

Bulletin d'information toxicologique



VOLUME 32, NUMÉRO 1

Mars 2016

Sommaire

La toxicologie chez les personnes âgées.....	1
Surdosages accidentelles chez la personne âgée : le flacon de comprimés mélangés.....	6
La déprescription des benzodiazépines chez la personne âgée	10
Prise en charge de la thérapie médicamenteuse chez la personne âgée fragile.....	17
Erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées de plus de 60 ans institutionnalisées en Aquitaine-Poitou-Charentes	28
Réponses du toxicologue.....	33

Éditorial

La toxicologie chez les personnes âgées

Maude St-Onge, M.D., Ph. D., FRCPC

Directrice médicale, Centre antipoison du Québec

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

La toxicologie ne fait aucune discrimination concernant le statut socioéconomique, la religion, la race, le sexe ou l'âge. Elle touche la population mondiale à des degrés divers. Malgré tout, certaines particularités distinguent des sous-groupes de la population. Dans ce contexte, le Comité éditorial du *Bulletin d'information toxicologique* a décidé de traiter d'une thématique particulière, reliée à un sous-groupe de la population générale, par numéro pour l'année 2016. Toutes les chroniques de ce bulletin porteront donc sur la toxicologie chez les personnes âgées. Le présent éditorial, quant à lui, a pour objectif de présenter, sous la forme d'un interview avec une spécialiste, cette thématique particulière. Afin que soient bien reflétés ici les propos de la spécialiste, ils n'ont pas été traduits.

Entrevue avec la Dre Joanne Ho

La Dre Joanne Ho est médecin spécialiste en médecine interne, en gériatrie et en pharmacologie clinique, et s'intéresse particulièrement à la recherche sur les effets indésirables des médicaments chez la personne âgée. Diplômée en médecine à l'Université de la Colombie-Britannique, elle a complété ses trois spécialités à l'Université de Toronto.

La Dre Ho a également obtenu une maîtrise en sciences à l'Institute of Health Policy, Management and Evaluation (Université de Toronto) tout en participant au programme de cliniciens-chercheurs Eliot Phillipson du département de médecine de l'Université de Toronto. Cette médecin a récemment terminé un *fellowship* en recherche au Li Ka Shing Knowledge Institute grâce à son implication au sein de la division de gériatrie de l'Université de Toronto et agit comme examinatrice au Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en pharmacologie clinique et toxicologie.



La Dre Johanne Ho

Quels sont les types d'interactions médicamenteuses et les types de surdoses les plus fréquents chez les personnes âgées?

Poisonings affect hundreds of thousands of older adults in North America every year and are associated with increased morbidity, functional decline, mortality and cost⁽¹⁻⁷⁾. Multimorbidity, polypharmacy and age-associated pharmacodynamics and pharmacokinetic changes predispose older individuals to drug toxicity⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Intentional overdoses by older individuals are associated with increased hospitalization, functional decline and mortality^(7,11). Similar to the general population, drug overdoses in older individuals frequently involve ethanol, opioids, benzodiazepines and common non-prescription analgesics, acetaminophen and acetylsalicylic acid^(2,7). Intentional poisonings in the older adult, however, are less likely to involve recreational drugs but more likely to involve lithium and tricyclic antidepressants, and medications used in the management of diabetes, and cardiovascular, Parkinson's and rheumatic diseases^(2,7).

The majority of poisonings in the elderly population are unintentional. These adverse drug events are due to errors in prescribing, administration or monitoring⁽¹⁾. A descriptive study using adverse event data from the

National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project found four medications classes responsible for two thirds of adverse drug events requiring a hospital visit⁽¹⁾. These included warfarin, insulin, oral antiplatelet agents and oral hypoglycemic agents⁽¹⁾. With increased awareness of digoxin toxicity and therapeutic alternatives for atrial fibrillation or heart failure, there has been a decline in this drug's use and adverse events. Nevertheless, clinicians should consider digoxin toxicity in any older patient taking this medication presenting with gastrointestinal symptoms, cognitive impairment or delirium, and cardiac arrhythmias⁽¹²⁾.

Comment prévenir ces événements?

Frequent and rigorous medication reviews can prevent adverse drug events^(9,13). These should be performed at each visit or at least prior to the introduction of any medication. Although medication reviews can be conducted by physicians, nurses or pharmacists, a Cochrane review of fall prevention strategies found that those done by primary care physicians were most effective⁽¹⁴⁾. The Beers Criteria and Stopp/Start are helpful tools to identify and deprescribe potentially inappropriate medications^(13,15-17).

In general, clinicians should be cognizant of the risks of falls or cognitive impairment associated with opioids, sedative hypnotics and medications with anticholinergic properties. Pharmacokinetic changes with aging which include altered body composition and drug volumes of distribution, and decreased hepatic phase one drug metabolism and renal drug clearance which may result in increased serum medication concentrations and drug toxicity^(8,9).

The prevention of late-life suicide among elderly individuals also deserves attention. Clinicians should be vigilant for suicide ideation among those with psychiatric illness, specifically affective disorders^(11,18). A population-based case-control study of suicides revealed that older adults who committed suicide were more likely to have comorbidities, specifically pain and depression⁽¹¹⁾. Older adults who committed suicide were at least 3 times more likely to have had 3 or more medical comorbidities, and 3 to 9 times more likely to have suffered severe pain⁽¹¹⁾. A case series of 44 suicide attempts by older individuals found medical comorbidity, social isolation and family

conflict to be additional risk factors⁽¹⁹⁾. Although the prevalence of depression among community dwelling older patients is reportedly lower than that of the general population, this may be due to underreporting^(20,21). In addition, older patients with depression may present atypically with a predominance of somatic symptoms⁽²²⁾. Clinicians should also consider the variable prevalence of suicidal ideation and that suicide is less likely to be preceded by a warning in this population^(18,23,24). While suicidal ideation was reported less frequently by those aged 60 years and older at prevalence rates of 6-7%, it increased to 16% among the oldest old, defined as those 80 years and older⁽²³⁾. Although there are fewer suicide attempts in the older population, the lethality associated with each attempt is far greater due to medical burden of illness⁽¹⁸⁾. Therefore, screening and appropriate management for depression is necessary to prevent intentional overdoses in this vulnerable population⁽²²⁾. Furthermore, Ontario older adults who committed suicide frequently accessed medical care with almost half having been seen by a physician in the preceding week⁽¹¹⁾. Work in late-life suicide by Conwell and colleagues suggests multiple approaches to prevent suicide such as the identification and treatment of depression with pharmacological and nonpharmacological therapies, addressing social isolation with family and additional support services, and limiting access to large quantities of common non-prescription medications used in suicide, such as salicylates and acetaminophen⁽¹⁸⁾.

Quels médicaments devraient être évités et de quelle façon?

The elderly population is at increased risk of medication-induced cognitive impairment and falls due to age-associated pharmacokinetic and pharmacodynamics changes, and comorbidities, particularly dementia. Clinicians can use the Beers Criteria and Stopp/Start tool during medication reviews to prevent medication-induced cognitive impairment or falls^(16,17).

Medications that cause cognitive impairment or delirium, an acute decline in cognition and attention, also increase the risk of falls^(25,26). Older patients are more sensitive to the neurologic effects of ethanol, opioids, sedative hypnotics, sedating antihistamines and medications with anticholinergic properties^(9,17). As a result, these medications can contribute to cognitive impairment, including delirium, and increase the risk of falls^(27,28).

Antiseizure medications can predispose individuals to adverse events particularly at supratherapeutic levels therefore older individuals on these medications should undergo therapeutic drug monitoring particularly after initiating additional medications.

Orthostatic hypotension, defined as a drop in systolic or diastolic blood pressures of at least 20 mmHg or 10 mmHg respectively within 3 minutes of standing, is common among older individuals and increases the risk of falls⁽²⁹⁾. Medications that exacerbate orthostatic hypotension include diuretics, antihypertensives and medications with anticholinergic properties⁽³⁰⁾. The current guidelines for blood pressure management in the older frail patient are a general target blood pressure of $\leq 150/90$ mm Hg, and of $\leq 140/90$ mm Hg if there is concomitant diabetes or renal disease⁽³¹⁾.

Medications that cause peripheral neuropathy, such as phenytoin and nitrofurantoin, or extrapyramidal symptoms, such as antipsychotics, prochlorperazine, metoclopramide and high dose domperidone, will also increase the risk of falls⁽¹⁷⁾. If necessary, clinicians should initiate these medications at the lowest possible dose and titrate slowly while monitoring for adverse effects.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2002-12.
- 2) Mitchell RJ, Harvey LA, Brodaty H, Draper B, Close JC. Dementia and intentional and unintentional poisoning in older people: a 10 year review of hospitalization records in New South Wales, Australia. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(11):1757-68.

- 3) Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug saf.* 2012;35(9):769-81.
- 4) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
- 5) Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ.* 2008;178(12):1563-9.
- 6) Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1289-97.
- 7) Doak MW, Nixon AC, Lupton DJ, Waring WS. Self-poisoning in older adults: patterns of drug ingestion and clinical outcomes. *Age Ageing.* 2009;38(4):407-11.
- 8) Brunton LB, Lazo J, Parker K, éditeurs. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11^e éd. New York: McGraw-Hill; 2005.
- 9) Routledge PA, O'Mahony M, Woodhouse K. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):121-6.
- 10) Rockville M. Reducing and preventing adverse drug events to decrease hospital costs. *Research in Action.* 2001.
- 11) Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med.* 2004;164(11):1179-84.
- 12) Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *Am J Med.* 2012;125(4):337-43.
- 13) Gallagher P, O'Connor M, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):845-54.
- 14) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2(CD007146).
- 15) Page RL, 2nd, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(4):297-305.
- 16) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
- 17) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31.
- 18) Conwell Y, Van Orden K, Caine ED. Suicide in older adults. *Psychiatr Clin North Am.* 2011;34(2):451-68.
- 19) Gavrielatos G, Komitopoulos N, Kanellos P, Varsamis E, Kogeorgos J. Suicidal attempts by prescription drug overdose in the elderly: a study of 44 cases. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(3):359-63.
- 20) Canadian Institute for Health Information/Institut canadien d'information sur la santé. Analysis in brief. The association between socio-economic status and inpatient hospital service use for depression. 2009.
- 21) Patten SB, Wang JL, Williams JV, Currie S, Beck CA, Maxwell CJ, et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry.* 2006;51(2):84-90.
- 22) Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, O'Donovan C, Filteau MJ, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *J Affect Disord.* 2009;117 (Suppl 1):S5-14.

- 23) Garand L, Mitchell AM, Dietrick A, Hijjawi SP, Pan D. Suicide in older adults: nursing assessment of suicide risk. *Issues Ment Health Nurs.* 2006;27(4):355-70.
- 24) Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann J, Forbes N, Caine ED. Age differences in behaviors leading to completed suicide. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1998;6(2):122-6.
- 25) Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157-65.
- 26) Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2012;41(3):299-308.
- 27) Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):508-13.
- 28) Gomes T, Juurlink DN, Ho JM, Schneeweiss S, Mamdani MM. Risk of serious falls associated with oxybutynin and tolterodine: a population based study. *J Urol.* 2011;186(4):1340-4.
- 29) Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):147-53.
- 30) Poon I, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173-8.
- 31) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.

Cas clinique

Surdosés accidentelles chez la personne âgée : le flacon de comprimés mélangés

France Leblanc

Infirmière, Centre antipoison du Québec

Olivier Jacques-Gagnon, B. Sc. Inf., CSPPI

Infirmier-clinicien, Centre antipoison du Québec

Résumé

Les personnes de plus de 65 ans consomment de plus en plus de médicaments principalement à cause des maladies chroniques. La prise de plusieurs médicaments en même temps devient une cause de stress pour certaines personnes; elles ont peur d'oublier de les prendre ou encore elles ont peur de se tromper en les prenant. Même si le pilulier a fait ses preuves, plusieurs usent d'ingéniosité et improvisent leur propre système de gestion de médicaments. Les erreurs médicamenteuses liées au pilulier utilisé à la maison ou en institution sont bien connues, et des efforts sont faits pour remédier à cette problématique.

Introduction

Les personnes de plus de 65 ans consomment de plus en plus de médicaments principalement à cause des maladies chroniques⁽¹⁾. L'âge avancé de ces patients implique aussi une incidence plus élevée de problèmes de perception, de problèmes cognitifs et possiblement d'anxiété reliés à la prise de médicaments. Les erreurs de médication sont donc susceptibles de se produire à toutes les étapes du processus.

Le présent article se concentre sur la gestion personnelle des multiples médicaments pouvant être pris par la personne âgée autonome, particulièrement sur l'habitude de mettre tous ses médicaments du lendemain dans un même flacon. La personne se servant de cette méthode souhaite faciliter sa prise de médicaments en les consommant tous en une seule fois. Cette façon de faire, jugée au départ atypique, est devenue une pratique assez courante. Toutefois, les conséquences d'une erreur thérapeutique lors d'une telle pratique sont potentiellement dangereuses. Des études américaines montrent que ces erreurs médicamenteuses ont un

impact non négligeable sur la santé et sur l'économie⁽²⁾. Les professionnels de la santé doivent être sensibilisés à cette habitude dangereuse des personnes âgées afin de pouvoir intervenir adéquatement.

Description de cas

Cas 1

La situation implique un homme de 87 ans qui gère lui-même sa médication composée d'amlodipine, d'acide acétylsalicylique, de pantoprazole, de diclofénac et de vitamine B12. Tous les soirs, il prépare sa médication pour le lendemain. Il la met dans un petit flacon de médicaments vide qu'il place avec ses autres flacons de médicaments dans une armoire; il a donc un flacon de médicaments mélangés parmi ses autres flacons. Le matin venu, il prend normalement son flacon de médicaments mélangés préparé la veille et il avale son contenu. Or, ce matin-là, il se trompe et prend un flacon contenant plusieurs comprimés d'amlodipine à 5 mg. Quand il s'en rend compte, il est trop tard. L'homme appelle son pharmacien qui l'adresse au Centre antipoison du Québec (CAPQ); la dose totale ingérée est potentiellement très toxique. Le patient doit se rendre immédiatement au centre hospitalier le plus près pour y recevoir le traitement approprié.

Cas 2

Ce deuxième cas implique une dame de 76 ans. Cette dernière habite seule, et elle a peur d'oublier de prendre ses médicaments ou de se tromper en les prenant. Elle les prépare donc la veille et les met dans un flacon vide. Elle a donc elle aussi un flacon de médicaments mélangés, soit de l'acétaminophène à 325 mg, de la lévothyroxine à 0,088 mg, du ramipril à 2,5 mg et du lorazépam à 0,25 mg. Un matin, elle prépare son déjeuner et avale distraitement le contenu d'un flacon d'acétaminophène, alors qu'elle croyait qu'il s'agissait de ses médicaments préparés la veille. Ce n'est que vers midi, au moment où elle décide de prendre un comprimé d'acétaminophène, qu'elle se rend compte de son erreur. La dame appelle le 811 qui l'adresse au CAPQ. Heureusement, la dose n'était pas toxique; cette dame devait renouveler sous peu son ordonnance d'acétaminophène, et il ne restait pas suffisamment d'acétaminophène dans le contenant pour que cela soit toxique.

Cas 3

Cette dernière situation implique un homme de 65 ans. Cet homme, pour la même raison, soit la peur d'oublier de prendre ses médicaments ou de se tromper lorsqu'il les prend, fait son mélange la veille. Il a fait la même erreur que celle décrite précédemment dans les deux autres cas; il a pris sa bouteille de warfarine à 2 mg (10 comprimés) au lieu du mélange préparé contenant ses médicaments usuels : antihypertenseur, antihyperlipidémiant et antihyperglycémiant. Le pharmacien a noté l'erreur le lendemain lorsque le patient s'est rendu à la pharmacie pour renouveler sa médication, car il n'avait plus de warfarine. Il dirige alors directement cet homme vers un centre hospitalier. Un ratio normalisé international (RNI) fait 28 heures postingestion donne un résultat élevé de 5,94; le suivi a donc été transféré à l'équipe d'hématologie pour une prise en charge des risques de saignements.

Discussion

En effectuant la révision des statistiques du CAPQ des trois dernières années, on constate que la problématique des erreurs médicamenteuses chez les 65 ans et plus est importante, mais qu'elle semble assez stable. En 2013, le CAPQ a reçu 45 049 appels en raison d'une intoxication. De ce nombre, 3 647 (8,1 %) concernaient des personnes âgées de 65 ans et plus. Parmi ces derniers cas d'intoxication, les erreurs thérapeutiques comptaient pour 25,30 % chez les 65 à 74 ans et pour 35,99 % chez les 75 ans et plus⁽³⁾.

Aux États-Unis, 30 % de tous les médicaments prescrits le sont pour des gens âgés de 65 ans et plus⁽⁴⁾. Une étude a montré que les erreurs médicamenteuses

coûtent 21 G\$ US au système de santé américain. Les erreurs médicamenteuses faites à la maison et qui pourraient être évitées coûtent quant à elles 4,2 G\$ US.

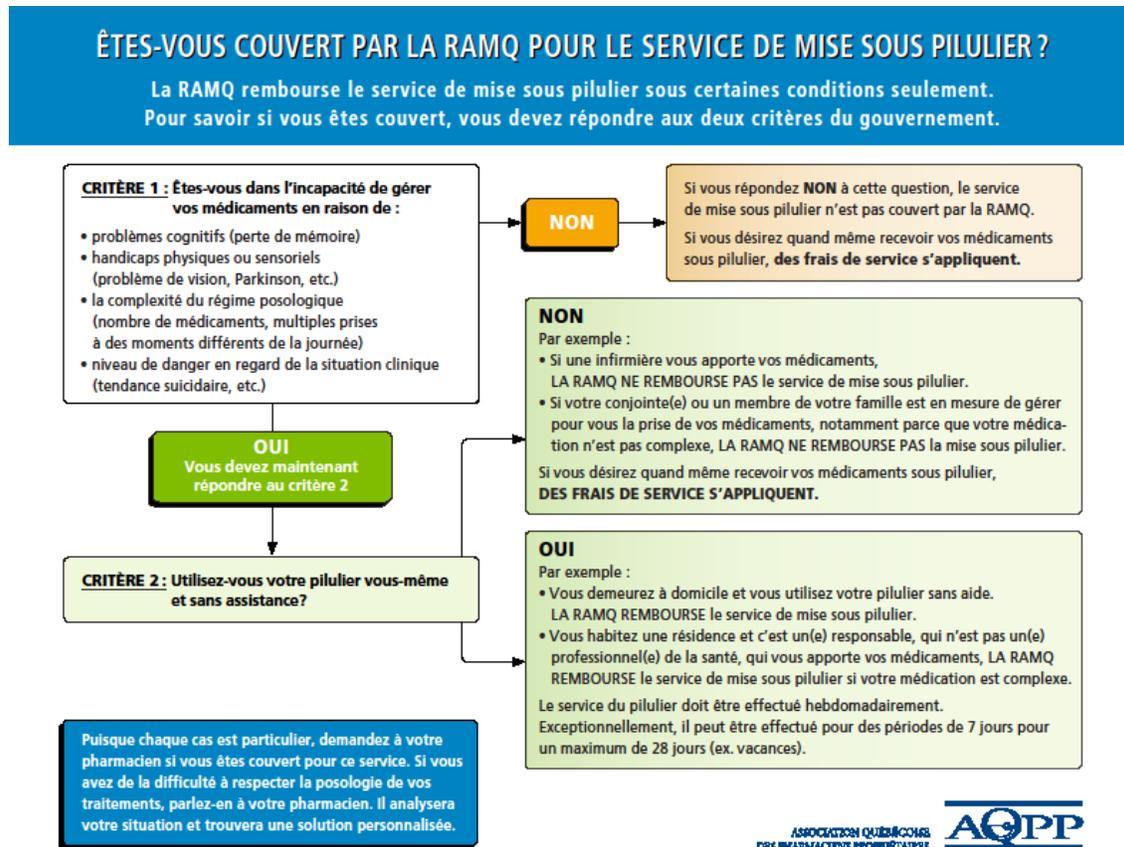
Plusieurs types d'erreur de prise de médicaments sont courants chez les personnes âgées, entre autres :

- prendre les médicaments du conjoint à la place de ses propres médicaments ou en plus de ses propres médicaments;
- prendre ses médicaments au mauvais moment de la journée;
- reprendre des médicaments en pensant ne pas les avoir pris.

On peut comprendre que les personnes âgées, s'étant trompées par le passé ou ayant peur de commettre une erreur de médication, cherchent des moyens de prévenir les erreurs. Le problème ici est que la solution peut comporter un danger encore plus grand que l'erreur tant crainte. Il serait faux de penser que des cas comme ceux décrits ci-dessus sont rarissimes; une discussion entre les membres du personnel du CAPQ a permis de constater que tous avaient reçu quelques appels de ce genre. C'est une pratique qui semble plutôt récente et qui ne concerne pas seulement les médicaments du matin.

La préparation d'un pilulier par le pharmacien peut sembler la solution universelle, mais cette option est régie par des règles très strictes, et le client, même vieillissant, n'y a pas droit d'emblée. Pour plus d'informations à ce sujet, veuillez consulter la figure 1.

Figure 1 Couverture du service de mise sous pilulier par le régime public d'assurance médicaments du Québec



Source : MonPharmacien.ca. [En ligne]. Site MonPharmacie.ca [cité le 28 jan 2016]. Disponible : <http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2015/03/etes-vous-couvert-par-la-ramq-fr.pdf>

En vue de prévenir les erreurs médicamenteuses, le système de gestion des médicaments, soit la façon dont un patient doit gérer lui-même ses médicaments, devrait faire l'objet d'échanges entre le professionnel de la santé et son client au même titre que les informations d'usage reliées à la compréhension des médicaments (ex. : horaire, effets attendus, effets indésirables). L'état de santé des personnes âgées étant plus fragile, de multiples ajustements de la médication sont à prévoir; ces échanges devront se faire fréquemment.

Conclusion

Pour conclure, considérant que, selon le United States Census Bureau, le nombre de personnes âgées dans les pays développés doublera au cours des trente

prochaines années, les professionnels de la santé devront rester vigilants⁽⁵⁾. Les aînés doivent recevoir le soutien nécessaire pour les aider dans la gestion de leurs thérapies médicamenteuses qui sont de plus en plus complexes.

Il est clair que les auteurs du présent article sont conscients que la problématique avancée ici implique l'ajout d'une tâche supplémentaire, alors que le projet de loi n° 41 augmente déjà le fardeau des pharmaciens⁽⁶⁾. Il faut néanmoins rappeler que le but de cet article est avant tout de prévenir une forme d'erreur médicamenteuse que commettent les patients autonomes à la maison. Ultimement, la santé globale des patients reste la priorité.

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers le Dr René Blais et la Dre Maude St-Onge pour la révision du présent document ainsi que pour leurs précieux commentaires ainsi qu'envers Mme Lyse Lefebvre, pharmacienne, pour l'extraction des données statistiques.

Toxiquiz

La fréquence des erreurs de médicaments chez la personne âgée, notée au cours des trois dernières années au CAPQ, est :

- A. En augmentation.
- B. En diminution
- C. Stable

■ Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Olivier Jacques-Gagnon
Pavillon Jeffery Hale
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, 4^e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Maillé, M. La polymédication chez la personne âgée : reconnaître les effets secondaires. *Perspectives infirmières*. 2010;7(3):37-39.
- 2) Fialova D, Onder G. Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):641-5.
- 3) Centre antipoison du Québec. Base de données TOXIN. Québec : CIUSSS de la Capitale-Nationale; 2016 [consultée le 7 jan 2016].
- 4) Thomas Jefferson University Hospitals. [En ligne]. Thomas Jefferson University Hospitals; c2013. Medication errors in the elderly are costing at least \$4.2 billion annually: Jefferson's proof-of-concept study points to a solution – News [cité le 7 jan 2016]. Disponible: <http://hospitals.jefferson.edu/news/2013/01/medication-errors-in-the-elderly-are-costing-at-least-4-billion-annually/>
- 5) Maher RL, Hajjar ER. Medication errors in the ambulatory elderly. *Aging Health*. 2012;8(2):127-135.
- 6) Ordre des pharmaciens du Québec. Loi 41 : nouvelles activités des pharmaciens – Résumé des règlements. [En ligne] Montréal: Ordre des pharmaciens du Québec; 2015 [cité le 7 jan 2016]. Disponible: http://www.opq.org/cms/Media/1712_38_fr-CA_0_tableau_sommaire_activites.pdf

Critique d'un article d'intérêt

La déprescription des benzodiazépines chez la personne âgée

Laure Nicolet, Pharm. D.
Pharmacienne, Pharmacie Centrale Emery SA
Yverdon-les-Bains, Suisse

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT
Urgentologue et toxicologue médicale, CUSM
Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

Louise Mallet, B. Pharm., Pharm. D., CGP, FESCP
Pharmacienne spécialisée en gériatrie, CUSM
Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Résumé

Le présent article décrit une étude québécoise portant sur la déprescription volontaire des benzodiazépines chez des patients de plus de 65 ans. Cet essai clinique randomisé par grappes a été effectué avec la collaboration des pharmacies communautaires. L'intervention clinique se résumait à distribuer un dépliant informant les patients ciblés par leur pharmacien comme étant admissibles à l'étude. Les auteurs ont comparé le nombre de patients ayant cessé toute consommation de benzodiazépines 6 mois après le début de la déprescription dans deux groupes de patients : un premier groupe ayant reçu le dépliant et un deuxième groupe témoin n'en ayant pas reçu. Les résultats ont montré que le fait de recevoir le dépliant augmentait de 8 fois la probabilité chez un patient de cesser la prise de benzodiazépines 6 mois plus tard. Ces résultats amènent le nombre de patients à traiter à moins de 4. L'intervention, peu onéreuse et très efficace, permet de réduire une médication comprenant des effets indésirables chez les personnes âgées.

Introduction

Les campagnes de sensibilisation du American Board of Internal Medicine Foundation *Choosing Wisely/Choisir avec soin* ont eu un écho du côté canadien⁽¹⁾. C'est dans cette perspective que l'équipe québécoise de la gériatre Cara Tannenbaum a élaboré l'étude EMPOWER dont le but est de réduire la consommation de benzodiazépines chez les adultes de plus de 65 ans.

Les patients âgés de plus de 65 ans font partie des plus grands consommateurs de benzodiazépines. La prévalence de l'utilisation des benzodiazépines dans cette population est estimée entre 9 et 20 %⁽²⁾ et peut atteindre 30 % chez les patients âgés de plus de 85 ans⁽³⁾. Pourtant, la prescription de telles molécules n'est pas sans risque. Les personnes âgées de plus de 65 ans sont en effet davantage exposées à des effets indésirables, notamment en raison de changements pharmacocinétiques dans les benzodiazépines⁽⁴⁾. Des effets indésirables de type psychomoteur et cognitif, affectant la mémoire et la concentration, peuvent déjà survenir à des doses thérapeutiques⁽⁴⁾. Un risque de chute plus important ainsi qu'une augmentation du nombre de fractures de la hanche ont également été rapportés chez les patients âgés prenant des benzodiazépines^(5,6). À ceci s'ajoute le risque d'avoir un accident de la route, risque lié à l'effet sédatif de cette médication⁽⁷⁾.

Le principal objectif de l'étude décrite ici est d'analyser l'efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients de plus de 65 ans à propos de l'arrêt de la prise de benzodiazépines. Le second objectif, quant à lui, est d'analyser si une diminution du dosage initial est constatée chez les patients n'ayant pas arrêté leur traitement après les 6 mois de suivi.

Méthode

Il s'agit d'un essai clinique randomisé à répartition aléatoire en grappes⁽⁸⁾. Pour compléter l'analyse en intention de traiter, une analyse par protocole a été réalisée. La pharmacie communautaire a été utilisée comme unité de randomisation (grappe). La méthode de la répartition aléatoire en grappes a été choisie afin que tous les patients participants traités par une même pharmacie puissent être répartis dans le même groupe. Cette façon de faire permet de garantir une étude en aveugle, car elle empêche les patients d'une même pharmacie de se partager l'information reçue. La période de recrutement s'est étalée de juillet 2010 à novembre 2012, et les pharmacies ont été réparties de manière aléatoire par un programme informatique selon un rapport 2:2. Tous les patients avaient au préalable signé un formulaire de consentement, et le protocole d'étude avait été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Les patients ont été sélectionnés, dans un premier temps, dans des pharmacies remplissant les critères d'admissibilité. Toutes les pharmacies évaluées se trouvaient dans un périmètre d'environ 200 km autour de Montréal et remplissaient les critères suivants : au moins 20 % de la clientèle devait être âgée de plus de 65 ans et devait être composée d'un minimum de 50 patients admissibles. La liste de ces pharmacies a pu être établie grâce au système informatique centralisé du siège social de chaque chaîne de pharmacies. Les patients ont ensuite été sélectionnés à partir des pharmacies ayant répondu favorablement à l'étude, par l'entremise d'un

processus comprenant plusieurs étapes. Tout d'abord, une liste de patients remplissant les critères de sélection relatifs à l'âge (> 65 ans) et à la médication (> cinq prescriptions dont au moins une est une benzodiazépine prescrite depuis plus de trois mois) a été fournie à chaque pharmacie. À partir de cette liste, le pharmacien devait exclure les patients atteints de démence ainsi que ceux vivant en établissement de soins. Les patients finalement retenus ont été contactés par leur pharmacien afin de savoir s'ils souhaitaient participer à l'étude.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Critères d'inclusion
<ul style="list-style-type: none">■ Des hommes et des femmes âgés de plus de 65 ans.■ Une consommation chronique minimale de 5 médicaments (polypharmacie).■ Un des médicaments est une benzodiazépine consommée depuis plus de 3 mois consécutifs avant la randomisation.■ Le consentement des patients à participer à l'étude.
Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">■ Un diagnostic de maladie mentale grave ou de démence, validé par la prise chronique d'un traitement antipsychotique ou d'un inhibiteur de la cholinestérase ou de la mémantine durant les 3 mois précédant la randomisation.■ Une incapacité à communiquer en anglais ou en français.■ Un déficit cognitif important (score inférieur à 21 au test MoCa^a).■ Les patients vivant dans un établissement médico-social.■ Les patients impossibles à joindre après trois appels téléphoniques.

^a MoCa : test d'évaluation cognitive de Montréal ou (*Montreal Cognitive Assessment*).

Un livret d'informations intitulé *Meilleure gestion des médicaments* a été envoyé aux patients du groupe d'intervention une semaine après la randomisation des pharmacies. Ce livret était personnalisé, puisque le nom du patient y était indiqué de même que le nom de la benzodiazépine consommée. Grâce à ce livret, les patients avaient accès à des renseignements clairs et détaillés au sujet de leur médication et des risques qui y étaient liés. Le témoignage d'une patiente à propos du sevrage de sa médication était également présenté dans ce livret et était suivi par une proposition de sevrage de 21 semaines, sous la forme d'un schéma, qui pouvait être adaptée à la médication du patient. Afin que cette intervention soit réalisée dans les meilleures conditions, le patient était invité à discuter avec son médecin traitant ou son pharmacien avant de commencer le sevrage.

Quant aux patients du groupe témoin, ils ont reçu les soins usuels classiques, et le livret d'informations leur a été fourni dès la fin de l'étude.

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était l'arrêt total de la consommation de benzodiazépines 6 mois après le début du sevrage. L'arrêt était caractérisé par l'absence du renouvellement de la prescription. Cette information était obtenue grâce au logiciel de chaque pharmacie, qui permet de visualiser les renouvellements de chaque médicament pour un patient donné. Le critère d'évaluation secondaire était une réduction de la dose de 25 % ou plus après 6 mois par rapport à la dose de base consommée par le patient. Cette dose journalière de base a été calculée à l'aide du dossier pharmaceutique du patient. La consultation du dossier de chaque patient participant a permis d'obtenir les

début du sevrage. Afin d'avoir un profil pharmaceutique reproductible, la liste des pharmacies fréquentées par chaque patient a été colligée. La réduction de la dose a ensuite pu être déterminée selon la dose journalière de base avant la randomisation et 6 mois après cette dernière. Pour faciliter les calculs, tous les dosages des diverses benzodiazépines ont été convertis en équivalent de dosage pour le lorazépam.

Résultats

En tout, 30 pharmacies (grappes) ont été randomisées et 303 patients étaient admissibles. Parmi les 30 pharmacies sélectionnées, 15 pharmacies ont intégré le groupe d'intervention avec 148 patients et 15 autres pharmacies ont intégré le groupe témoin avec 155 patients. Les caractéristiques de base des deux groupes de patients étaient globalement similaires. La seule différence constatée était la durée d'utilisation moyenne de la benzodiazépine qui était de 11,2 ans pour le groupe témoin et de 9,6 ans pour le groupe d'intervention. Comme les caractéristiques de base n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique, il n'est pas possible de savoir si cette différence est cliniquement significative. Sur les 303 patients participants, 42 ont été perdus de vue au cours de l'étude, mais leurs données ont été prises en compte dans l'analyse en intention de traiter. Pour ce qui est de l'objectif primaire, 40 patients (27 %) faisant partie du groupe d'intervention et 7 patients faisant partie du groupe témoin avaient arrêté leur benzodiazépine après les 6 mois de suivi (RC : 0,23; IC 95 : 0,14-0,32). Le rapport de cote démontre que la probabilité de réussir l'arrêt du traitement est 8 fois plus élevée chez les patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique. En ce qui concerne le critère secondaire, 11 % des patients faisant partie du groupe d'intervention avaient réussi à diminuer leur dose de benzodiazépine après les 6 mois de suivi, contre 7 % dans le groupe témoin. Il faut noter que l'analyse par protocole a démontré des résultats similaires.

Durant cette étude clinique, une évaluation de l'impact du programme d'éducation thérapeutique a également été réalisée. Sur les 123 patients du groupe d'intervention ayant été suivis durant 6 mois (analyse par protocole), 62 % (n = 76) ont discuté de l'arrêt de leur traitement avec leur médecin traitant ou leur pharmacien. Parmi ces 123 patients, 58 % (n = 71) ont diminué progressivement le dosage de leur médicament en vue

d'arrêter de le prendre. La majorité d'entre eux (72 %) ont utilisé le schéma de sevrage proposé dans le livret d'informations. Parmi les 71 patients ayant tenté un sevrage, 38 patients (54 %) avaient réussi à arrêter leur traitement après les 6 mois de suivi, et 10 patients avaient diminué le dosage de leur médicament. Les patients n'ayant pas tenté un sevrage (42 %) ont mentionné des raisons telles que la dissuasion de leur médecin ou de leur pharmacien, le manque d'intérêt concernant la prise du traitement ou des circonstances de vie difficiles. La majorité des participants à l'étude (98 %) étaient très satisfaits de l'information reçue concernant les risques liés à la médication.

Tableau 2 Principaux résultats de l'étude

	Nombre total de participants	Résultats Nombre de participants et pourcentage (%)	Rapport des cotes (IC 95 %)	Nombre de sujets à traiter	Rapport des cotes ajusté (IC 95 %) ^a
Arrêt de la consommation de la benzodiazépine 6 mois post-intervention					
<i>Analyse en intention de traiter</i>					
Groupe d'intervention	148	40 (27,0)	0,23	4,35	8,33
Groupe témoin	155	7 (4,5)	(0,14-0,32)		(3,32-20,93)
<i>Analyse par protocole</i>					
Groupe d'intervention	123	38 (30,9)	0,26	3,85	8,10
Groupe témoin	138	7 (5,1)	(0,16-0,36)		(3,34-19,66)
Arrêt de la consommation de la benzodiazépine et réduction du dosage 6 mois post-intervention					
<i>Analyse en intention de traiter</i>					
Groupe d'intervention	148	56 (37,8)	0,27	3,70	5,49
Groupe témoin	155	17 (11,0)	(0,18-0,37)		(2,78-10,84)
<i>Analyse par protocole</i>					
Groupe d'intervention	123	54 (43,9)	0,34	2,94	6,73
Groupe témoin	138	16 (11,6)	(0,22-0,45)		(3,12-14,55)

^a Ajusté selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'état mental, l'indication au traitement, la dose du traitement, les tentatives d'arrêt avant l'étude, la durée d'utilisation de la benzodiazépine et le nombre de médicaments consommés par le patient.

Discussion

Les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées à long terme en premier choix dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété chez le patient âgé. L'efficacité de ces molécules à long terme n'a pas été prouvée. Par ailleurs, elles exposent ceux qui en consomment à des risques élevés d'effets indésirables importants⁽⁹⁾. La mise à jour des critères de Beers⁽¹⁰⁾, publiés par l'American Geriatrics Society, recommande d'éviter la prise de benzodiazépines par le patient âgé.

L'arrêt d'une benzodiazépine peut s'avérer très compliqué, notamment en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage tels que la confusion et la désorientation⁽¹¹⁾. Le sevrage est également compliqué par la dépendance développée à la suite de la prise d'un traitement à long terme. Dans le cas d'une prise à long terme, la motivation diminue aussi, car la prise s'insère désormais dans la routine, et le patient ne comprend parfois pas l'intérêt d'arrêter un traitement qu'il prend depuis plusieurs années. En raison de toutes ces difficultés, différentes stratégies permettant de faciliter l'arrêt du traitement sont actuellement élaborées^(12,13).

Une récente méta-analyse d'études aléatoires et contrôlées a évalué l'efficacité des différentes interventions permettant de cesser la prise de benzodiazépines par les personnes âgées. Ces interventions étaient soit des stratégies de sevrage, soit des démarches liées à la prescription. Les interventions mises en place pour le groupe de sevrage incluaient la pharmacothérapie associée ou la psychothérapie. La moyenne d'âge des personnes faisant partie de ce groupe de sevrage était de 74,1 ans, et le taux de participation des femmes s'élevait à 73 %. Quant à la période prévue pour le sevrage, elle s'est échelonnée d'une semaine à douze mois. Dans le cas du groupe d'intervention sur la prescription, on note les interventions suivantes : éducation thérapeutique, révision des médicaments et de la rétroaction à l'égard des prescriptions. La moyenne d'âge des personnes faisant partie de ce groupe était de 79,4 ans, et le taux de participation des femmes s'élevait à 77,4 %. Les auteurs rapportent que la probabilité des chances de cesser la prise de benzodiazépines est plus élevée avec l'association de stratégies de sevrage et de la psychothérapie – RC 5,46 (95 % IC 2,68-9,57, $p < 0,00001$)⁽¹⁴⁾.

La durée optimale du sevrage des benzodiazépines demeure imprécise; aucune règle n'est établie quant à la durée du sevrage⁽¹⁵⁾. Certains auteurs préconisent une période de 10 semaines⁽¹⁶⁾, alors que d'autres suggèrent une période allant de 6 à 8 semaines à quelques mois⁽¹⁷⁾. Peu de données existent en ce qui concerne la substitution d'une benzodiazépine possédant une demi-vie courte ou intermédiaire à une benzodiazépine ayant une longue demi-vie pour effectuer le sevrage^(16,17). Certains auteurs mentionnent que substituer une benzodiazépine ayant demi-vie courte ou intermédiaire à une benzodiazépine ayant une longue demi-vie pourrait causer moins d'effets de sevrage^(16,18). Chez la population âgée, le risque de chutes, de confusion et de sédation pourrait s'accroître avec l'utilisation d'une benzodiazépine ayant une longue demi-vie. Il est donc suggéré d'effectuer le sevrage à l'aide de la molécule que prend le patient, considérant la disponibilité des formes pharmaceutiques.

Dans l'étude décrite ici, la méthode utilisée est la diminution progressive du dosage du médicament selon un protocole de sevrage bien précis, établi préalablement par le médecin ou le pharmacien. Le

protocole de sevrage proposé aux patients vise un arrêt sur une période de 21 semaines et permet donc une diminution très progressive de la dose (diminution de 7 % de la dose durant les deux premières semaines). Ce protocole semble bien adapté aux participants âgés de cette étude, qui consomment leur benzodiazépine depuis en moyenne 10 ans et qui présentent probablement déjà une dépendance physique ou psychologique à leur traitement⁽⁸⁾.

Cette étude a permis de montrer qu'un programme d'éducation thérapeutique relatif à la prise de benzodiazépines permettait un taux d'arrêt de 27 % chez les patients âgés du groupe ciblé 6 mois après l'intervention comparativement à 5 % de taux d'arrêt chez les personnes du groupe témoin. De plus, il semble que 11 % de patients de plus ont réussi à diminuer leur dosage après les 6 mois de suivi. Il n'est pas possible d'effectuer une comparaison directe avec d'autres résultats issus de la littérature, car cette étude fait office de pionnière dans son domaine. Les résultats obtenus ici après les 6 mois de suivi semblent relativement prometteurs. Cependant, les intervalles de confiance des résultats de cette étude sont relativement larges, et d'autres études seront nécessaires afin de pouvoir confirmer les résultats.

De même, l'étude présente plusieurs forces principalement liées à son protocole : analyse en intention de traiter et analyse par protocole comportant une analyse multivariée des données. Les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés sont valables, et il y a eu très peu de pertes dans le suivi des patients (14 %). De plus, la méthode employée dans cette étude, basée sur la théorie de la responsabilisation des patients (*patient empowerment*) est une technique innovatrice qui pourrait s'appliquer à d'autres groupes de patients. Cette façon de faire, relativement nouvelle, permet de placer le patient au centre de son traitement et l'incite à participer activement à la gestion de ce dernier⁽¹⁹⁾.

En revanche, une des principales faiblesses de l'étude est le faible taux de participation. Sur les 2 716 patients potentiellement admissibles, seuls 400 (15 %) ont pu être évalués par l'équipe de recherche, et, parmi ce groupe de patients, 303 (11 %) ont rempli les critères d'admissibilité. Une autre faiblesse concerne le protocole de sevrage fourni avec le livret d'informations. Ce protocole n'était qu'en partie individualisé et ne tenait

pas compte des caractéristiques du patient et la raison pour laquelle une benzodiazépine a été prescrite. De plus, la forme pharmaceutique du médicament n'était pas prise en compte, alors que le protocole préconisait de réduire graduellement la dose en utilisant des demi-comprimés. Ce schéma ne pouvait pas être respecté pour les patients consommant des capsules ou des comprimés oblongs qui sont difficilement sécables.

Conclusion

Cette étude a montré qu'un programme centré sur l'éducation des patients permet d'obtenir de meilleurs résultats à court terme que le modèle de soins usuel. Cette méthode permet au patient de prendre seul la décision d'entamer l'arrêt de la prise de la benzodiazépine et le place au centre de la gestion de son traitement. Il a déjà été montré que mettre à la disposition du patient les informations nécessaires quant à la bonne gestion de son traitement permet de renforcer l'approche traditionnelle visant une éducation directe par les professionnels de la santé. Les médecins et les pharmaciens ont cependant un rôle important à jouer. La perception du traitement par le médecin prescripteur et la manière de le présenter au patient influencent la réussite du sevrage⁽²⁰⁾. Lors de la prescription et de la délivrance du médicament, les informations nécessaires sur la médication devraient être transmises au patient. De plus, il devrait être informé qu'une benzodiazépine représente une solution à court terme, soit de 2 à 4 semaines, pour le traitement de son insomnie ou de son anxiété.

Toxiquiz

Lequel des énoncés suivants est vrai.

- A. La plupart des patients ne veulent pas cesser la prise de leur benzodiazépine.
 - B. Le sevrage des benzodiazépines doit se faire sur une période de 10 semaines chez la personne âgée.
 - C. Une approche centrée sur l'éducation des patients peut être efficace dans la déprescription de la médication.
 - D. Les benzodiazépines sont sécuritaires pour les personnes âgées.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Louise Mallet
Faculté de pharmacie
Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-Ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

- 1) ABIM Foundation. Choosing wisely [En ligne] Philadelphie: ABIM Foundation; c2016 [cité le 19 jan 2016]. Disponible : <http://www.choosingwisely.org>.
- 2) Llorente MD, David D, Golden AG, Silverman MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000;13(3):150-60.
- 3) Tu K, Mamdani MM, Hux JE, Tu JB. Progressive trends in the prevalence of benzodiazepine prescribing in older people in Ontario, Canada. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(10):1341-5.
- 4) Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci.* 2008;21(2):144-50.

- 5) Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE, et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:684-92
- 6) Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly : effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):892-8.
- 7) Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 1997;278(1):27-31.
- 8) Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):890-8.
- 9) Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse JL. Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. *NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie.* 2008;8(46):9-16.
- 10) American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(4):2227-46.
- 11) Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *Am J Psychiatry.* 1989;146(4):529-31.
- 12) Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction.* 2008;104(1):13-24.
- 13) Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, von Blakom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH, et al. Tapering of long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2003;182(2):498-504.
- 14) Gould RC, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *B J Psychiatry.* 2014;204(2):98-107.
- 15) Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction.* 2011;106:2086-109
- 16) Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. [En ligne]. Haute Autorité de Santé; c2008 [cité le 15 jan 2016] Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age.
- 17) Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(3):249-55.
- 18) Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD005194.
- 19) World Health Organization - Europe. What evidence on effectiveness of empowerment to improve health? [En ligne]. Copenhagen: World Health Organization – Europe; 2006 [cité le 15 jan 2016] Disponible: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/74656/E88086.pdf.
- 20) Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physician perspectives on benzodiazepine prescription to older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med.* 2007;22(3):303-7.

Revue de la littérature

Prise en charge de la thérapie médicamenteuse chez la personne âgée fragile

Audrée Elliott, B. Pharm., M. Sc.

Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec

Louise Mallet, B. Pharm., Pharm. D., CGP, FESCP

Pharmacienne en gériatrie, CUSM

Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec

Résumé

Les patients âgés fragiles sont souvent décrits comme des patients ayant de faibles réserves physiologiques et fonctionnelles qui se caractérisent par une vulnérabilité accrue aux facteurs de stress environnementaux. Cette vulnérabilité accroît ainsi le risque que de mauvais pronostics cliniques soient établis pour ces patients. Bien que la définition du concept de la fragilité soit toujours en élaboration, le clinicien se doit de connaître les particularités de cette population de patients afin de bien gérer sa pharmacothérapie. Malgré le peu d'études publiées sur le sujet, une revue de la littérature a permis de noter des changements pharmacocinétiques propres à cette population tels qu'une diminution de l'activité des estérases plasmatiques, une diminution de la glucuronidation hépatique de l'acétaminophène ainsi qu'une diminution de la clairance rénale de la gentamicine. L'impact clinique de ces changements pharmacocinétiques reste à être déterminé. Le jugement clinique des professionnels de la santé demeure primordial dans la prise en charge de cette population. Enfin, certains éléments clés favoriseront une prise en charge optimale tels que la collecte de données de base (poids, taille), l'obtention de certaines valeurs de laboratoire (créatinine et albumine sériques), l'estimation de la clairance de la créatinine adaptée à cette population ainsi que l'ajustement posologique subséquent.

Introduction

La proportion de patients âgés fragiles (PAF) chez la population âgée vivant en communauté varie beaucoup

selon les études, mais elle serait d'environ 7 % à 32 %. De plus, il y aurait plus de femmes faisant partie de ce groupe⁽¹⁾. À l'heure actuelle, il n'existe pas de définition standard et unanime de la fragilité dans la littérature scientifique. La *fragilité* est fréquemment décrite comme étant un état de vulnérabilité accrue associé à une plus faible capacité de compensation devant les stress externes et environnementaux^(2,3). Par exemple, un PAF pourrait expérimenter une détérioration importante de son état qui pourrait se manifester par une dépendance fonctionnelle après un stress mineur tel qu'une infection urinaire et, une fois ce stress passé, ce patient ne serait pas en mesure de retrouver son état fonctionnel de base⁽⁴⁾. Les PAF oscillent donc souvent entre un état d'indépendance et un état de dépendance physique décrit comme une incapacité fonctionnelle⁽⁴⁾. La fragilité serait la conséquence cumulative du déclin des réserves fonctionnelles relié à l'âge de plusieurs systèmes physiologiques. L'inflammation, quoique cela soit encore controversé, jouerait également un rôle majeur dans la physiopathologie de la fragilité⁽⁵⁾. En effet, un état inflammatoire anormalement réactif aux stimuli et persistant durant une longue période après le retrait de ces stimuli ne permettrait pas aux PAF de répondre adéquatement au stress⁽⁴⁾. Aussi, le développement de la sarcopénie serait une composante majeure de la fragilité. La *sarcopénie* consiste en une perte progressive des muscles squelettiques et donc de la force et de la puissance musculaires. Le processus inflammatoire ainsi qu'un cortisol chroniquement élevé seraient deux causes parmi plusieurs autres causes importantes pouvant provoquer le développement de la sarcopénie⁽⁴⁾. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que les PAF présentent un risque accru de chutes, d'hospitalisations, de placement en centres d'hébergement de soins de longue durée, de morbidités et de mortalité^(6,7). Cet état de choses explique pourquoi plusieurs auteurs prônent le repérage précoce de la fragilité⁽⁸⁾.

Les deux principaux modèles décrits dans la littérature scientifique pour identifier les PAF sont le modèle phénotypique et le modèle d'accumulation des déficits. Le modèle phénotypique, conçu par Fried et collaborateurs, consiste en 5 variables : perte de poids non intentionnelle de 4,5 kg ou plus en un an, épuisement rapporté par le patient, faible force de préhension, lenteur à la marche mesurée sur une distance de 5 m et faible activité physique évaluée à l'aide d'un questionnaire. Les patients présentant 3 de

ces variables ou plus sont considérés comme fragiles; ceux présentant 1 ou 2 variables, comme préfragiles et ceux n'en présentant aucune, comme non fragiles⁽⁶⁾. Cette approche a été indépendamment validée. Par contre, lors de son élaboration, les patients souffrant de la maladie de Parkinson ou ayant un antécédent médical d'accident vasculaire cérébral, ou de troubles cognitifs ou dépressifs étaient exclus. Cette exclusion limite l'application du modèle à une proportion de patients potentiellement à risque d'être fragiles. De plus, ce modèle ne tient pas compte de l'état cognitif des patients et serait fortement influencé par une atteinte aiguë. Le second modèle, quant à lui, conceptualise la fragilité comme une accumulation de déficits et est communément nommé *index de fragilité*. Il a été élaboré à partir des données obtenues du *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA). Ce genre d'index cumule les signes, les symptômes, les maladies et les invalidités du patient et aboutit en une proportion du total des déficits possibles. Par exemple, si un patient a 15 déficits sur 40 possibles, son index de fragilité sera de 0,37 (15/40). Une valeur supérieure à un index de 0,67 serait associée à une mortalité accrue⁽⁴⁾. Selon cette méthode, plus le patient a de déficits, plus il est à risque d'être fragile⁽⁹⁾. D'après certains auteurs, cet index serait avantageux comparativement au modèle phénotypique pour mieux distinguer les patients modérément fragiles de ceux qui sont extrêmement fragiles⁽⁴⁾. De plus, Cullinan et collaborateurs ont publié récemment une étude montrant une corrélation significative entre le résultat de l'index de fragilité et la prise de médicaments potentiellement inappropriés et, ultimement, la survenue d'effets indésirables⁽¹⁰⁾.

L'objectif de cette revue de la littérature est de répertorier les principaux changements

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les PAF, et ce, afin de fournir aux cliniciens des outils pour limiter le développement d'effets indésirables chez cette catégorie particulière de patients âgés.

Méthodologie

En septembre 2015, une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la plateforme *OVIDSP*. Pour réaliser cette revue, les bases de données *Embase*, *Premedline* et *Medline* ont été interrogées pour la période s'échelonnant du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} septembre 2015. Les principaux mots clés utilisés lors de cette recherche sont : *frail elderly*, *pharmacokinetics*, *pharmacodynamics* et *pharmaceutical preparations*. Aussi, seuls les articles publiés en français ou anglais ont été retenus. En tout, 174 articles ont été répertoriés à l'aide de la stratégie de recherche initiale. Les articles non pertinents et rédigés dans des langues étrangères ont été exclus. Au besoin, la liste bibliographique des articles retenus a été vérifiée afin d'inclure d'autres articles. Aussi, toujours au besoin, des recherches spécifiques par médicament ont été effectuées, et des experts dans le domaine ont été consultés. Dans la présente revue, 27 articles sont présentés.

Résultats

Changements pharmacocinétiques

Peu d'informations concernant les changements pharmacocinétiques notés spécifiquement chez les PAF sont publiées dans la littérature scientifique. Le tableau 1 résume les changements pharmacocinétiques théoriques reliés à l'âge ainsi qu'à la fragilité et l'impact clinique attendu.

Tableau 1 Changements pharmacocinétiques théoriques associés au vieillissement en général, les particularités des patients fragiles et l'impact clinique attendu

	Changements pharmacocinétiques associés au vieillissement en général	Particularités des patients fragiles	Impacts cliniques
Absorption	<p>↑pH</p> <p>↓motilité gastro-intestinale</p> <p>↓circulation splanchnique</p>	Idem	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de l'absorption des médicaments qui sont des bases faibles. Ex. : salicylates, warfarine. ■ Ralentissement de l'absorption gastro-intestinale (↑t_{max}). Peu d'impacts cliniques.
Distribution	<p>↓albumine sérique</p> <p>↓eau corporelle totale</p> <p>↑masse adipeuse</p>	<p>⇓</p> <p>⇓</p> <p>⇑</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de la fraction libre et active des médicaments fortement liés à l'albumine (> 90 %). Ex. : phénytoïne, warfarine, acide valproïque. ■ Diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles, engendrant une augmentation des concentrations plasmatiques. Ex. : digoxine, lithium, diurétiques. ■ Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles, engendrant un temps de demi-vie prolongé (↑t_{1/2}). Ex. : benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs.
Métabolisme	<p>↓ masse et circulation sanguine hépatique</p> <p><u>Activité enzymatique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Phase I</u> : diminution ■ <u>Estérases</u> : aucun changement pour ce qui est du vieillissement en général ■ <u>Phase II</u> : aucun changement pour ce qui est du vieillissement en général 	<p>⇓</p> <p>Idem</p> <p>⇓</p> <p>⇓</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réduction du premier passage hépatique. ■ Diminution de la clairance des substances à haut coefficient d'extraction hépatique et augmentation de leur biodisponibilité. Ex. : propranolol, labétalol, morphine. ■ Ralentissement des réactions d'oxydation (CYP-cytochromes) et diminution de la clairance des médicaments métabolisés par cette voie. ■ Diminution de la conversion des promédicaments. Ex. : énalapril, périndopril. ■ Diminution de l'activité des estérases plasmatiques chez les patients fragiles. Ex. : diminution de la conversion de l'acide acétylsalicylique en sa forme active. ■ Réduction des réactions de conjugaison chez les patients fragiles. Ex. : diminution de la glucuronidation de l'acétaminophène et de la sulfatation du métoclopramide.
Élimination	<p>↓filtration glomérulaire</p> <p>↓sécrétion tubulaire</p>	<p>⇓</p> <p>Idem</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Accumulation des médicaments principalement éliminés par la voie rénale (↑t_{1/2}). Ex. : aminosides, digoxine, lithium. ■ Accumulation des médicaments sécrétés par la voie tubulaire. Ex. : triméthoprime, cimétidine.

Les principaux changements pharmacocinétiques propres aux PAF relevés dans la littérature proviennent des études décrites ci-dessous.

Une étude datant de 1989 conduite par Williams et collaborateurs avait comme objectif d'évaluer l'influence de l'âge et de la fragilité sur l'activité des estérases plasmatiques qui hydrolysent l'acide acétylsalicylique en salicylate⁽¹¹⁾. Les 3 groupes étudiés comprenaient des patients plus jeunes ayant un âge moyen de 24 ans (18 à 36 ans; n =30), des patients âgés en santé ayant un âge moyen de 73 ans (63 à 87 ans; n = 37) et des PAF hospitalisés ayant un âge moyen de 79 ans (59 à 91 ans; n = 43). Les patients identifiés comme étant fragiles souffraient d'une maladie chronique telle qu'une atteinte cérébrovasculaire, une insuffisance cardiaque ou une arthrite rhumatoïde nécessitant une hospitalisation. Aucun des participants ne prenait de médicaments pouvant affecter la concentration des estérases plasmatiques d'après les auteurs. L'activité des estérases plasmatiques était déterminée par spectrométrie. Selon les résultats des concentrations plasmatiques, l'activité des estérases serait significativement plus basse chez les PAF (78,9 nmol de salicylates formés/ml plasma/min) par rapport à celle des patients plus jeunes (107 nmol de salicylates formés/ml plasma/min) et des patients âgés en santé (108 nmol de salicylates formés/ml plasma/min) ($p < 0,01$). Ce résultat corrèlerait avec une concentration sanguine d'albumine significativement plus basse (37,3 UI/L) détectée chez ce même groupe par rapport à celle détectée chez les patients plus jeunes (47,0 UI/L ; $r = 0,41$, $p < 0,005$). L'impact clinique découlant de la diminution de l'activité des estérases plasmatiques chez les PAF n'est cependant pas décrit dans cet article.

Wynne et collaborateurs ont étudié en 1990 l'association de l'âge et de la fragilité avec la conjugaison hépatique de l'acétaminophène⁽¹²⁾. En tout, 47 patients ont été recrutés, dont 19 patients plus jeunes (moyenne d'âge de 26 ans), 20 patients âgés en santé (moyenne d'âge de 73 ans) et 8 PAF hospitalisés (moyenne d'âge de 82 ans). Les patients fragiles étaient des patients hospitalisés pour une atteinte cérébrovasculaire ou pour une maladie musculosquelettique. Aucun des participants de cette étude ne recevait d'autres médicaments susceptibles d'affecter la glucuronidation ou la sulfatation hépatique. Toutefois, chaque patient recevait une dose unique de 500 mg d'acétaminophène par voie intraveineuse. La

clairance hépatique, ajustée pour le volume hépatique, était significativement plus faible chez les PAF (157 ± 17 ml/min/L foie) que chez les patients plus jeunes (251 ± 13 ml/min/L foie) et les patients âgés en santé (234 ± 18 ml/min/L foie) ($p < 0,01$). La plus faible clairance hépatique de l'acétaminophène chez les PAF n'était donc pas seulement expliquée par une diminution du volume hépatique, mais aussi par une diminution de sa fonction hépatique. En effet, la clairance urinaire du métabolite glucuronidé, ajustée pour le volume hépatique, était significativement plus basse chez les PAF (67 ± 10 ml/min/L foie) comparativement aux patients plus jeunes (134 ± 10 ml/min/L foie) et aux patients âgés en santé (128 ± 11 ml/min/L foie) ($p < 0,01$). Quant à la clairance urinaire du métabolite sulfaté, ajustée pour le volume hépatique, elle ne différait pas significativement entre les groupes.

Les mêmes auteurs ont étudié en 1993 l'association de l'âge et de la fragilité avec la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du métoclopramide⁽¹³⁾. En tout, 18 patients divisés également en 3 groupes, le groupe de patients plus jeunes ayant de 21 à 24 ans ($n = 6$), le groupe de patients âgés en santé ayant de 69 à 74 ans ($n = 6$) et le groupe de PAF ayant de 69 à 88 ans ($n = 6$) ont participé à l'étude. Les patients fragiles étaient des patients hospitalisés comme cela est indiqué dans leur étude précédente. Aucun des participants de cette étude ne recevait d'autres médicaments susceptibles d'affecter la glucuronidation ou la sulfatation hépatique. Les sujets recevaient en tout 2 doses de 10 mg de métoclopramide, soit par voie intraveineuse, soit par voie orale. Chaque dose était administrée à au moins une semaine d'intervalle. Le niveau de sédation était rapporté à l'aide d'une échelle visuelle analogue, allant de très éveillé à presque endormi, ainsi que l'état de contentement des patients, allant de content à extrêmement mécontent. Cependant, aucun détail n'était donné sur ce qui pouvait rendre les patients contents ou mécontents. La clairance systémique du métoclopramide, ajustée pour le volume hépatique, était significativement plus faible chez le groupe des PAF ($248 \pm 121,6$ ml/min/L foie) par rapport au groupe de patients plus jeunes ($495 \pm 156,6$ ml/min/L foie) ($p < 0,05$). La clairance chez les PAF était également plus faible par rapport au groupe de patients âgés en santé ($358,3 \pm 300$ ml/min/L foie), mais la différence n'était pas significative. Le pourcentage de la dose recueillie dans l'urine, sous forme de métabolites sulfatés ou

glucuronidés et de molécule mère, était significativement plus bas chez les PAF à la suite de l'administration intraveineuse – IV ($23,4 \pm 13,1$ %) et de la prise orale – PO ($21,8 \pm 11,3$ %) par rapport aux patients plus jeunes (IV : $51,0 \pm 8,7$ %; PO : $46,2 \pm 9,0$ %; $p < 0,01$), ce qui corrobore ainsi une clairance hépatique et rénale plus faible ($57,7 \pm 15,6$ ml/min/1,73 m²) chez ce groupe. Le pourcentage du métabolite sulfaté trouvé dans l'urine était considérablement plus bas chez le groupe de PAF à la suite de l'administration IV ($11,6 \pm 5,2$ %) et de la prise PO ($22,5 \pm 20,7$ %) par rapport au groupe des jeunes (IV : $29,5 \pm 4,9$ %; PO : $28,8 \pm 9,5$ %) et celui des patients âgés en santé (IV : $31,3 \pm 12,0$ %; PO : $31,7 \pm 17,0$ %); ce résultat n'était cependant pas significatif. Il n'existait pas de différence significative entre le pourcentage du métabolite glucuronidé récupéré dans l'urine des 3 groupes. Il se peut que le petit nombre d'échantillons n'ait pas permis de détecter une différence significative. Les PAF auraient expérimenté une sédation significativement plus importante ($p < 0,05$) que les deux autres groupes 2 heures après l'administration de la dose intraveineuse. Moins de sédation était notée à la suite de la prise orale de métoprolol par les 3 groupes. Trois des patients plus jeunes ont exprimé leur mécontentement suivant l'administration de la dose orale et intraveineuse. Les auteurs rapportent qu'aucun patient âgé frêle ou en santé n'aurait souffert d'akathisie.

L'étude de Schwartz, effectuée en 2006, portait sur l'effet de l'âge et de la fragilité sur les résultats de l'*Erythromycin Breath Test* – ERBT⁽¹⁴⁾. L'ERBT est une méthode utilisée pour mesurer la clairance hépatique associée au métabolisme oxydatif du CYP3A et du transport des glycoprotéines P. En tout, 60 patients ont participé à l'étude, soit 27 PAF ayant un âge moyen de 86 ans et 33 patients non fragiles ayant un âge moyen de 79 ans. La fragilité était déterminée à l'aide du modèle phénotypique de Fried. Le poids moyen des patients fragiles était de $66 \pm 17,4$ kg, tandis qu'il était de $78,5 \pm 14,5$ kg pour le groupe de patients non fragiles. Les résultats de l'ERBT étaient significativement plus rapides chez les PAF ($3,58 \pm 1,2$ % ¹⁴C excrété/h) que chez les patients non fragiles ($2,81 \pm 1,06$ % ¹⁴C excrété/h) ($p = 0,01$). Par contre, lorsque les patients prenant des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A étaient retirés de l'analyse, la différence entre les PAF et les patients non fragiles n'était plus significative ($3,26 \pm 1,0$ % ¹⁴C excrété/h comparativement à

$2,79 \pm 1,1$ % ¹⁴C excrété/h) ($p = 0,13$). Le métabolisme oxydatif et le transport des glycoprotéines P des PAF n'étaient donc pas ralentis par rapport aux patients non fragiles. Toutefois, l'érythromycine n'est pas un substrat pur du CYP3A, en plus d'être un substrat des glycoprotéines P, ce qui signifie que l'ERBT ne donne pas une estimation précise d'une activité enzymatique spécifique.

L'étude observationnelle de Hilmer et collaborateurs réalisée en 2011 avait comme objectifs de déterminer si la fragilité avait un impact sur la pharmacocinétique de la gentamicine et d'évaluer quelle équation serait à préconiser pour calculer la fonction rénale et le poids chez cette population⁽¹⁵⁾. Les 31 patients de la cohorte avaient 65 ans et plus et recevaient tous une dose de gentamicine intraveineuse en prophylaxie d'une chirurgie urinaire. Quatorze d'entre eux étaient des PAF (âge moyen de 80,4 ans), et dix-sept étaient des patients considérés comme non fragiles (âge moyen de 74,2 ans). Les PAF étaient identifiés à l'aide du Reported Edmonton Frail Scale. Les PAF étaient significativement plus vieux que les patients non fragiles ($p < 0,05$), et il n'y avait pas de différence significative concernant la créatinine sérique de base et le taux de filtration glomérulaire (eGFR) de base entre les 2 groupes de patients. Les résultats montrent que la clairance de la gentamicine était significativement plus faible chez les PAF ($46,6 \pm 10,7$ ml/min) comparativement aux patients non fragiles ($58,2 \pm 12,4$ ml/min) ($p = 0,01$), tandis que le volume de distribution ne différait pas de façon significative entre les groupes ($14,8 \pm 1,4$ L c. $15,2 \pm 2,2$ L) ($p = 0,56$). La clairance rénale de la gentamicine était la mieux estimée lors de l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault avec le poids idéal pour les 2 groupes de patients (PAF : $r = 0,87$; non fragiles : $r = 0,62$). L'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) et la formule de Cockcroft-Gault utilisant le poids réel surestimaient la clairance, tandis que celle-ci était sous-estimée lorsque le poids maigre était utilisé dans la formule de Cockcroft-Gault. Par ailleurs, le poids maigre serait le poids à utiliser pour le calcul du volume de distribution, car celui-ci avait le meilleur coefficient de corrélation (frêles : $r = 0,72$; non frêles : $r = 0,71$). La petite cohorte de cette étude était constituée majoritairement d'hommes hospitalisés pour une chirurgie urologique. Les patients n'étaient donc pas gravement malades, c'est-à-dire qu'ils n'étaient pas atteints de conditions aiguës, telle une sepsie, pouvant

affecter les paramètres pharmacocinétiques (augmentation du volume de distribution). Dans le même ordre d'idées, Johnston et collaborateurs ont, en 2014, également étudié l'effet de la fragilité sur la filtration glomérulaire de la gentamicine. Ils ont mis en commun les résultats de deux études prospectives observationnelles, dont l'étude de Hilmer et collaborateurs décrite précédemment ($n = 31$) ainsi qu'une étude portant sur l'utilisation de la gentamicine à une dose moyenne de 2,7 mg/kg pour le traitement empirique d'une sepsie – $n = 8^{(16)}$. Une modélisation de pharmacocinétique populationnelle était ensuite réalisée à l'aide du logiciel NONMEM. La clairance rénale de la gentamicine était plus faible de 12 % chez les PAF par rapport aux patients non fragiles même après avoir contrôlé les facteurs tels que la fonction rénale et le poids. Selon les auteurs, le poids maigre était le poids à préconiser pour le calcul de la fonction rénale et celui du volume de distribution.

Finalement, Mitchell et collaborateurs ont tenté de décrire l'effet du vieillissement et de la fragilité sur l'innocuité de la prise d'acétaminophène à dose thérapeutique⁽¹⁷⁾. Cette étude observationnelle, menée auprès de 71 patients, compare la concentration plasmatique d'alanine aminotransférase (ALT) et d'acétaminophène après 5 jours de consommation, à raison de 3 à 4 g d'acétaminophène par jour chez de patients plus jeunes hospitalisés (18-55 ans), âgés en santé (> 70 ans), PAF (> 70 ans) et chez un groupe témoin n'ayant pas été exposé à l'acétaminophène. Les PAF étaient identifiés à l'aide du *Reported Edmonton Frail Scale*, et il n'y avait pas de différence significative dans la prise concomitante de médicaments potentiellement hépatotoxiques entre les 3 groupes de patients. Une valeur d'ALT supérieure à 40 UI/L était considérée comme au-dessus de la limite supérieure normale. Les résultats de cette étude montrent que les PAF ($p = 0,004$) ainsi que les patients âgés en santé ($p = 0,007$) avaient une concentration plasmatique moyenne d'acétaminophène significativement plus élevée que les patients plus jeunes après 5 jours. En effet, la concentration plasmatique moyenne d'acétaminophène était inférieure à 50 mcml/L chez les patients plus jeunes ayant reçu une dose quotidienne moyenne de 4 g d'acétaminophène, tandis que la concentration plasmatique moyenne d'acétaminophène était d'environ 100 mcml/L pour les PAF et les patients âgés en santé. Les PAF recevaient une dose journalière

moyenne d'acétaminophène d'environ 3 g, et les patients âgés en santé, d'environ 4 g. Les PAF recevaient donc une dose significativement plus faible que les patients plus jeunes ($p < 0,005$) et les patients âgés en santé ($p < 0,05$). Ces concentrations plasmatiques plus élevées n'auraient cependant pas entraîné d'augmentation significative des valeurs d'ALT. En effet, chez le groupe de PAF, les valeurs d'ALT sont restées dans les valeurs normales pendant toute la durée de l'étude.

Changements pharmacodynamiques

Même si aucune étude n'a spécifiquement ciblé la population âgée fragile, il serait judicieux en tant que clinicien de considérer les changements pharmacodynamiques liés à l'âge, comme ceux décrits subséquentment, également applicables à cette population.

Selon certains auteurs, les personnes âgées auraient une sensibilité accrue à la warfarine. L'étude prospective réalisée par Routledge et collaborateurs en 1979 avait comme objectif d'évaluer l'impact de l'âge, du poids et du sexe sur les doses de warfarine nécessaires à l'atteinte d'un ratio normalisé international (RNI) dans la cible thérapeutique⁽¹⁸⁾. En tout, 228 patients recevant un traitement à la warfarine en milieu ambulatoire ont participé à l'étude. Les résultats montrent une diminution progressive des doses nécessaires avec l'âge pour obtenir un RNI thérapeutique. En effet, les patients âgés de 35 ans et moins recevaient en moyenne une dose quotidienne de warfarine de $8,1 \pm 0,7$ mg, tandis que les patients âgés de 75 ans et plus recevaient en moyenne une dose quotidienne de $3,7 \pm 0,7$ mg. Lors de l'analyse de régression linéaire, l'âge expliquait environ 10 % de la variation des doses de warfarine ($p < 0,001$). Il faut toutefois noter que la régression linéaire multivariée ne comprenait que 3 variables, l'âge, le poids et le ratio de prothrombine. D'autres facteurs potentiellement confondants, tel l'effet de l'alimentation, n'étaient pas pris en compte.

L'étude prospective de Wynne et collaborateurs réalisée en 1996 avait également comme objectif d'évaluer l'impact de l'âge sur les doses de warfarine requises pour atteindre un RNI thérapeutique⁽¹⁹⁾. En tout, 104 patients traités avec de la warfarine, avec un RNI dans les valeurs thérapeutiques durant un temps médian de 10 ans (6 à 24 ans), ont été inclus dans l'étude. Une

diminution significative des doses requises de warfarine en fonction du temps était observée, et la différence de dosage était significativement corrélée avec la différence d'âge ($p < 0,01$, $r = 0,25$). Selon cette étude, une chute de 21 % des besoins en warfarine aurait été observée sur une période de 15 ans. La cause précise de cette sensibilité accrue à la warfarine est encore inconnue. Cependant, plusieurs facteurs potentiellement confondants pouvant affecter les besoins en warfarine, tels la concentration plasmatique d'albumine, la consommation d'aliments riches en vitamine K, la prise de médication concomitante et le risque d'interactions médicamenteuses, n'ont pas été évalués dans ces études.

Greenblatt et collaborateurs, en 1977, stipulaient qu'à une même concentration plasmatique de benzodiazépines, la réponse pharmacodynamique des patients âgés était supérieure à celle des patients plus jeunes⁽²⁰⁾. Bien qu'il soit difficile de prouver cette hypothèse à l'aide d'études *in vivo*, quelques études sur le diazépam et le nitrazépam suggèrent une dépression accrue du système nerveux central chez les personnes âgées^(21,22). Jacobs et collaborateurs ont également tenté quelques années plus tard de démontrer l'effet de l'âge sur la sensibilité au midazolam⁽²³⁾. Trente-neuf patients ayant de 39 à 77 ans, admis à l'hôpital pour un pontage, ont participé à l'étude. Ils recevaient tous une perfusion continue intraveineuse de midazolam durant 10 minutes. Les patients étaient randomisés aléatoirement dans des groupes différents à recevoir un débit précis afin d'atteindre une concentration sanguine de 50, de 100, de 150 ou de 200 ng/ml de midazolam. Des échantillons de sang étaient collectés à différents moments et, après 10 minutes, un clinicien ne sachant pas quelle dose de midazolam avait été administrée déterminait si le patient répondait ou non aux commandes verbales. Les résultats de l'étude montraient que l'âge augmentait bel et bien la sensibilité au midazolam. En effet, la concentration plasmatique à partir de laquelle 50 % des patients ne répondaient plus aux commandes verbales (EC50) était de 595 ng/ml chez les patients de 40 ans et de 135 ng/ml chez les patients de 80 ans ($p = 0,034$).

Avec l'âge, d'après des études animales, la densité des récepteurs opioïdes diminuerait et leur affinité aux opioïdes augmenterait⁽²⁴⁻²⁶⁾. Ceci pourrait expliquer la sensibilité accrue des personnes âgées aux opioïdes,

toutefois aucune étude chez l'humain n'a été réalisée à ce sujet.

D'ailleurs, une plus faible réponse du cœur à la stimulation des récepteurs bêta adrénérgiques entraînerait une moins grande contractilité. De plus, une augmentation du tonus sympathique engendrerait une diminution de la sensibilité des récepteurs bêta adrénérgiques et, donc, une diminution de la réponse lors de la stimulation de ces récepteurs^(27,28).

Discussion

Le concept de fragilité n'étant pas décrit de manière unanime dans la littérature scientifique, il existe une identification variée de cette population dans les études selon l'index ou la définition utilisés. Par exemple, l'étude de Williams et collaborateurs décrite plus haut définit les PAF comme étant des patients ayant une maladie chronique telle qu'une atteinte cérébrovasculaire, une insuffisance cardiaque ou une arthrite rhumatoïde nécessitant une hospitalisation. Cette définition de la fragilité est bien loin du concept de fragilité décrit par Fried⁽⁶⁾. À son avis, ce sont des patients malades, mais pas nécessairement fragiles. Cette incapacité à cerner la population étudiée de façon universelle rend la généralisation des résultats difficile, voire impossible. De plus, peu d'études ont été réalisées sur le sujet. Moins d'une dizaine d'études ont noté des changements pharmacocinétiques propres à cette population, tandis qu'aucune étude à l'heure actuelle ne s'est penchée sur les changements pharmacodynamiques. Les études sont de petite taille, ce qui peut expliquer pourquoi une différence significative n'a pu être observée entre les PAF et les patients âgés non fragiles pour ce qui est du volume de distribution de la gentamicine et des concentrations plasmatiques d'ALT suivant la prise d'acétaminophène. Également, une augmentation de la variabilité interindividuelle reliée à l'âge⁽²⁹⁾ ainsi que la courte durée des études effectuées (ex : évaluation de l'innocuité de l'acétaminophène chez les patients fragiles après seulement 5 jours de traitement par Mitchell et collaborateurs⁽¹⁷⁾) rendent aussi peu probable la détection d'une différence significative. Néanmoins, ces études ont permis de constater des changements pharmacocinétiques potentiellement propres à cette population, telles une diminution de l'activité des estérases plasmatiques, une diminution de la clairance rénale de la gentamicine ainsi qu'une diminution de la

glucuronidation hépatique de l'acétaminophène. Maintenant que certains changements pharmacocinétiques potentiellement associés à la fragilité ont été notés, la prochaine étape consisterait à déterminer les impacts cliniques de ces changements. Il serait intéressant de développer et de mettre en application des mécanismes de surveillance, tel celui récemment proposé par Cullinan et collaborateurs⁽¹⁰⁾, permettant de prévenir la survenue de complications reliées aux médicaments potentiellement néfastes chez cette population. L'information obtenue permettrait d'améliorer le bon usage des médicaments chez cette catégorie de patients. Ceci étant dit, une standardisation de la définition de la fragilité est a priori nécessaire.

Comment les professionnels de la santé peuvent-ils appliquer ces notions dans la pratique? Certes, ils se doivent d'appliquer les grands principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie, mais il importe qu'ils prennent en considération certaines particularités des patients fragiles⁽³⁰⁾.

Tout d'abord, pour les aider dans l'application de ces notions, plusieurs outils permettant l'identification des patients âgés fragiles sont disponibles. Vous est proposé dans cet article le [Frailty Assesment for Care-Planning Tool](#) (par Path Clinic), un exemple d'index basé sur le modèle d'accumulation des déficits fréquemment utilisé par les cliniciens. Comme divers autres outils existent, les professionnels de la santé peuvent donc se servir de celui que l'hôpital où ils pratiquent préconise.

En ce qui concerne l'évaluation des médicaments chez les patients âgés fragiles, la collecte de données doit systématiquement inclure les données suivantes :

- **Le poids :** Il est important d'obtenir un poids récent, c'est-à-dire celui pris dans les 6 derniers mois. Demander au patient son poids ainsi que la date de la dernière pesée. Si le patient ne peut fournir son poids actuel ou que la dernière pesée remonte à plus de 6 mois, demander au patient de se peser ou bien faire peser le patient. Un poids doit être noté dans les dossiers des PAF qu'ils soient en milieu communautaire ou hospitalier comme les patients pédiatriques.
- **La taille :** On peut soit demander au patient quelle est sa taille, soit la mesurer à l'aide d'un galon à mesurer.

- **Une créatinine sérique :** Chez les patients de faible poids qui ont une masse musculaire faible, les valeurs de créatinine sérique sont souvent sous les valeurs de la normale. Afin d'estimer une clairance de la créatinine, il est donc suggéré d'utiliser dans la formule une valeur de créatinine sérique faisant partie des valeurs normales pour estimer la clairance à la créatinine. Dans le cas contraire, une surestimation de la clairance de la créatinine est notée. De plus, il faut toujours comparer la créatinine sérique aux valeurs de base de la personne évaluée. Par exemple, chez une personne âgée ayant une créatinine sérique de base de 45 $\mu\text{mol/L}$, une augmentation de la créatinine sérique à 90 $\mu\text{mol/L}$ peut indiquer une insuffisance rénale aiguë.
- **L'albumine sérique :** Chez les patients dénutris ou aux prises avec certaines pathologies inflammatoires, une diminution de l'albumine sérique est notée. Cette diminution entraîne une diminution de la fixation des médicaments à l'albumine. Ceci est observé pour les médicaments fortement liés à plus de 90 % à l'albumine, par exemple l'acide valproïque, la warfarine et la phénytoïne. La fraction libre des médicaments étant plus importante, les patients peuvent présenter des effets indésirables ou toxiques.
- **Les ajustements posologiques :** Il faut être attentif aux posologies des médicaments en lien avec la fonction rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de moins de 60 ml/min, il faut systématiquement revoir les posologies prescrites et les ajuster en fonction de cette clairance.
- **Le métabolisme hépatique :** En plus de la diminution des réactions de biotransformation de la phase I avec l'âge, des modifications dans les réactions de la phase II sont notées chez les PAF comme cela est mentionné dans le présent article. Or, les conséquences cliniques chez les PAF ne sont pas encore bien définies. Toutefois, des études sont en cours chez cette population.

La collecte de données peut être effectuée auprès du patient ou de la famille. Le *Dossier Santé Québec* (DSQ) demeure cependant un outil intéressant pour les professionnels de la santé qui peuvent consulter les données de laboratoire, par exemple sur la créatinine sérique et l'albumine. De plus, depuis l'entrée en vigueur du projet de loi n° 41, le pharmacien communautaire

peut demander des tests de laboratoire afin de s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments. Il peut de cette façon contribuer, avec les autres professionnels de la santé, au suivi étroit des patients.

Les syndromes gériatriques – entre autres les chutes, le delirium, l'hypotension orthostatique, les étourdissements et l'anorexie – sont souvent présents chez les patients dits fragiles. Il faut donc être vigilant et déterminer quels médicaments peuvent être associés à ces syndromes. Une revue de la médication et, au besoin, une déprescription s'imposent chez ces patients. Dans ce processus d'évaluation de la pharmacothérapie du patient, il faut considérer : les objectifs thérapeutiques du traitement, l'espérance de vie du patient, le temps nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique (*time to benefit*), l'estimation de l'ampleur de l'effet du traitement comparativement aux risques, la volonté du patient et de la famille, ainsi que l'adhésion au traitement⁽³¹⁾. À la suite de l'évaluation de la pharmacothérapie, une décision est prise quant au fait de continuer la médication ou de l'arrêter. Cette évaluation devrait idéalement être effectuée tous les 6 mois.

Conclusion

La fragilité chez la personne âgée, souvent décrite comme un état de vulnérabilité accrue dans la littérature scientifique, est associée à de mauvais pronostics cliniques, tel un risque accru de chutes, d'hospitalisations et de mortalité^(6,7). Il est donc essentiel en tant que clinicien de savoir identifier cette catégorie de patients et de connaître ses particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques afin d'éviter des effets indésirables potentiels associés aux médicaments. Le présent article fait état des changements pharmacocinétiques potentiellement propres à cette population, telles une diminution de la fonction rénale, une diminution de l'activité des estérases plasmatiques ainsi qu'une diminution du métabolisme hépatique de phase II. Les changements pharmacodynamiques propres à cette population n'ont pas été étudiés à l'heure actuelle, néanmoins des études sont présentement en cours. Malgré le manque d'informations dans la littérature scientifique sur l'impact clinique réel de ces changements, plusieurs réflexes cliniques peuvent être mis en application et sont détaillés dans cet article. Une collecte de données exhaustive

(poids à jour, taille), une estimation adéquate de la fonction rénale à l'aide de la créatinine sérique, une consultation des données de laboratoire (ex : albumine) ainsi qu'une analyse complète de la médication tous les 6 mois sont tous des éléments essentiels à considérer chez ces patients. La considération de ces éléments permet aux professionnels de la santé de gérer adéquatement la pharmacothérapie de ces patients et de diminuer ainsi au maximum le risque d'apparition d'effets indésirables.

Remerciements

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude envers la D^{re} Caroline Sirois, pharmacienne-épidémiologiste au Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec et professeure à l'Université du Québec à Rimouski (campus de Lévis), et le Dr Tamàs Fülöp, gériatre et chercheur au Centre de recherche sur le vieillissement du CSSS-IUGS et professeur titulaire à l'Université de Sherbrooke, pour la révision du présent document ainsi que pour leurs précieux commentaires.

Toxiquiz

Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai?

- A. Le modèle phénotypique, élaboré par Fried et collaborateurs en 2001, est à l'heure actuelle le modèle utilisé unanimement dans la littérature scientifique ainsi que par les cliniciens pour identifier les patients âgés fragiles.
 - B. Plusieurs changements pharmacodynamiques propres aux patients âgés fragiles ont été notés dans la littérature scientifique.
 - C. Il est suggéré de mettre une valeur de créatinine sérique faisant partie des valeurs normales dans la formule pour estimer la clairance à la créatinine chez les patients âgés fragiles afin d'éviter une surestimation de celle-ci.
 - D. Les conséquences cliniques, résultant des changements pharmacocinétiques propres aux patients âgés fragiles notés dans le présent article, sont connues et bien décrites dans la littérature scientifique.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Pierre-André Dubé
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage
Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4647
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : toxicologie.clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J*. 2007;83(975):16-20.
- 2) Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):319-26.
- 3) Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):581-8.
- 4) Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
- 5) Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. 2010;11(5):547-63.
- 6) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
- 7) Lahousse L, Maes B, Ziere G, Loth DW, Verlinden VJ, Zillikens MC, et al. Adverse outcomes of frailty in the elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(6):419-27.
- 8) Haute Autorité de Santé. Comment prendre en charge les personnes âgées fragiles en ambulatoire? *La Revue de Gériatrie*. 2014;39(2):83-90.
- 9) Poudel A, Hubbard RE, Nissen L, Mitchell C. Frailty: a key indicator to minimize inappropriate medication in older people. *QJM*. 2013;106(10):969-75.
- 10) Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risk in older patients. *Age Ageing*. 2016;45(1):115-20.
- 11) Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing*. 1989;18(1):39-42.
- 12) Wynne HA, Cope LH, Herd B, Rawlins MD, James OF, Woodhouse KW. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age Ageing*. 1990;19(6):419-24.
- 13) Wynne HA, Yelland C, Cope LH, Boddy A, Woodhouse KW, Bateman DN. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. *Age Ageing*. 1993;22(5):354-9.
- 14) Schwartz JB. Erythromycin breath test results in elderly, very elderly, and frail elderly persons. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):440-8.
- 15) Hilmer SN, Tran K, Rubie P, Wright J, Gnjidic D, Mitchell SJ, et al. Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):224-31.
- 16) Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, Matthews ST, Carroll PR, Kirkpatrick CM. The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):549-55.
- 17) Mitchell SJ, Hilmer SN, Murnion BP, Matthews S. Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: impact of ageing and frailty. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):327-35.
- 18) Routledge PA, Chapman PH, Davies DM, Rawlins MD. Factors affecting warfarin requirements. A prospective population study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(5):319-22.
- 19) Wynne HA, Kamali F, Edwards C, Long A, Kelly P. Effect of ageing upon warfarin dose requirements: a longitudinal study. *Age Ageing*. 1996;25(6):429-31.
- 20) Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med*. 1982;306(18):1081-8.

- 21) Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(4):371-4.
- 22) Castleden CM, George CF, Marcer D, Hallett C. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J.* 1977;1(6052):10-2.
- 23) Jacobs JR, Reves JG, Marty J, White WD, Bai SA, Smith LR. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg.* 1995;80(1):143-8.
- 24) Wilder-Smith OH. Opioid use in the elderly. *Eur J Pain.* 2005;9(2):137-40.
- 25) Messing RB, Vasquez BJ, Spiehler VR, Martinez JL, Jr., Jensen RA, Rigter H, et al. 3H-dihydromorphine binding in brain regions of young and aged rats. *Life Sci.* 1980;26(12):921-7.
- 26) Ueno E, Liu DD, Ho IK, Hoskins B. Opiate receptor characteristics in brains from young, mature and aged mice. *Neurobiol Aging.* 1988;9(3):279-83.
- 27) Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(2):207-18.
- 28) Shi S, Morike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(2):183-99.
- 29) Hilmer SN, Gazarian M. Clinical pharmacology in special populations: the extremes of age. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(4):467-9.
- 30) Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L. Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient. *Pharmactuel.* 2008;41:11-25.
- 31) Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):605-9.

International

Erreurs médicamenteuses chez les personnes âgées de plus de 60 ans institutionnalisées en Aquitaine-Poitou-Charentes

Patricia Bernadet, M.D.

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France

Lise Capaldo, Pharm. D.

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France

Julie Kfoury, Pharm. D.

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France

Françoise Penouil, Pharm. D.

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France

Patrick Nisse, M.D.

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lille, France

Magali Labadie, M.D., responsable médical

Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux, France



Photo : Dr Magali Labadie

Résumé

Les erreurs médicamenteuses dans les établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes (ÉHPAD) sont nombreuses. Dans ces établissements, le personnel infirmier prépare les médicaments prescrits, et les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) sont souvent appelés à la suite de la survenue d'erreurs médicamenteuses chez les résidents de ces établissements. L'objectif de l'étude présentée ici était de décrire les causes des erreurs médicamenteuses les plus fréquentes survenant dans les ÉHPAD à partir des dossiers de l'année 2014 du CAPTV de Bordeaux (Aquitaine-Poitou-Charentes). Au cours de cette année, ce CAPTV a été interrogé en ce qui concerne 14 142 personnes dont 10 % avaient 60 ans ou plus. Parmi tous ces cas, la proportion de personnes institutionnalisées et victimes d'une erreur médicamenteuse était de 0,5 %, et, sur la totalité des patients victimes d'une erreur médicamenteuse, 21 % étaient âgés de 90 ans et plus. Un seul décès a été noté, et 9 % des patients étaient symptomatiques. Parmi les causes de l'erreur médicamenteuse se trouve : une erreur de préparation du pilulier, une erreur d'administration du traitement et une erreur de transcription ou de compréhension de l'ordonnance dans, respectivement, 38 %, 45 % et 3 % des cas. Cette erreur médicamenteuse repose sur trois facteurs essentiels : la prescription, la préparation et la délivrance. Pour limiter ces erreurs, le pharmacien d'officine, contribuant à la qualité et à l'adéquation de la prise en charge médicamenteuse des résidents, devrait donc être sollicité plus fréquemment pour approvisionner en médicaments les établissements de soins et les établissements médico-sociaux dont font partie les ÉHPAD.

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « Une erreur médicamenteuse est un événement évitable au cours duquel une dose de médicament reçue par le patient diffère de ce qui avait été prescrit ou ne correspond pas à la politique et aux procédures de l'hôpital »⁽¹⁾. En France, la consommation moyenne annuelle de boîtes de médicaments par habitant est de 48 et elle augmente avec l'âge. La France compte 12 millions de personnes de plus de 60 ans dont 6 %

vivent en institution⁽²⁾. L'erreur médicamenteuse (EM) dans les structures de soins pour les personnes âgées constitue un risque potentiel réel non négligeable. Les établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes (ÉHPAD) désignent des institutions qui sont des lieux de vie au sein desquels un médecin coordonnateur s'assure de la prise en charge gériatrique et où des infirmiers et des infirmières réalisent la surveillance et prodiguent les soins (24 heures par jour). Ces établissements peuvent être dotés ou non d'une pharmacie à usage intérieur (PUI). Ceux qui n'en ont pas s'approvisionnent auprès d'une pharmacie d'officine. Très souvent, les résidents souffrent de diverses pathologies, et leur prise en charge médicale comporte l'administration de plusieurs médicaments : la prise quotidienne moyenne par personne est de 7 médicaments différents⁽²⁾. Ceci nécessite que le circuit du médicament de la pharmacie au résident soit clairement établi. Ce circuit comprend trois étapes : la prescription, la dispensation et l'administration; il est cependant plus complexe en ÉHPAD, puisqu'il comporte des étapes intermédiaires qui augmentent le risque d'erreur médicamenteuse⁽²⁾. Les CAPTV sont régulièrement contactés en raison de la survenue d'une erreur médicamenteuse chez ces résidents âgés. Ils sont également contactés afin que du soutien quant à la prise en charge de ces résidents soit apporté aux ÉHPAD. Au moment d'un appel, un dossier informatique est ouvert dans le *Système d'Information du Centre Antipoison (SICAP)* et est enregistré au sein de la *Banque nationale des cas d'intoxications (BNCI)*. C'est à partir de la BNCI qu'il a été possible d'extraire les dossiers utiles pour l'étude présentée ici dont l'objectif était de décrire les causes des erreurs médicamenteuses les plus fréquentes survenant dans les ÉHPAD.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'erreurs médicamenteuses survenues chez les patients âgés d'au moins 60 ans vivant en institution. Pour ce faire, les auteurs de l'étude ont eu recours aux données du CAPTV de Bordeaux (Aquitaine-Poitou-Charentes) enregistrées entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014. Les données enregistrées dans le SICAP sont codées à l'aide des recommandations de bonnes pratiques définies par le groupe de travail qualité-méthode des CAPTV. Quant aux circonstances, elles sont codées à partir du thésaurus dédié, et chaque item comporte une

définition. L'item *erreur médicamenteuse* n'existant pas dans le thésaurus, les items suivants ont été retenus :

- Erreur thérapeutique : « *Erreur, quel que soit son type (prescription, délivrance, patient, médicament, forme pharmaceutique, posologie, voie), survenant lors d'une intention de traiter, qu'il s'agisse d'un traitement prescrit ou d'une automédication* ».
- Accident thérapeutique : « *Effet indésirable supposé ou avéré consécutif à l'utilisation d'un médicament* ».
- Accidentelle autre : « *Circonstances accidentelles non définies spécifiquement dans le thésaurus* ».
- Défaut de perception du risque : « *Exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, patient dément, autiste ou ayant un autre trouble neuropsychiatrique)* ».
- Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire : « *Surdosage médicamenteux volontaire, en connaissance de cause, pour augmenter l'effet jugé insuffisant (calmer une douleur, dormir)* ».

Chaque dossier a ensuite été revu et analysé, et seuls ceux conformes à la définition de l'OMS ont été retenus. Par ailleurs, les dossiers dans lesquels les symptômes n'avaient pas de lien de causalité avec les médicaments impliqués lors de la survenue de l'erreur ont été exclus.

Résultats

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2014, le CAPTV de Bordeaux a été interrogé en ce qui concerne 14 142 personnes dont 1 425 étaient des patients âgés d'au moins 60 ans (10 %). Parmi ces patients, 76 résidaient en institution (5,3 % de la population des 60 ans et plus et 0,5 % de la population totale) ont été victimes d'une erreur médicamenteuse et ont été inclus dans l'étude.

La répartition par classe d'âge était de 22,4 % pour les patients âgés de 60 à 69 ans (n = 17), de 13,2 % pour ceux âgés de 70 à 79 ans (n = 10) et de 43,4 % pour ceux âgés de 80 à 89 ans (n = 33). Quant aux patients de 90 ans et plus, ils représentaient 21 % (n = 16) du nombre total de patients inclus dans l'étude.

Les appels concernant des erreurs médicamenteuses (EM) provenaient majoritairement des ÉHPAD (90 %)

suivis des maisons de retraite non médicalisées (10 %), c'est-à-dire des maisons sans infirmier ou infirmière sur place. Quant aux circonstances de survenue de ces EM et leurs causes, elles sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Dans 75 % des cas, la circonstance de survenue des EM est une erreur thérapeutique, et, dans 14,5 % des cas, la circonstance est un défaut de perception du risque (voir le tableau 1). En revanche, les deux principales causes d'erreur sont dans 45 % des cas une erreur d'administration du traitement, et, dans 38 % des cas, une erreur de préparation des piluliers (voir le tableau 2).

Tableau 1 Répartition des erreurs médicamenteuses par circonstance pour les 76 patients inclus

Type de circonstance	Nombre de patients (% de répartition)
Erreur thérapeutique	57 (75 %)
Défaut de perception du risque	11 (14,5 %)
Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire	3 (4 %)
Circonstance inconnue	2 (2,6 %)
Accidentelle autre	2 (2,6 %)
Accident thérapeutique	1 (1,3 %)

Tableau 2 Répartition des erreurs médicamenteuses selon la cause pour les 76 patients inclus

Cause de l'erreur	Nombre de patients (% de répartition)
Erreur de préparation des piluliers	29 (38 %)
Erreur d'administration du traitement	34 (45 %)
Erreur de transcription ou de compréhension de l'ordonnance	2 (3 %)
Autres ^a	11 (14 %)

^a Représentent majoritairement des médicaments laissés à la portée des patients qui ont des troubles cognitifs.

Une erreur médicamenteuse aboutissait pour un des soixante-seize cas à un décès, alors que sept patients étaient symptomatiques et soixante-huit autres asymptomatiques à la suite d'une telle erreur. La nature des symptômes n'a pas été étudiée de manière détaillée,

mais tous les symptômes observés étaient reliés aux médicaments en cause lors de la survenue de l'erreur.

Discussion

Dans les données du CAPTV de Bordeaux, les patients institutionnalisés âgés d'au moins 60 ans représentaient 0,5 % des dossiers enregistrés, et, dans cette population, les erreurs médicamenteuses n'étaient pas rares, puisqu'elles constituaient 5,3 % des cas.

Les causes de la survenue de ces erreurs médicamenteuses sont multiples. Tout d'abord, lors de la préparation du pilulier, il peut y avoir une confusion entre les différentes formes galéniques existantes pour un même principe actif à l'origine d'un surdosage ou d'un sous-dosage, mais sans changement essentiel de la nature du traitement (la nicardipine, par exemple, existant sous forme de comprimé à libération immédiate et sous forme de gélule à libération prolongée). Un autre type de confusion peut également se produire entre deux formes galéniques de spécialités différentes sensiblement identiques (par exemple deux gélules blanches et rouges administrées l'une à la place de l'autre et correspondant à deux principes actifs différents). Une erreur peut avoir des conséquences non négligeables sur le patient en raison du non-respect de la prescription médicale. Le plus souvent, cette erreur est liée au fait que la préparation des piluliers ne constitue pas une tâche à part entière dans certaines structures (personnel infirmier seul pour préparer les piluliers, répondre au téléphone, prodiguer les soins aux patients). À ces causes, on peut également ajouter l'acte de déconditionnement des médicaments, lesquels, sans leur plaquette thermoformée, peuvent être confondus avec les autres préparations pharmaceutiques de forme galénique équivalente⁽²⁾. Les médicaments génériques peuvent également être à l'origine d'erreurs, car le changement d'aspect du médicament générique comparativement au médicament original peut induire de la confusion chez le personnel infirmier ou les patients.

Par ailleurs, une erreur d'administration du contenu du pilulier peut se produire à deux niveaux. Soit le contenu du pilulier n'est pas destiné au bon résident, soit il n'est pas administré par la bonne voie. Les origines de ces erreurs sont multiples, elles peuvent être liées à la population de patients (homonymes), à la taille de la population de résidents (grandes structures), à du

personnel intérimaire, à une mauvaise ergonomie du pilulier ou à une inscription peu claire du nom du patient, voire une inscription absente.

Enfin, une erreur de transcription de la prescription du médecin se produit lorsqu'il s'agit d'une prescription manuscrite difficilement lisible ou comportant des abréviations qui peuvent être des sources d'erreurs d'interprétation (par exemple « M » pouvant dire matin ou midi, ou bien « 3 comprimés par jour, matin, midi et soir » aboutissant à la délivrance de 9 comprimés au lieu de 3). De même, cette erreur peut survenir lorsqu'il existe plusieurs ordonnances provenant de différents médecins pour un même patient (par exemple de l'acétaminophène – ou paracétamol – prescrit sous deux dénominations commerciales différentes) ou encore lorsque le médecin fait ses prescriptions par téléphone à l'infirmier ou à l'infirmière sans qu'il y ait usage d'un support écrit formalisé.

En ce qui concerne le devenir des patients, le transfert éventuel dans les établissements hospitaliers n'a pas été étudié, car dépendant de nombreux facteurs (proximité de l'hôpital, heure de la journée, état de santé du patient).

Quant au décès mentionné plus haut dans le texte, il s'agissait d'une dame de 83 ans qui avait reçu de manière indue (non-observance de l'arrêt du traitement) et prolongée un traitement au lithium, alors qu'elle présentait une insuffisance rénale aiguë apparue brutalement dans un contexte de gastro-entérite.

Pourtant, depuis la promulgation de la loi Hôpital, Patient, Santé et Territoires en France en 2009 (loi HPST), le pharmacien d'officine est de plus en plus sollicité pour approvisionner en médicaments les établissements de soins et les établissements médico-sociaux dont font partie les ÉHPAD. Il devient, avec le médecin coordonnateur, l'acteur central de la qualité et de l'adéquation de la prise en charge médicamenteuse des résidents⁽³⁾. À cet effet, l'acte de dispensation, qui est sous la responsabilité du pharmacien, repose sur trois piliers essentiels⁽⁴⁾ :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe;
- la préparation éventuelle des doses à administrer;

- la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Conclusion

L'erreur médicamenteuse repose sur trois facteurs essentiels : la prescription, la préparation et la délivrance du médicament. L'organisation interne d'une structure d'accueil pour les personnes âgées de même que le manque de temps et de moyens matériels et humains sont des éléments prédisposants. Ces erreurs sont nombreuses, et probablement sous-estimées, car toutes ne font pas l'objet d'un appel aux CAPTV. Elles peuvent être anticipées a priori par une gestion qui se base sur des procédures établies ainsi que sur un contrôle de la qualité du circuit du médicament, et, a posteriori, sur des remises en question et une volonté d'amélioration lorsque ces erreurs surviennent.

Remerciements

Les auteurs souhaiteraient remercier le Dr Ingrid Blanc-Brisset, responsable de la mission nationale du CAPTV de Paris, qui a effectué l'identification et la sélection des dossiers dans la *Banque nationale des cas d'intoxications* (BNCI).

Toxiquiz

Veillez indiquer lequel des énoncés suivants est faux.

- A. Les erreurs médicamenteuses dans les établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes (ÉHPAD) ne sont pas si rares.
 - B. Dans les ÉHPAD, les erreurs médicamenteuses concernent des erreurs d'administration dans près de la moitié des cas.
 - C. Dans les ÉHPAD, les erreurs médicamenteuses sont toujours bénignes.
 - D. Le pharmacien a un rôle important dans la prévention des erreurs médicamenteuses dans les ÉHPAD.
- Vous voulez connaître la réponse? Voir la section *Réponses* située à la fin du bulletin.

Pour toute correspondance

Magali Labadie
Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Bordeaux
Hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon
33 076 Bordeaux Cedex
France
Tél : +33 5 56 79 87 76
Fax : +33 5 56 79 60 96
Courriel : magali.labadie@chu-bordeaux.fr

Références

- 1) Organisation mondiale de la santé. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques – Guide Pratique. [En ligne]. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2005 [consulté le 19 déc 2015]. Disponible : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/7.2.html>
- 2) Ministère des Affaires sociales et de la Santé – France. La politique du médicament en ÉHPAD. [En ligne]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2013 [consulté le 19 déc 2015]. Disponible : http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Politiquedu_medicament_en_EHPAD_final.pdf
- 3) Code de la santé publique - Article L5126-6-1 [consulté le 19 déc 2015]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160314>
- 4) Code de la santé publique - Article R4235-48 [consulté le 19 déc 2015]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160314>

Réponses du toxiquiz

1. Question

Réponse : C

2. Question

Réponse : C

3. Question

Réponse : C

4. Question

Réponse : C

COMITÉ DE RÉDACTION

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Responsable des chroniques éditorial, revue de la littérature et rapport
Pharmacien-toxicologue
Institut national de santé publique du Québec

Sophie Gosselin

Responsable de la chronique critique d'un article d'intérêt
Urgentologue et toxicologue médicale, CUSM
Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

Olivier Jacques-Gagnon

Responsable de la chronique cas clinique
Infirmier clinicien, Centre antipoison du Québec

Patrick Nisse

Responsable de la chronique internationale
Praticien Hospitalier et Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Toxicovigilance
Centre Antipoison et de Toxicovigilance,
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (France)

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative, Institut national de santé publique du Québec

Maude St-Onge

Responsable des chroniques recherche et protocole de traitement
Directrice médicale, Centre antipoison du Québec
Urgentologue et intensiviste, CHU de Québec – Université Laval

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante :

<http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1927-0801 (en ligne)
©Gouvernement du Québec (2016)