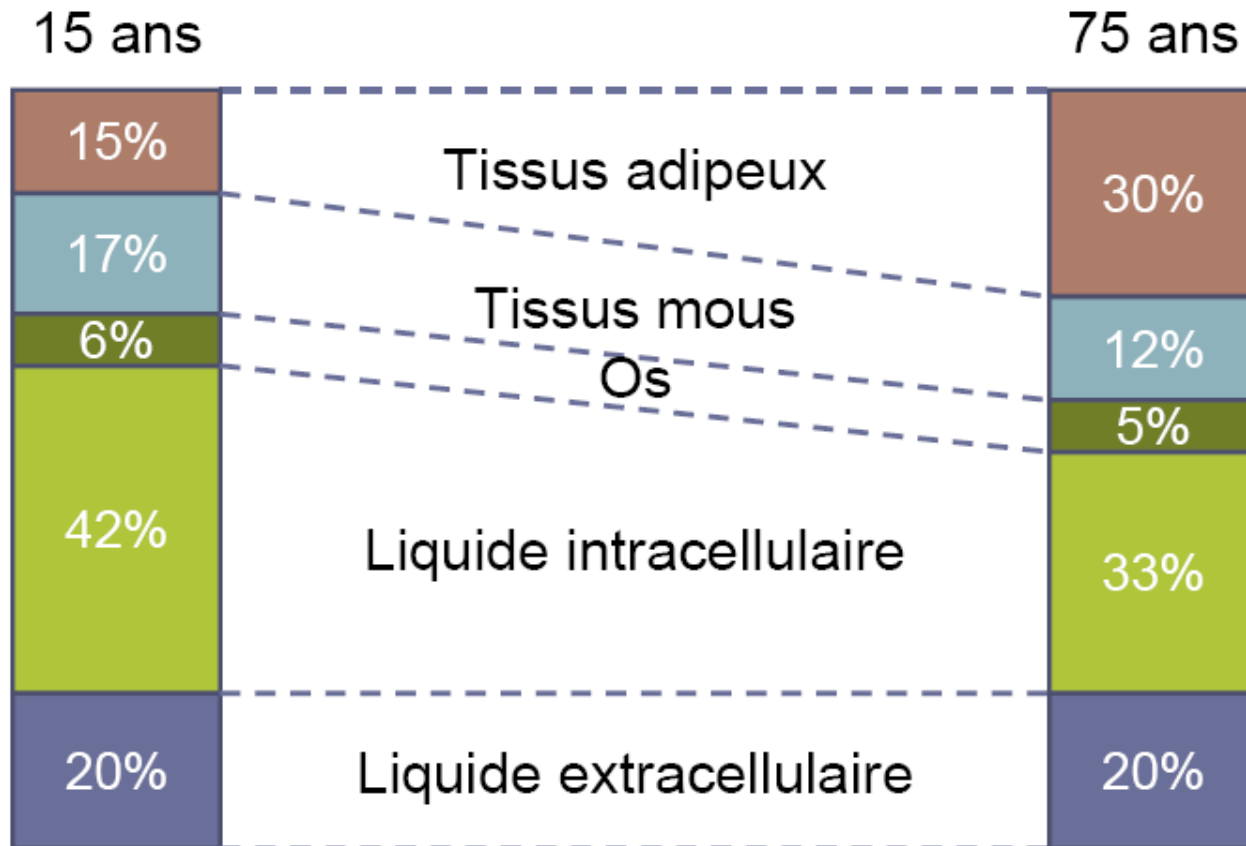
## Transport des médicaments

- Modification des protéines :
  - Hypoalbuminémie / Dénutrition
  - Réduction des sites fonctionnels de fixation
- Conséquences = ↑ forme libre active



- Diminution des débits sanguins

# Répartition différente de la masse corporelle



# Modifications cinétiques

## Distribution des médicaments

- Réduction de la masse musculaire et de l'eau corporelle
  - ↓ distribution médicaments hydrosolubles
  - ↑ concentrations plasmatiques (digoxine, paracétamol)
- Augmentation de la masse grasseuse
  - ↑ distribution médicaments liposolubles (++) SNC)
  - ↑ risque de stockage / relargage et ↑ demi-vie (psychotropes, morphiniques, anesthésiques)

**Le SNC est une cible privilégiée**

# Modifications cinétiques

## Métabolisme hépatique

- Réduction de la masse parenchymateuse (- 35%)
- Réduction du débit sanguin hépatique (- 40%)
- Réduction modérée du métabolisme oxydatif
- Conservation des fonctions de conjugaison

**Luxe de parenchyme**

**Peu de conséquence sur adaptation dose**

**sauf si médicament à fort coefficient d'extraction hépatique**

**(calcium-bloquant, bêta-bloquant lipophiles, opiacés)**

# Métabolisme et interactions

## Inducteurs enzymatiques

Certains AE  
Millepertuis  
Rifampicine  
Tabac

## Inhibiteurs enzymatiques

Certains macrolides  
Certains imidazolés  
Fluoxétine, paroxétine  
Jus de pamplemousse  
Diltiazem, vérapamil



**SUBSTANCE MERE ACTIVE**  $\xrightarrow{\text{orange}}$  **METABOLITE(S) INACTIF(S)**

**PROMEDICAMENT**  $\xrightarrow{\text{black}}$  **METABOLITE(S) ACTIF(S)**

# Modifications cinétiques

## Élimination rénale

↓ Masse rénale

↓ Flux sanguin rénal (1% par an après 50 ans)

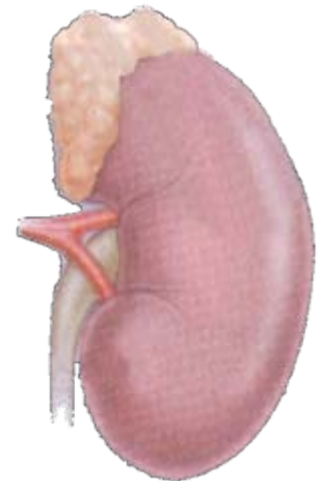
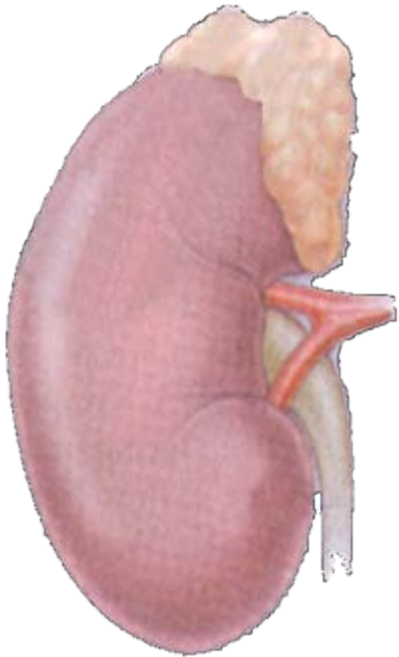
↓ Nombre glomérules fonctionnels

↓ Filtration glomérulaire  
(2-10%/10 ans après 40 ans)

↓ Sécrétion tubulaire

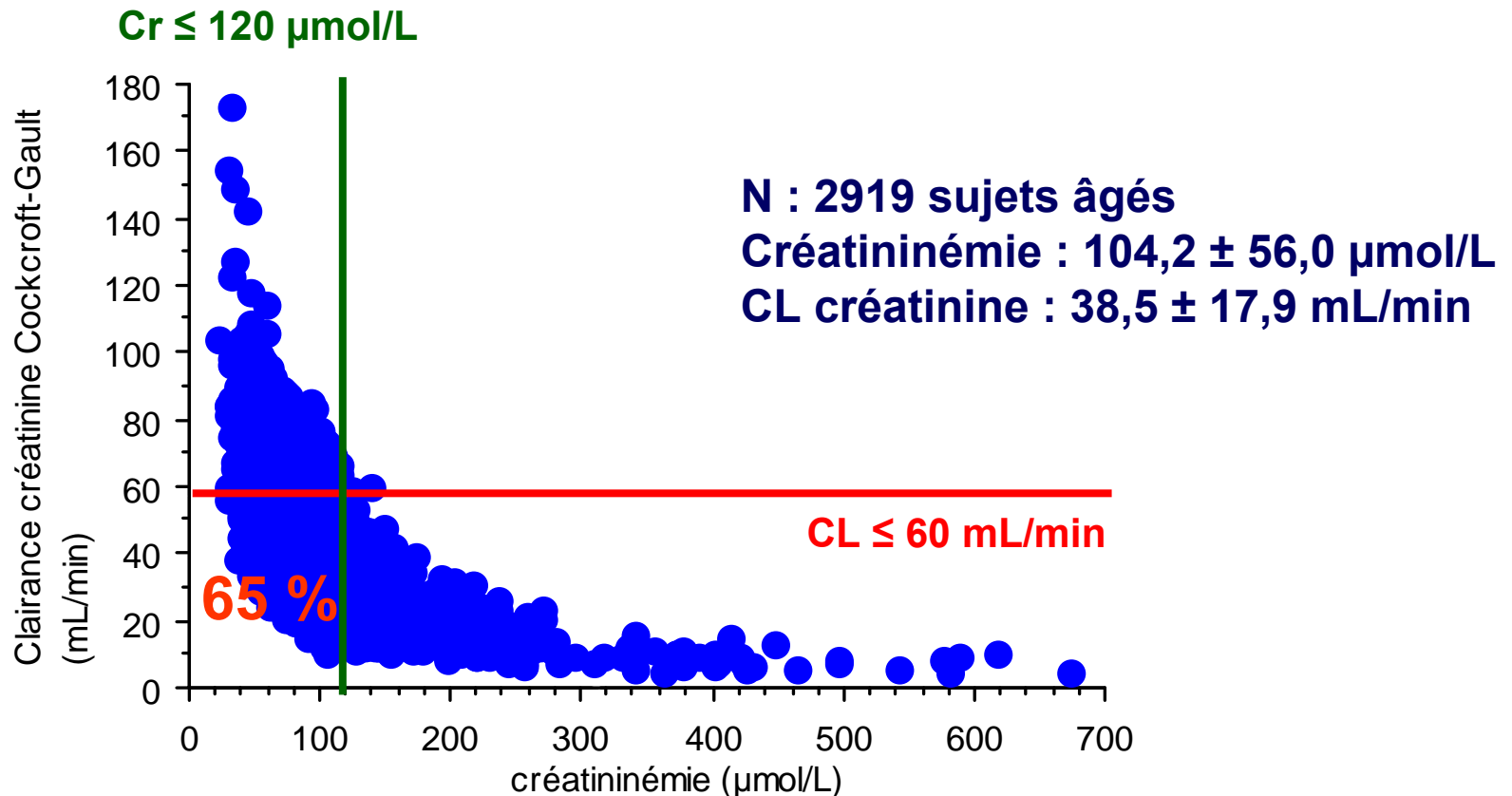
↓ Réabsorption tubulaire

↓ Pouvoir concentration / dilution



# Mesure de la fonction rénale

## La créatinine est un mauvais reflet de la fonction rénale



**Le débit de filtration glomérulaire baisse de 1 ml/min/an à partir de 40 ans**

# Formules permettant l'estimation de la clairance de la créatinine en pratique clinique

## Formule de Cockcroft et Gault :

$$\text{Clairance créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{0,814 \times \text{créatininémie}}$$

Si femme : x 0,85

**Reflet imparfait ... mais (encore) acceptable**

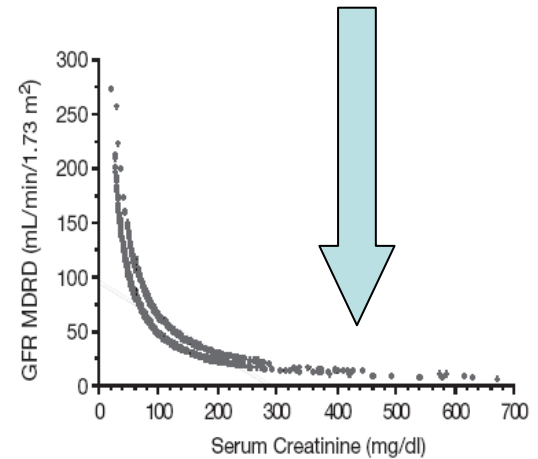
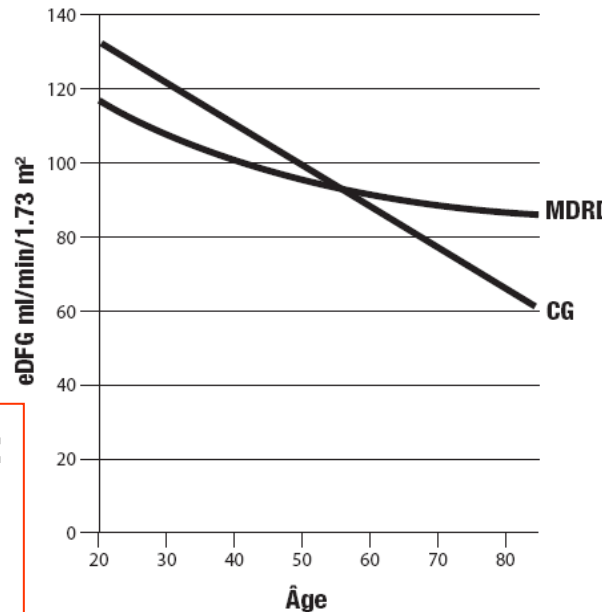
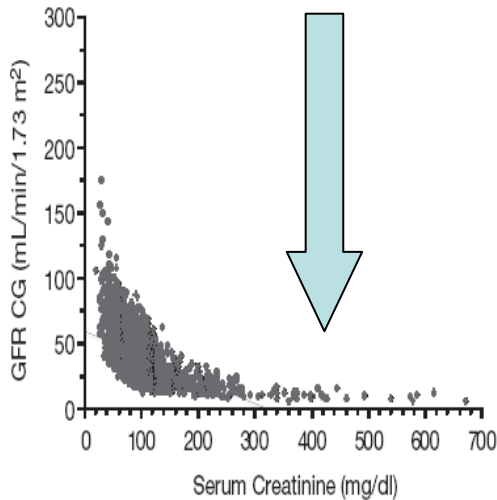
## MDRD simplifiée :

$$\text{Cl. créatinine (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$$

Si femme : x 0,742 / Si race noire : x 1,212

**Lien significatif entre clairance créatinine et risque de survenue d'un effet indésirable**

# Cockcroft et Gault ou MDRD ?



**Interprétation difficile si:**

- **Dénutrition ++**
- **Maladie musculaire**
- **Amputation**

**Préférer MDRD si**

- **> 60 ans**
- **sujet en surpoids/obèse**
- **fonction rénale altérée**

*Simulation en fonction de l'âge du eDFG par les 2 formules  
chez la femme pesant 60 Kg dont la créatininémie est de 60 µmol/l*

# Stades de l'insuffisance rénale exprimée en clairance de la créatinine

Stade 1 (normal) :  $> 90$  ml/min

Stade 2 (légère) : 60-89 ml/min

Stade 3 (modérée) : 30-59 ml/min (1/2 dose)

Stade 4 (sévère) : 15-29 ml/min (1/4 dose)

Stade 5 (terminale) :  $< 15$  ou dialyse ml/min

# Élimination rénale

## Conséquences pratiques

- **Peu ou pas éliminés par le rein** (macrolides et apparentés)
- **Éliminés ++ par le rein / index thérapeutique large** (aciclovir, certaines bêta-lactamines, fluoroquinolones, cotrimoxazole, nitrofurantoïne, allopurinol, IEC)
- **Éliminés ++ par le rein / index thérapeutique étroit**
  - Anti-infectieux (aminosides, chloroquine)
  - Antidiabétiques (metformine, sulfamides hypoglycémiants)
  - Autres (buflomédil, opiacés, digoxine, lithium ...)

**Demi-vie courte ➔ diminuer les doses**  
**Demi-vie longue ➔ espacer les prises**

# Risque de néphrotoxicité

**Augmentation de la sensibilité du rein  
aux agressions toxiques et  
aux perturbations hémodynamiques**

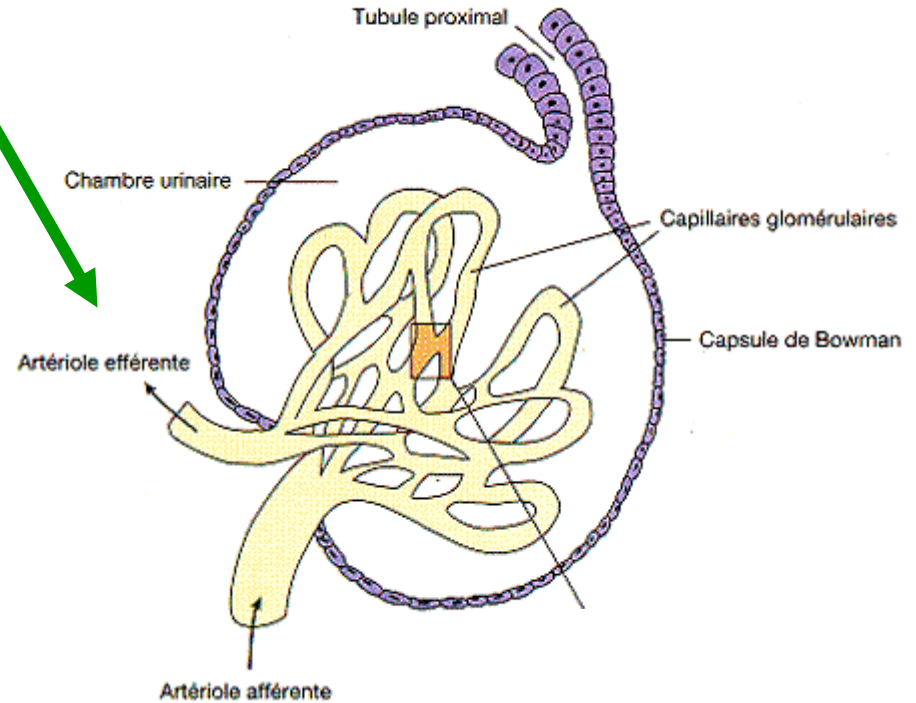
- Néphrotoxicité directe
  - Aminosides
  - Produit de contraste iodés
- Néphrotoxicité indirecte
  - Diurétiques (hypovolémie)
  - AINS et IEC (modifient la perfusion des glomérules)

# Angiotensine 2 : vasoconstriction



**IEC et sartans**

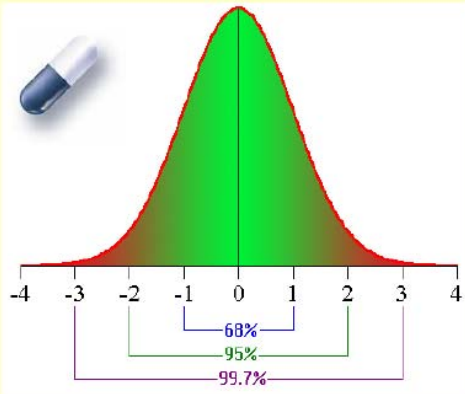
**AINS**



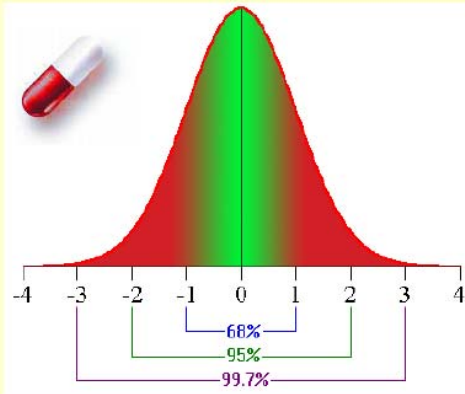
**Risque majoré  
si diurétique  
associé**

**Prostaglandines: vasodilatation**

# Marge thérapeutique des médicaments



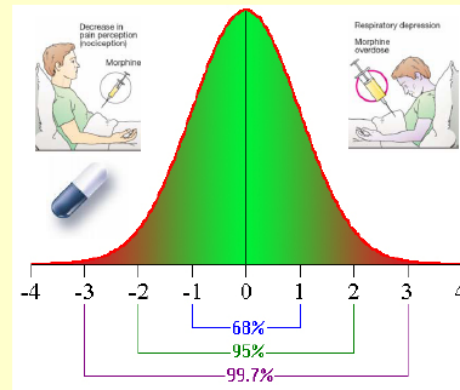
Médicaments à fourchette thérapeutique **large**



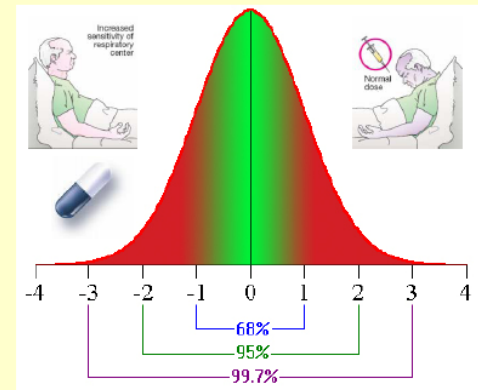
Médicaments à fourchette thérapeutique **étroite**

Antiarythmiques  
Digitaliques  
AVK, héparines  
Lithium,  
Antiépileptiques  
Théophylline

Beta-bloquants dans l'IC  
Antihypertenseurs  
Vérapamil, diltiazem  
Benzodiazépines / Hypnotiques  
Sulfamides hypoglycémiantes  
Atropiniques  
Aciclovir



Morphine : fourchette thérapeutique **large** pour un patient jeune



Morphine : fourchette thérapeutique **étroite** pour une personne âgée

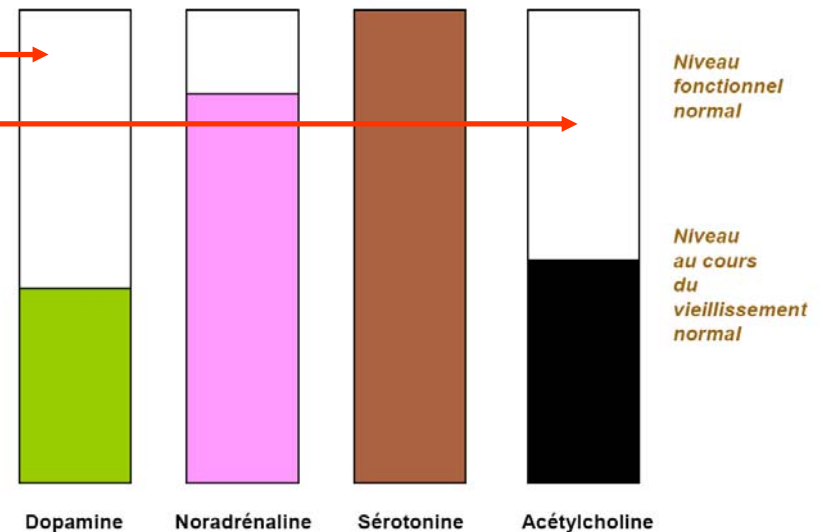
# Modification de l'effet pharmacologique

## Sensibilité accrue du SNC Perméabilité de la BHE augmentée

- Neuroleptiques
- Anticholinergiques

### Concerne aussi

- Antidépresseurs tricycliques
- Anti-H1 de première génération
- Antihypertenseurs centraux
- Benzodiazépines (altération pharmacocinétique associée)
- Opiacés



**3 fois plus de psychotropes consommés par les femmes**

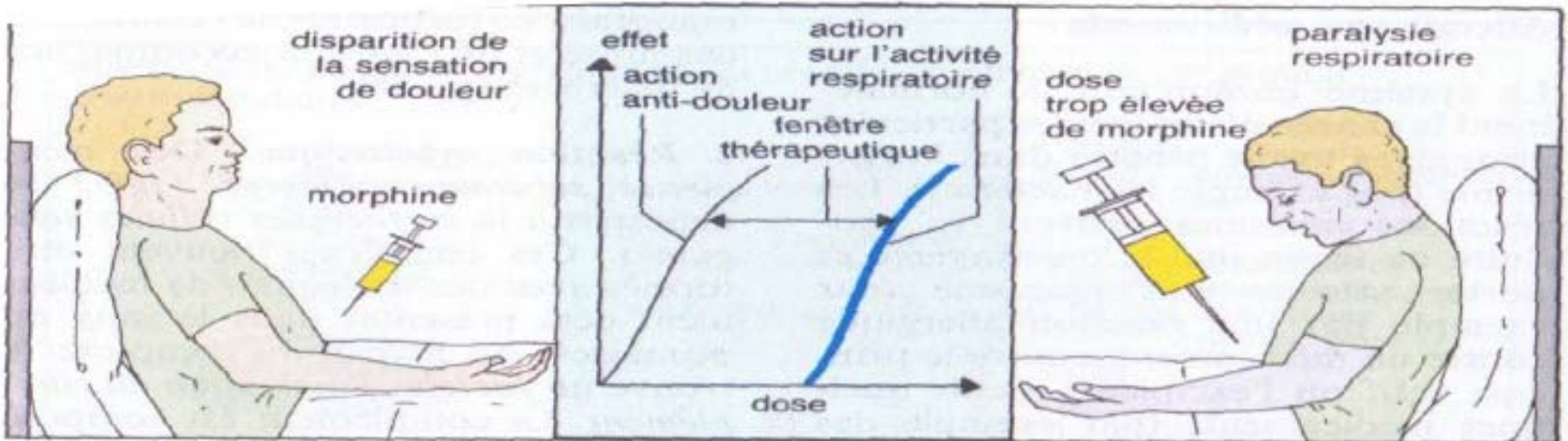
# Neuroleptiques conventionnels

## Antidépresseurs tricycliques

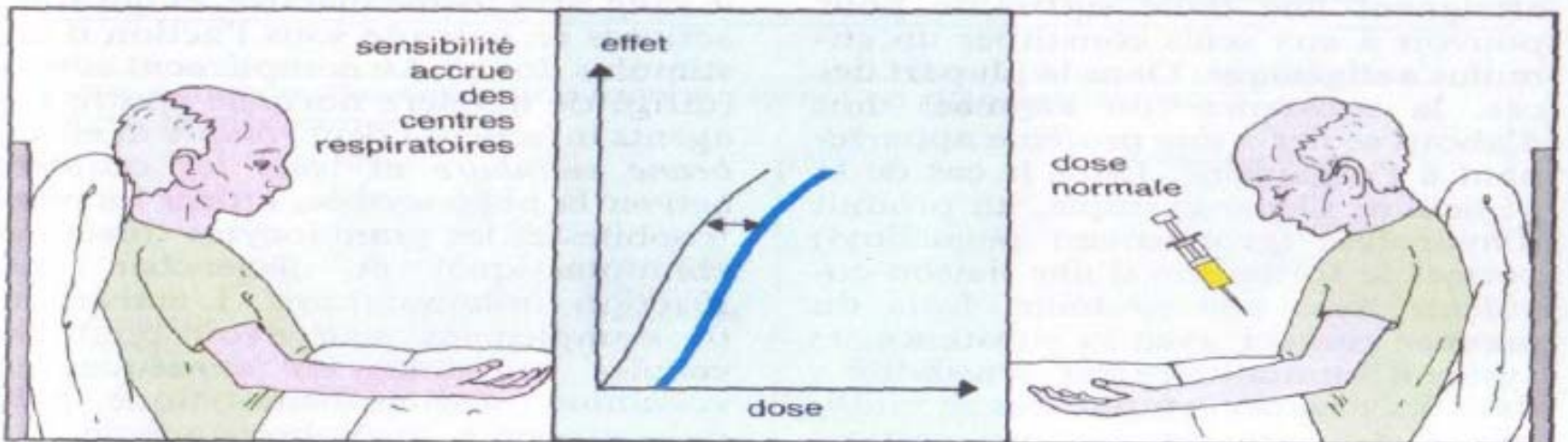
### Certains antihistaminiques H1 « sédatif »

- **Effet antihistaminique H1**
  - Somnolence et sédation
- **Effet anticholinergique**
  - Troubles de l'accommodation / Aggravation glaucome
  - Sécheresse bouche, constipation
  - Rétention urinaire
  - Troubles de la mémoire et troubles cognitifs
  - Moins bonne régulation thermique
- **Effet alpha-1 bloquant**
  - Hypotension orthostatique

# Sensibilité majorée aux opiacés



**A. Effet indésirable : surdosage**



**B. Effet secondaire : sensibilité accrue**

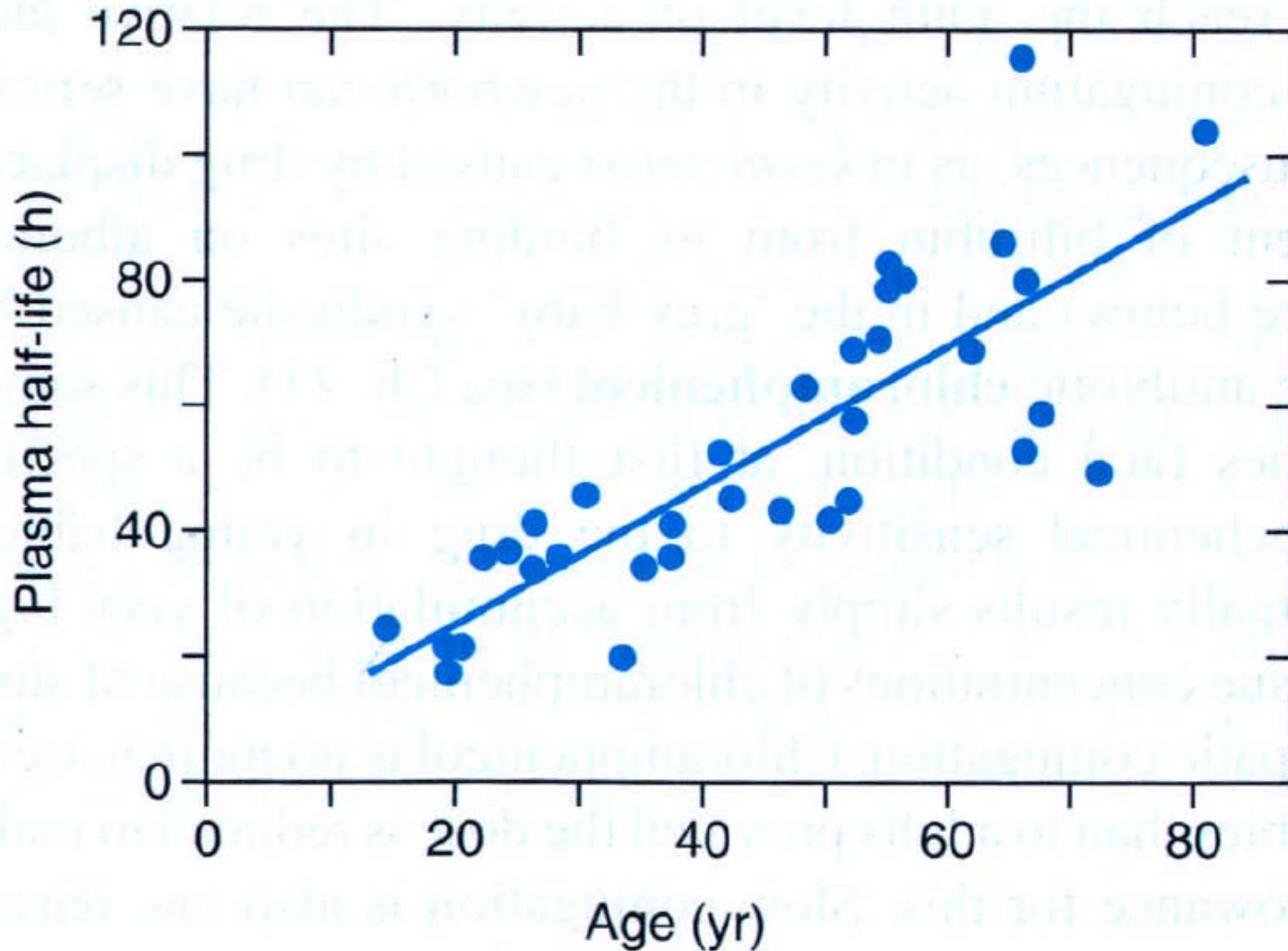
# Benzodiazépines

Modifications cinétiques / ↑ sensibilité aux effets centraux

	<i>OXAZEPAM</i> Séresta	<i>ALPRAZOLAM</i> Xanax	<i>DIAZEPAM</i> Valium
Demi-vie Adulte	Court (< 10 H)  7 H	Intermédiaire 10 -> 20 H 11 H	Long (> 20 H)  46 H
Durée minimum du "steady state"	2 j	2 j	10 j
Métabolite actif	Non	≈ O (G) (Alpha OH Alprazolam)	++ (O) Desméthydiazépam 29 à 223 H Témazépam 8 à 38 H
Demi-vie Vieillard	8 H	19 H	90 H

Diminution du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale

# Évolution de la demi-vie du diazépam selon l'âge



# Choix d'une benzodiazépine

**A privilégier: benzodiazépine à demi-vie courte (< 20 heures)**

## Classe des anxiolytiques

VERATRAN®	Clotiazéпам	4	non
SERESTA®	Oxazéпам	8	non
TEMESTA®	Lorazéпам	10 à 20	non
XANAX®	Alprazolam	10 à 20	non



**A éviter: benzodiazépine à demi-vie longue (> 20 heures)**

## Classe des anxiolytiques

LEXOMIL®	Bromazéпам	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazéпам	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazéпate	77	non
LYSANXIA®	Prazéпам	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazéпам	30 à 150	oui
TRANXENE® NOCTRAN® 4	Clorazéпate dipotassique	30 à 150	oui

# Choix d'un hypnotique

**A privilégier: hypnotiques à courte durée d'action (< 12 heures)**

Nom commercial	Molécule	Demi-vie <sup>3</sup> (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
<b>Classe des hypnotiques</b>			
STILNOX®	Zolpidem	2h30	non
IMOVANE®	Zopiclone	5	non
NORMISON®	Témazépam	5 à 8	non
HAVLANE®	Loprazolam	8	non
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10	non
NUCTALON®	Estazolam	17	non



**A éviter: hypnotiques à longue durée d'action (> 12 heures)**

## Classe des hypnotiques

ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non

# Autres modifications de l'effet pharmacologique

- Sensibilité accrue à la digoxine et aux AVK
- Fragilité du nœud sinusal et auriculoventriculaire
  - ➔ Sensibilité accrue aux bradycardisants
  - ➔ Moindre capacité à accélérer le rythme cardiaque
- Altération des barorécepteurs, hypovolémie, vasodilatation
  - ➔ Risque majoré d'hypotension orthostatique, malaise
- Altération des mécanismes régulateurs de la température et de la glycémie

# Vague de chaleur et médicament (Afssaps)



Recherche

OK

[Plan du site](#)

[A propos du site](#)

[Contacts](#)

[Liste de diffusion](#)

[Archives](#)

[Information](#)

[Nouveautés](#) | [Sécurité sanitaire & vigilances](#) | [Documentation & publications](#) | [Rôle & missions](#) | [Infos pratiques](#) | [Experts & e](#)

- **Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur** (avril 2005) format pdf, 153ko  
Les connaissances disponibles sur les risques liés à l'utilisation des médicaments en cas de vague de chaleur.  
Des recommandations sur le bon usage des médicaments, en particulier pour les patients à risque.
  - **Médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur** (avril 2005) format pdf, 74ko  
Tableau récapitulatif
- **Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur** (29/04) format pdf, 104ko  
Recommandations sur la conservation des médicaments lors de fortes variations de température.
- **Vous et votre traitement en cas de vague de chaleur**  
Informations destinées aux patients (03/06/04)

# Savoir évoquer une pathologie iatrogène



# Le Réflexe Iatrogénique

Devant tout nouveau symptôme, avoir le réflexe iatrogénique, c'est se poser la question :  
« Un Accident iatrogénique est-il possible ? »

Chronologie de survenue compatible ? Signe clinique évocateur? (chute, anorexie, confusion) Événement intercurrent favorisant? (fièvre, déshydratation)

**non**

Diagnostic Précis  
Établi ?

- Indication à traiter ?
- Alternative non médicamenteuse?

**oui**

Accident iatrogénique Isolé  
ou  
Favorisé par une Pathologie Aiguë? <sup>(1)</sup>

- Arrêt, avec substitution ou non ?
- Ajustement ?
- Déclaration à la Pharmacovigilance <sup>(2)</sup> ?

Définir le Suivi et Rédiger l' Ordonnance

<sup>(1)</sup> Ex : diurétiques au long cours bien supportés, mais, si fièvre et déshydratation, survenue d'une insuffisance rénale aiguë

<sup>(2)</sup> si accidents graves ou inattendus

# Santé en action

## Quelques conseils pratiques <sup>0, 2, 3)</sup>

### 1 → Le dialogue et encore le dialogue ...

Expliquer aux personnes âgées le rôle et l'utilité de leurs médicaments: 1 sur 2 l'ignore <sup>(1)</sup>.

Encourager et faciliter les questions sur la prescription et les médicaments.

### 2 → Savoir «dé-prescrire»

Réévaluer le traitement au moins une fois par an <sup>(2)</sup>.

### 3 → Savoir poser la question

Prenez-vous un autre médicament ? :

- sur prescription médicale,
- sur conseil du pharmacien,
- de votre propre initiative.

### 4 → Attention à la sortie de l'hôpital

Les malades âgés peuvent être perturbés par des modifications de leur traitement. Revoyez rapidement votre malade après sa sortie <sup>(1, 2)</sup>.

### 5 → L'aide de l'informatique professionnelle

Des logiciels d'alerte et des logiciels d'aide au suivi des personnes âgées sont disponibles.

(1) Doucot J. et coll. A.P.N.E.T. «Thérapeutique de la personne âgée». Maloine Ed., 1998, Chap. 1.5 : 46 - 65

(2) Queneau P. et coll. Bull. Acad. Nds Méd. 2003, 187, n°4 : 647-670

(3) Corpus de Gériatrie 2008, Chap. 11 : «Polypathologie et médicaments, iatropathologie»: 121-129

(4) Jaendal C. et coll. Revue de Gériatrie, 1991, Tome 16, n°7 : 319-324

(5) Queneau P. Prose Méd., 2004, 33 : 583-585

## Les outils de l'action nationale



**1 Document destiné à tous les Professionnels de la Santé:** médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmières, kinésithérapeutes...

**2 Affiche «dialogue»** diffusée dans les cabinets médicaux et les pharmacies.

**3 Document destiné aux malades âgés** remis personnellement par le médecin et le pharmacien aux malades âgés et permettant de les informer, de les inciter à s'exprimer, de faciliter le dialogue entre les soignants.

Cette action d'information a été mise en place à l'initiative :

- du Groupe «Santé en Action» qui est composé de représentants des Professionnels de la Santé du secteur privé, notamment des :



- syndicats de médecins,
- syndicats de pharmaciens,
- syndicats d'infirmières,
- et Les Entreprises du Médicament

- de l'Ordre National des Médecins, • de l'Ordre National des Pharmaciens,
- d'associations de malades, • d'associations de consommateurs,
- de spécialistes hospitalo-universitaires en gériatrie, en thérapeutique, en pharmacovigilance.

Pour en savoir plus → [www.sante-en-action.com](http://www.sante-en-action.com)

## Symptômes

## Quelques hypothèses étiologiques <sup>(2, 3)</sup>

### Tableau 1

- somnolence,
- confusion,
- troubles de l'équilibre,
- chutes.

Psychotropes,  
Antiépileptiques,  
Antidiabétiques...

### Tableau 2

- hypotension,
- malaises, chutes,
- amaigrissement,
- asthénie récente,
- troubles digestifs.

Antihypertenseurs,  
Diurétiques,  
Laxatifs...

### Tableau 3

- nausées,
- vomissements,
- constipation,
- anorexie.

Antibiotiques,  
Digitales,  
Antalgiques,  
Inhib. cholinestérase,  
Théophylline...

### Tableau 4

- asthénie récente,
- pâleur (hémorragie digestive, hématurie).

Anticoagulants,  
Anti-agrégants,  
Anti-inflammatoires...

### Tableau 5

- confusion,
- hallucinations,
- troubles visuels,
- troubles urinaires.

Antihistaminiques,  
Inhib. cholinestérase,  
Psychotropes...

## ACCUEIL ATTENTION COURTOISIE CONSEILS

# LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

## Comment agir ensemble, contre la iatrogénèse\* médicamenteuse évitable?



- ▶ Le malade âgé
- ▶ Le médecin
- ▶ Le pharmacien
- ▶ Les soignants
- ▶ Les proches
- ▶ Le soutien social et associatif



\* Le terme « iatrogénèse » a été recommandé par l'Académie de Pharmacie et l'Académie Française de préférence à « iatrogénie ».

# Savoir évoquer une cause iatrogène ?

- **Selon la pathologie du patient**
  - Évolution non conforme à ce qui est attendu
  - Symptômes inhabituels ou nouveaux
  - Pathologie à forte probabilité de cause iatrogène
  - Modification récente de l'état de santé
- **Selon les médicaments prescrits**
  - Fréquence d'un effet indésirable avec un médicament donné
  - Médicament à marge thérapeutique étroite
  - Médicament nouvellement introduit / Modification récente de dose

# Manifestations iatrogènes fréquentes

**2018 patients ≥ 70 ans hospitalisés ➔ 460 EI identifiés pour 385 patients (19%)**  
**➔ 57% des EI sont graves (36 décès)**

Signes cardiovasculaires - Hypotension orthostatique - Troubles du rythme ou de la conduction	31,5%
Troubles ioniques / Insuffisance rénale	24,3%
Manifestations neuropsychiatriques - Troubles de la vigilance, du sommeil, confusion - Agitation, syndrome extrapyramidal	13,7%
Troubles digestifs / hépato-pancréatique	8,7%
Toxicité digitalique	7,2%
Troubles métaboliques (thyroïde, glycémie, SIADH..)	6,5%
Hématologie et hémostase	5,4%

# Médicaments les plus à risque

**460 EI identifiés ➔ 810 médicaments suspects**

<b>Médicaments cardiovasculaires (385)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Diurétiques (108)</li><li>- Antiarythmiques (76 dont 62 digoxine)</li><li>- Antagonistes calciques (48), IEC (46), Béta-bloquants (18)</li><li>- Vasodilatateurs (42)</li></ul>	<b>47,5%</b>
<b>Médicaments psychotropes (195)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Antidépresseurs (79)</li><li>- Antipsychotiques (61)</li><li>- Anxiolytiques / Hypnotiques (55)</li></ul>	<b>24,1%</b>
<b>Médicaments neurologiques (51)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Antiparkinsoniens (45)</li><li>- Antiépileptiques (6)</li></ul>	<b>6,3%</b>

# Les principales causes de décès

**385 patients avec EI ➡ 36 décès**

- Intoxication digitalique (39%)
- Déshydratation sous diurétiques (22%)
- Hyperkaliémie sous épargneur K<sup>+</sup> (14%)
- Hémorragie anticoagulant / antiagrégant (11%)

# Symptômes devant faire évoquer une pathologie iatrogène

- Troubles de l'équilibre et chute
- Malaises et syncopes
- Syndrome confusionnel et troubles cognitifs
- Troubles digestifs (vomissements, anorexie....)
- Troubles extrapyramidaux / Tremblements

# Troubles de l'équilibre et chutes

## • Rechercher

---

- Altération de la vigilance
- Hypotension
- Trouble neuromusculaire
  - Myopathie
  - Neuropathie des MI
- Trouble métabolique ou sanguin
  - Hypoglycémie
  - Hyponatrémie
  - Anémie

## • Penser à

---

- Benzodiazépine / Hypnotique
- Diurétiques, antihypertenseurs, IPD-5, nitrés
- Corticoïdes, hypolipémiants, amiodarone
- Antidiabétiques ( $\pm$   $\beta$ -bloquant)
- IRS, diurétiques
- AVK, aspirine

# Malaises et syncopes

## • Rechercher

- Hypotension orthostatique
- Trouble du rythme / de conduction
  - Bradycardie
  - Allongement du QT
- Une hypokaliémie

## • Penser à

- $\alpha$ -bloquant, anti-parkinsonien, neuroleptique, imipraminique, nitré
- Digoxine,  $\beta$ -bloquant (incluant collyres), antiarythmique, amiodarone, vérapamil, diltiazem, clonidine, anticholinestérasique
- Diurétique hypokaliémiant, laxatif

## BRADYCARDISANTS

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc.

(acebutolol, ambenonium, amiodarone, atenolol, befunolol, bepridil, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, clonidine, deslanoside, digitoxine, digoxine, diltiazem, disopyramide, donepezil, esmolol, galantamine, guanfacine, hydroquinidine, ivabradine, labetalol, levobunolol, mefloquine, metipranolol, metoprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, neostigmine, oxprenolol, pilocarpine, pindolol, propranolol, pyridostigmine, quinidine, rivastigmine, sotalol, tertatolol, timolol, verapamil)

## MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, droperidol, erythromycine, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, lumefantrine, methadone, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vincamine, zuclopenthixol)

# Troubles confusionnels

Les principaux facteurs déclenchants sont :

<b>infectieux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumonie</li> <li>- infection urinaire</li> <li>- méningite, encéphalite</li> <li>- autre infection</li> </ul>
<b>iatrogéniques (iatrogénie médicamenteuse)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- effets indésirables médicamenteux</li> <li>- sevrage des benzodiazépines, d'autres psychotropes, d'opiacés</li> </ul>
<b>cardiovasculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome coronaire aigu</li> <li>- trouble du rythme ou de la conduction</li> <li>- embolie pulmonaire</li> <li>- état de choc</li> </ul>
<b>neurologiques (non infectieuses)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- accident vasculaire cérébral</li> <li>- hématome sous-dural</li> <li>- hémorragie méningée</li> <li>- épilepsie (état per ou postcritique)</li> <li>- traumatisme crânien</li> <li>- encéphalopathie carentielle</li> </ul>
<b>métaboliques, endocriniens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypoglycémie</li> <li>- hyponatrémie, hypernatrémie</li> <li>- déshydratation</li> <li>- hypercalcémie</li> <li>- hypoxie (anémie, insuffisance respiratoire ou cardiaque)</li> <li>- insuffisance rénale aiguë</li> </ul>
<b>psychiatriques, psychologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dépression, deuil, stress psychologique</li> </ul>
<b>généraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intervention chirurgicale et anesthésie générale,</li> <li>- douleurs aiguës</li> <li>- rétention aiguë d'urine, état subocclusif sur fécalome</li> <li>- fièvre isolée</li> <li>- traumatismes ostéoarticulaires ou des parties molles</li> <li>- facteurs environnementaux dont la contention physique</li> <li>- privation sensorielle aiguë (visuelle ou auditive) et/ou de sommeil</li> </ul>
<b>toxiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intoxication alcoolique, sevrage alcoolique</li> <li>- intoxication au monoxyde de carbone</li> </ul>

HAS  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Confusion aiguë chez la personne âgée :  
prise en charge initiale de l'agitation

RECOMMANDATIONS

Mai 2009

# Troubles confusionnels

- En l'absence de cause évidente, évoquer toujours une cause médicamenteuse si:
  - Apparition rapide des symptômes
  - Fluctuations au cours de la journée
  - Patient dément
- Rechercher des signes associés:
  - Troubles de la conscience et diminution de l'attention
  - Atteinte des fonctions cognitives
  - Agitation / Hallucination / Délire / Aggravation d'une démence
  - Signes atropiniques

# Troubles confusionnels

- Outre les psychotropes, penser en priorité à:
  - Un atropinique
  - Une surdosage en digitalique
  - Une déshydratation liée ou favorisée par un diurétique
  - Une hypoglycémie sous antidiabétique
  - Une hyponatrémie iatrogène
    - IPP
    - ISRS
    - Diurétiques de l'anse
    - Carbamazépine
  - Un sevrage en psychotrope / opiacés

## Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation

**Tableau 1.** Principaux médicaments pouvant entraîner une confusion par leurs propriétés anticholinergiques (liste non exhaustive) <sup>2</sup>

	Classe thérapeutique	DCI (exemples)	Spécialités
<b>Neurologie</b>	Antiparkinsoniens anticholinergiques	trihexyphénidyle tropatépine bipéridène	Artane <sup>®</sup> Lepticur <sup>®</sup> Akineton <sup>®</sup>
<b>Psychiatrie</b>	Antidépresseurs imipraminiques		
	Neuroleptiques phénothiaziniques		
	Neuroleptique atypique	clozapine	Leponex <sup>®</sup>
	Hypnotiques (neuroleptique)	acépromazine+acéprométazine méprobamate + acéprométazine	Noctran <sup>®</sup> Mépronizine <sup>®</sup>
<b>Gastro-entérologie</b>	Antiémitiques (neuroleptique)	métoclopramide métopimazine	Primpéran <sup>®</sup> Vogalène <sup>®</sup>
	Antispasmodiques dans l'instabilité vésicale	oxybutynine, trospium, toltérodine, solifénacine,	Ditropan <sup>®</sup> Céris <sup>®</sup> Détrusitol <sup>®</sup> Vésicare <sup>®</sup>
<b>Urologie</b>			
<b>Immuno-allergologie</b>	Antihistaminiques phénothiaziniques	prométhazine alimémazine	Phénergan <sup>®</sup> Théralène <sup>®</sup>
	Antihistaminiques H1	hydroxyzine dexchlorphéniramine cyproheptadine	Atarax <sup>®</sup> Polaramine <sup>®</sup> Périactine <sup>®</sup>
<b>Pneumologie</b>	Antitussifs antihistaminiques H1	pimétixène oxomémazine	Calmixène <sup>®</sup> Toplexil <sup>®</sup>
	Bronchodilatateurs anticholinergiques	ipratropium tiotropium	Atrovent <sup>®</sup> Spiriva <sup>®</sup>
<b>Antimigraineux</b>	Neuroleptique	flunarizine	Sibélium <sup>®</sup>
<b>Cardiologie</b>	Troubles du rythme	disopyramide	Rythmodan <sup>®</sup>
<b>Divers</b>	Antispasmodiques anticholinergiques	atropine tiémonium scopolamine	Viscéralgine <sup>®</sup>

Confusion aiguë chez la personne âgée :  
prise en charge initiale de l'agitation

**Tableau 2.** Autres classes médicamenteuses ou médicaments pouvant entraîner une confusion aiguë (liste non exhaustive)

	<b>Classe thérapeutique ou DCI</b>
<b>Psychiatrie</b>	benzodiazépines et apparentés antidépresseurs (IRSS, IRSNa, etc.)
<b>Neurologie</b>	antiparkinsoniens dopaminergiques antiépileptiques
<b>Gastro-entérologie (antiulcéreux)</b>	inhibiteurs de la pompe à protons
<b>Infectiologie (antibiotiques)</b>	fluoroquinolones Antihistaminiques H2
<b>Cardiologie</b>	digoxine bêtabloquant amiodarone
<b>Antalgie</b>	morphine, codéine dextropropoxyphène tramadol
<b>Divers</b>	corticoïdes à fortes doses collyres mydriatiques

# Effet atropinique

## Un risque souvent ignoré

- Redondance fréquente dans les ordonnances
- Conséquences délétères
  - Signes atropiniques classiques
  - Troubles cognitifs et confusion mentale
  - Diminution des activités de base de la vie quotidienne
  - Aggravation de pathologies démentielles
- Variété des classes thérapeutiques impliquées
- Cause essentielle d'une prescription inadaptée

# Exemples d'atropiniques

## Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques

4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil <sup>®</sup> , Défanyl <sup>®</sup> , Laroxyl <sup>®</sup> , Elavil <sup>®</sup> , Ludiomil <sup>®</sup> , Prothiaden <sup>®</sup> , Quitaxon <sup>®</sup> , Surmontil <sup>®</sup> , Tofranil <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil <sup>®</sup> , Moditen <sup>®</sup> , Modécate <sup>®</sup> , Neuleptil <sup>®</sup> , Nozinan <sup>®</sup> , Piportil <sup>®</sup> , Tercian <sup>®</sup> , Trilifan Retard <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donomyl <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Mépronizine <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan <sup>®</sup> , Primalan <sup>®</sup> , Quitadril <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup> , Sirop Teyssèdre <sup>®</sup> , Allergefon <sup>®</sup> , Atarax <sup>®</sup> , Dimégan <sup>®</sup> , Polaramine <sup>®</sup> , Célestamine <sup>®</sup> , Périactine <sup>®</sup> , Aphilan <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques, sommolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan <sup>®</sup> , Driptane <sup>®</sup> , Détrusitol <sup>®</sup> , Vésicare <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association

# Troubles digestifs

## Vomissements, anorexie

- Digitaliques (concentrations cibles 0,5 à 0,8 mg/l)
- Théophylline
- AINS et salicylés
- Vitamine D via une hypercalcémie
- Anticholinestérasiques
- Morphinomimétiques en début de traitement
- Hyponatrémie iatrogène
- Nicorandil (Adancor<sup>®</sup>, Ikorel<sup>®</sup>)

# Quelques ulcérations liées au nicorandil....



# Trouble extrapyramidal iatrogène

- 10% des syndromes parkinsoniens du sujet âgé
- L'évoquer surtout si:
  - Début des signes après 65 ans
  - Syndrome akinéto-hypertonique prédominant
  - Pauvreté des signes neurovégétatifs
  - Délai  $\leq 3$  mois après début nouveau traitement
  - Patient de plus de 70 ans

# Trouble extrapyramidal iatrogène

## Médicaments en cause

- Neuroleptiques vrais
  - Gros pourvoyeurs: Haldol<sup>®</sup>, Dipipéron<sup>®</sup>, Moditen<sup>®</sup>
  - Intermédiaires: Largactil<sup>®</sup>, Nozinan<sup>®</sup>, Tercian<sup>®</sup>, Loxapine<sup>®</sup>
  - Risque modeste: Dogmatil<sup>®</sup>, Solian<sup>®</sup>, Tiapridal<sup>®</sup>, Risperdal<sup>®</sup>, Zyprexa<sup>®</sup>
- Neuroleptiques « cachés »
  - Antiémétiques: métoclopramide, métopimazine
  - Hypnotiques (Mépronizine<sup>®</sup>, Noctran<sup>®</sup>)
  - Anti-H1 dérivés de la chlorpromazine (Théralène<sup>®</sup>, Phénergan<sup>®</sup>)
  - Flunarizine
- Autres causes rares
  - Certains calcium-bloquant: vérapamil, diltiazem
  - Inhibiteurs de recapture de la sérotonine
  - Alphaméthylodopa, amiodarone

# Tremblement

## Penser aussi aux causes médicamenteuses !

- Généralement tremblements d'attitude
- Typiquement dose dépendant
- S'aggravant dans le temps

	Action or postural tremor	Intention tremor	Resting tremor
Antiarrhythmics	Amiodarone, mexiletine, procainamide	..	..
Antibiotics, antivirals, and antimycotics	..	Vidarabine	Co-trimoxazole, amphotericin B
Antidepressants and mood stabilisers	Amitriptyline, lithium, SSRIs	Lithium	SSRIs, lithium
Antiepileptics	Valproic acid	..	Valproic acid
Bronchodilators	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	..
Chemotherapeutics	Tamoxifen, cytarabine, ifosfamide	Cytarabine, ifosfamide	Thalidomide
Drugs of misuse	Cocaine, ethanol, MDMA, nicotine	Ethanol	Cocaine, ethanol, MDMA, MPTP
Gastrointestinal drugs	Metoclopramide, cimetidine	..	Metoclopramide
Hormones	Thyroxine, calcitonin, medroxyprogesterone	Epinephrine	Medroxyprogesterone
Immunosuppressants	Tacrolimus, ciclosporin, interferon-alfa	Tacrolimus, ciclosporin	..
Methylxanthines	Theophylline, caffeine	..	..
Neuroleptics and dopamine depleters	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine	..	Haloperidol, thioridazine, cinnarizine, reserpine, tetrabenazine

# Autres pathologies devant faire évoquer une cause iatrogène

- Dysthyroïdie (amiodarone, certains compléments...)
- Atteinte hépatique ou rénale aiguë
- Neutropénie sévère
- Ulcère gastroduodénal
- Troubles du métabolisme hydroélectrolytique
- Manifestations allergiques

Mise au point

Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées :  
intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française

Potentially inappropriate medications in the elderly: Interest of  
a list adapted to the French medical practice

M.-L. Laroche<sup>a</sup>, F. Bouthier<sup>b</sup>, L. Merle<sup>a</sup>, J.-P. Charmes<sup>b,\*</sup>

La Revue de médecine interne 30 (2009) 592–601

# Exemples de médicaments inadaptés

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
	Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable			
	<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>			
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j	Témesta <sup>®</sup> > 3 mg/j, Equitam <sup>®</sup> > 3 mg/j, Séresta <sup>®</sup> > 60 mg/j, Xanax <sup>®</sup> > 2 mg/j, Halcion <sup>®</sup> > 0,25 mg/j, Normison <sup>®</sup> > 15 mg/j, Vératran <sup>®</sup> > 5 mg/j, Havlane <sup>®</sup> > 0,5 mg/j, Noctamide <sup>®</sup> > 0,5 mg/j, Stilnox <sup>®</sup> > 5 mg/j, Ivadal <sup>®</sup> > 5 mg/j, Imovane <sup>®</sup> > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
	<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>			
28	Méprobamate	Kaologeais <sup>®</sup>	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Viscéralgine <sup>®</sup> , Scopoderm <sup>®</sup> , Scoburen <sup>®</sup> , Librax <sup>®</sup> , Spasmox <sup>®</sup> , Gélumaline <sup>®</sup> , Suppomaline <sup>®</sup> , Diarsed <sup>®</sup>	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
	<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>			
30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diménhydrinate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomémazine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	Aphilan <sup>®</sup> , Dramamine <sup>®</sup> , Mercalm <sup>®</sup> , Nausicalm <sup>®</sup> , Nautamine <sup>®</sup> , Vogalène <sup>®</sup> , Vogalib <sup>®</sup> , Plitican <sup>®</sup> , Agyrax <sup>®</sup> , Calmixene <sup>®</sup> , Rhinathiol <sup>®</sup> , Prométhazine <sup>®</sup> , Fluisédal <sup>®</sup> , Transmer <sup>®</sup> , Tussisédal <sup>®</sup> , Toplexil <sup>®</sup> , Fervex <sup>®</sup> , Actifed <sup>®</sup> jour et nuit, Actifed <sup>®</sup> rhume, Humex <sup>®</sup> rhume, Rhinofébral <sup>®</sup> ...	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, Pour les nausées : dompéridone, Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine, Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
	<i>Antiagrégant plaquettaire</i>			
31	Dipyridamole	Asasantine <sup>®</sup> , Cléridium <sup>®</sup> , Persantine <sup>®</sup> , Coronarine <sup>®</sup> , Protangix <sup>®</sup>	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaire sauf ticlopidine
	<i>Antimicrobien</i>			
32	Nitrofurantoiné	Furadantine <sup>®</sup> , Furadoïne <sup>®</sup> , Microdoïne <sup>®</sup>	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme