

# Médicaments et âges extrêmes de la vie

Prudence Gibert

Interne en pharmacie, CHU de Grenoble

# **Le médicament en gériatrie**

## **Objectif général :**

- **Comprendre les risques des thérapeutiques en gériatrie**

# Le médicament en gériatrie

## Objectifs opérationnels :

- Citer les différentes causes induites par l'âge, qui interviennent dans les étapes de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) la différence entre voie entérale et voie parentérale
- Expliquer la notion de médicaments potentiellement inappropriés, et les facteurs susceptibles d'interférer avec l'administration des médicaments
- Savoir comment prévenir la iatrogénie

# **Le médicament pour l'enfant**

## **Objectif général :**

- L'étudiant doit connaître les précautions de l'administration des thérapeutiques en pédiatrie.

# **Le médicament pour l'enfant**

## **Objectifs opérationnels :**

- Identifier les différentes formes galéniques en pédiatrie
- Repérer leur intérêt thérapeutique et leur limite
- Comprendre les spécificités pharmacocinétiques chez l'enfant (absorption, distribution, métabolisation et élimination)
- Citer les précautions concernant la posologie des thérapeutiques

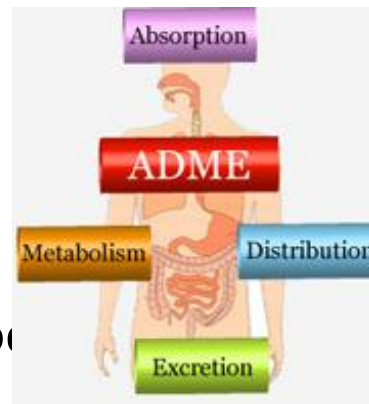
# Pourquoi s'intéresser aux âges extrêmes?

- Dans les études cliniques : patients adultes d'âge moyen sans comorbidité ni co-médication
- Les médicaments doivent pourtant parfois être administrés
  - À des nouveaux nés
  - À des enfants
  - À des personnes âgées polymédiquées et polypathologiques



# Pourquoi s'intéresser aux âges extrêmes?

- L'âge n'est pas une contre-indication
- mais il existe des différences physiologiques, pathologiques, métaboliques et environnementales chez un individu au cours de sa vie



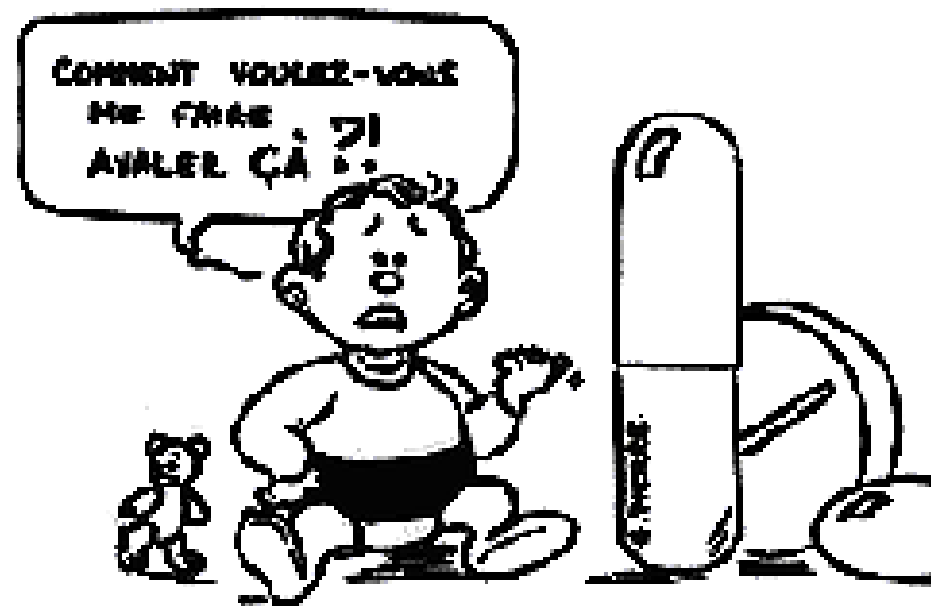
- Bébé ≠ Adulte moyen et âgé polypathologique
- Les âges extrêmes nécessitent des précautions dans la prescription et l'administration des médicaments.

# Quelques repères

- **Nouveau né** : de la naissance à 1 mois
  - Prématuré : <37 SA
- **Nourrisson** : de 1 mois à 2 ans
- **Enfant** : de 2 ans à 12 ans
- **Adolescent** : de 12 ans à 15 ans
- **Adulte** : à partir de 18 ans
- **Sujet âgé** : à partir de 75 ans, ou 65 ans polypathologique



## LE MÉDIC



# Le médicament en pédiatrie

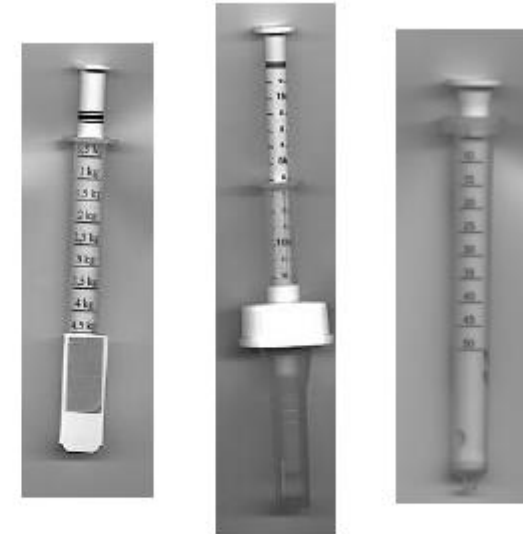
- Le médicament en pédiatrie est peu évalué
  - Médicaments disponibles pour les soins courants,
  - Essais cliniques difficiles à mener dans cette population
  - Problème de rentabilité économique dans les indications plus rares (cancérologie; HTA...)
- Peu de médicaments ont une AMM pédiatrique
  - « utiliser avec précaution »
- Formes galéniques spécifiques à l'enfant peu nombreuses
- L'adaptation des formes médicamenteuses à l'usage pédiatrique est nécessaire pour deux raisons principales :
  - L'ajustement de la dose du médicament à la posologie prescrite ;
  - L'adaptation de la forme galénique à son administration chez l'enfant.

# Le médicament en pédiatrie

## Voie orale <sup>1/2</sup>

- Forme buvable multidose
  - Instrument de mesure fourni: seringue graduée
  - Attention à l'unité affichée:
    - Graduée en kg de poids corporel
    - D'autres en mg ou ml...

**Cuillères-mesures  
Systèmes doseurs**



**Seringues  
Pipettes graduées**

**Pas interchangeable  
d'une spécialité  
à l'autre !!**

# Le médicament en pédiatrie

## Voie orale <sup>2/2</sup>

- Comprimés
  - Recherche d'une alternative pour l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route)
  - Prescription d'une fraction de comprimé
    - écrasement possible?
    - Préparation magistrale/hospitalière?
- Gélules
  - Ouverture de la gélule possible?
  - Dissolution dans un volume réduit ou dans un aliment
    - S'assurer de la prise complète
- **Attention** : les injectables ne sont pas tous buvables

# Le médicament en pédiatrie

## Formes parentérales → orales

- Situation difficile de déconditionnement de spécialité
- Réactions d'intolérance digestive : solvants non aqueux ou conservateurs non adaptés à la voie orale.
- PH très acides ou très alcalins : lésions irréversibles des muqueuses digestives.
- Avant d'utiliser un médicament injectable par voie orale : nécessité d'études préalables de stabilité dans le tractus gastrointestinal et de biodisponibilité.

# Le médicament en pédiatrie

## Comparaison forme buvable / gélules

### Liquides oraux

- Préparation rapide
- Adaptation des doses
- Peuvent être avalés
- Administration par sonde directe ou dilué 1:1
- Stabilité à connaître

### Gélules

- Préparation + longue
- Dose unique
- Ne peuvent pas être souvent avalées
- Administration par sonde après dispersion
- Risque de confusion

# Le médicament en pédiatrie

## Voie rectale

- Facilité d'administration
- Pas de contact avec les sucs gastriques
- A réserver au PA à marge thérapeutique large
  - Variation de l'absorption : la muqueuse rectale est particulièrement perméable chez les plus jeunes : risque de surdosage
  - Muqueuse rectale sensible et irritable
  - Pas très appréciée des enfants

# Le médicament en pédiatrie

## Voie injectable

- Quantité administrée  $< 1/4$  de la dose commerciale pour plus d'un tiers des spécialités utilisées
  - Très petits volumes à injecter
  - Problème de dilution
- Problème d'ordre technique
  - Volumes peu adaptés au calibre des seringues
  - Perte de la dose totale dans le volume mort des tubulures



# Le médicament pédiatrique idéal

- Forme orale
  - Efficace
  - Bien toléré
  - Goût acceptable
  - Bonne odeur
  - Aspect agréable
  - Forme buvable pour les enfants de moins de 5 ans
- Forme injectable
  - Eviter les dilutions
  - Eviter les prélèvements de faible volume
- Utilisation des médicaments avec une AMM pédiatrique
  - Formes et dosages adaptées
  - A choisir en priorité !

# Spécificités pharmacocinétiques en pédiatrie

## Nouveau-né (naissance à 1 mois)

- **Absorption**
  - Vidange gastrique plus lente
  - Acidité ↘
- **Distribution**
  - Volume de distribution ↗
  - Liaison aux protéines réduite
  - ↗ de la fraction libre des médicaments
  - barrière hémato-encéphalique peu efficace
- **Métabolisation**
  - Foie immature avec un métabolisme déficient
    - Immaturité enzymatique
      - ↘ réaction de phase I (oxydation)
      - ↘ réactions de phase II (conjugaison)
- **Élimination**
  - Mécanisme de transport rénaux déficients
  - ↘ de la filtration glomérulaire

↗ de la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination des médicaments

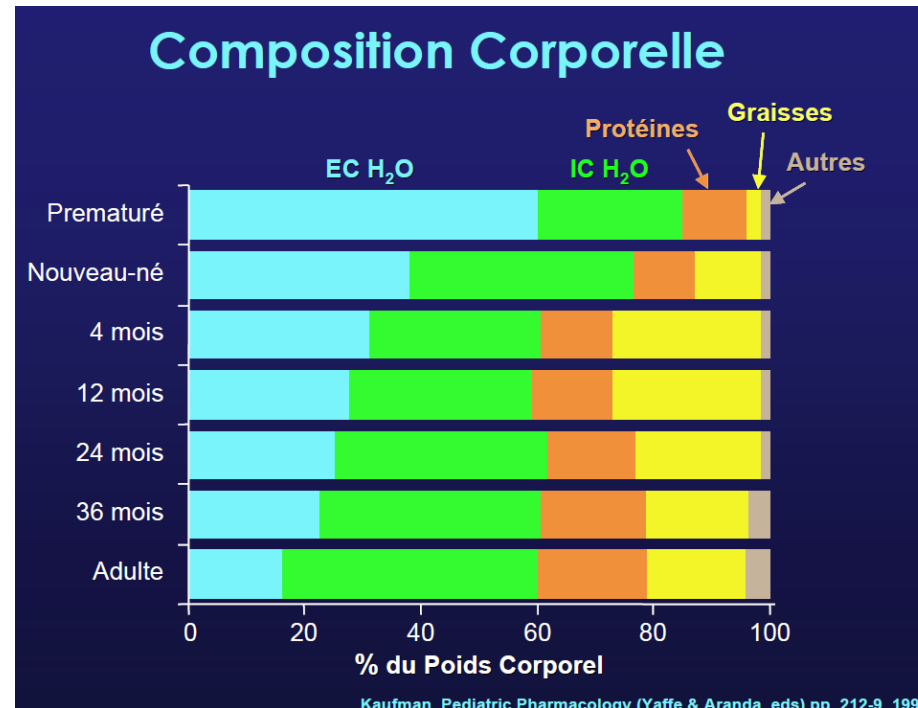
# Spécificités pharmacocinétiques en pédiatrie

## Nourrisson et enfant

- **Absorption**
  - Vidange gastrique: valeurs adultes vers 8 mois
  - Passage cutané très important chez l'enfant (surface corporelle rapportée au poids)
- **Distribution**
  - Variation très importante de la répartition des compartiments avec l'âge
- **Métabolisation**
  - Vitesse de maturation des voies métaboliques variable
  - Chez l'enfant > 6 mois, les processus d'élimination rapportés au poids sont plus efficaces que ceux de l'adulte
- **Élimination**
  - Maturation rénale rapide (2 mois pour les transports)

# Spécificités pharmacocinétiques en pédiatrie

## Composition corporelle



# Posologies pédiatriques

- Doses recommandée en fonction
  - Du poids (mg/kg)
  - De la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>)
  - De l'âge
- Adaptation nécessaire à l'âge
  - Risque d'inefficacité (sous dosage)
  - Risque de toxicité (surdosage)
  - Fraction par rapport à la dose adulte
- Intervalle de dose plus long ou plus court

} En fonction des capacités  
métaboliques et  
d'élimination

# Exemple de posologies chez l'enfant

- Paracétamol : 60 mg/kg/j répartis en 4 prises

**cuillère à manche gradué**



**bouchon de sécurité**



**Appréciation de la graduation ?**





## LE MÉDICAMENT EN GERIATRIE

# Le médicament en gériatrie

- Epidémiologie
  - Proportion des consommateurs de médicaments ↗ avec l'âge
    - 67% des plus de 65 ans ont consommé au moins 1 médicament dans le mois
    - 3,3 médicaments/jr en moyenne pour les 65-74 ans
    - 4,6 pour les plus de 85 ans
- Effets indésirables liés aux médicaments plus fréquents
  - Fréquence des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux
    - <65 ans: 5%
    - 65-80 ans: 10%
    - > 80 ans: 24%



# Facteurs de risque d'iatrogénie

- Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
- Plusieurs pathologies chroniques → polymédication
- Mauvaise utilisation du médicament
  - Prescription inadaptée: objectifs thérapeutiques inadaptés au malade, médicaments potentiellement inappropriés
  - Information insuffisante du patient et de l'entourage
  - Automédication
  - Mauvaise observance du traitement



# Age et pharmacocinétique

- **Absorption :**

- ↘ Acidité, motilité et sécrétion gastrique
- Absorption plus lente

- **Distribution :**

- ↗ masse grasseuse
- ↘ albuminémie et des protéines plasmatiques

- **Métabolisme :**

- ↘ fonction hépatique

- **Excrétion :**

- ↘ **Fonction rénale**



↗ demi-vie plasmatique

# Age et pharmacodynamie

- Altération des systèmes de régulation de l'homéostasie:
  - modification de perméabilité de la BHE : **plus grande sensibilité aux psychotropes** (sédation)
  - **hypotension orthostatique (barorécepteurs : ↘ Densité, ↘ Sensibilité)**
- Fragilité osseuse et chutes : risque de fracture

# Mauvaise utilisation des médicaments

- **prescriptions non pertinentes** au regard des indications, posologie, durée, IM et nombre de médicaments : **réévaluation du traitement insuffisante**



- **patient** : information non suffisante, automédication, **mauvaise observance, pb d'administration des médicaments** (troubles de la déglutition, baisse de l'acuité visuelle, pathologies de la mémoire)

# Notion de médicaments potentiellement inappropriés

- Rapport bénéfice/risque défavorable
- Efficacité discutable
  
- 1<sup>ère</sup> liste aux Etats Unis : **critères de Beers**
- Introduction de la notion interactions maladie/médicament et médicament/médicament (Canada)
  
- Adaptation de ces listes à la pratique française et proposition d'alternatives thérapeutiques : **Laroche (2009)**
  - 29 médicaments ou classes thérapeutiques potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières (HBP, constipation chronique...)

# Notion de médicaments potentiellement inappropriés

Médicaments impliqués	Iatrogénie
Antidépresseurs imipraminiques	Effet anticholinergique
Neuroleptiques phénothiazine	Effet anticholinergique
Hypnotiques anticholinergiques	Effet anticholinergique
Antihistaminiques	Effet anticholinergique
Antispasmodiques anticholinergiques	Effet anticholinergique
BZD à demi-vie longue	Chute/somnolence
BZD à dose > 1/2N	Chute/somnolence
Antihypertenseurs à action centrale	Hypotension
Sulfamides hypoglycémiant	Hypoglycémie
Vasodilatateurs cérébraux	Pas d'efficacité démontrée, Hypotension

# Notion de médicaments potentiellement inappropriés

- Exemple de médicament à efficacité discutable

Classe	Spécialités	Raison	Alternative
Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine <sup>®</sup> , Capergyl <sup>®</sup> , Vasobral <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Ginkogink <sup>®</sup> , Tanakan <sup>®</sup> , Tramisal <sup>®</sup> , Sermion <sup>®</sup> , Praxilène <sup>®</sup> , Naftilux <sup>®</sup> , Gévatran <sup>®</sup> , Diactane <sup>®</sup> , Torental <sup>®</sup> , Hatial <sup>®</sup> , Pentoflux <sup>®</sup> Ge, Trivastal <sup>®</sup> , Carlytène <sup>®</sup> , Cervoxan <sup>®</sup> , Iskédyl <sup>®</sup> , Rhéobral <sup>®</sup> , Rutovincine <sup>®</sup> , Vincarutine <sup>®</sup> , Vinca <sup>®</sup> Axonyl <sup>®</sup> , Gabacet <sup>®</sup> , Nootropyl <sup>®</sup>	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse

# Administration des médicaments

- Facteurs susceptibles d'interférer avec l'administration des médicaments:
  - Réduction des capacités physiques, patho rhumato
  - Troubles de la déglutition
  - Baisse de l'acuité visuelle
  - Troubles de la compréhension et pathologies de la mémoire :  
Prescription de génériques : éviter les changements fréquents entre spécialités
- Nécessité de préparer/de surveiller la prise par un tiers
- Difficulté d'abord veineux : intérêt de la voie sous-cutanée?



# Problèmes rencontrés pour l'administration

- Prescription de fraction de comprimés
  - Difficultés pour couper les comprimés
  - Privilégier les formes sécables voire entières si possible
  - Alternative buvable?
- Prescription de gouttes
  - Problème de vue, tremblements...Précision?
- Problèmes de déglutition
  - Médicaments à écraser \*
  - Alternative buvable?
- Administration par voie sous cutanée \*

# En pratique pour les troubles de la déglutition

- Privilégier forme liquide
- Attention à la taille des comprimés et des gélules
- Ecrasement des comprimés → à éviter sans renseignement
  - Risque de toxicité, de mauvais goût (ouverture des gélules)
  - Risque d'inefficacité
  - En général ne pas écraser les comprimés LP ou gastro-résistants
- Penser aux autres voies
  - Sublinguales
  - Transdermiques...

# Écrasement des comprimés

- Préparation
  - Toujours vérifier si le médicament est écrasable
  - Matériel: mortier, broyeur
    - Respecter les règles d'hygiène
    - Résidus de poudres - interactions
  - Précautions pour certains médicaments (cytotoxiques)
- Administration
  - Éviter les pertes de poudre
  - Administrer avec de l'eau, compotes, yaourt, eau gélifiée

# Prévenir la iatrogénie:

## Recommandations générales

- Déterminer le profil du patient
  - Définir les objectifs thérapeutiques à court et moyen terme
  - Tenir compte des facteurs de risque liés au patient : Irénale ?
  - Bilan à réaliser régulièrement surveillance clinique et biologique
- Limiter la polymédication
  - 1<sup>er</sup> facteur de risque iatrogène.
  - Privilégier des schémas thérapeutiques simples
- Suivi thérapeutique et tolérance
  - Conditions d'administration adaptées au malade ?
  - Encourager l'observance
  - Réévaluer régulièrement l'intérêt de chacun des médicaments
  - Ne pas oublier que tout symptôme clinique peut être l'expression d'un effet indésirable

# Adopter un réflexe iatrogénique

**Réflexe iatrogénique** : Evoquer une cause médicamenteuse devant toute altération de l'état de santé d'une personne âgée dont l'explication n'est pas d'emblée évidente

- Signes peu spécifiques, se résumant parfois à une AEG, chutes, perte d'autonomie...
  
- Ex : - IRA fonctionnelle : déshydratation + IEC et diurétique  
- la constipation : anticholinergiques et opioïdes.

# Exemples d'effets indésirables médicamenteux

Syndromes cliniques	Médicaments impliqués
<b>Hémorragie / Anémie</b>	AINS, aspirine
	AVK + interactions AVK
<b>Hypotension orthostatique</b>	Antihypertenseurs
	Alpha-bloquants
	Dérivés nitrés
	Antidépresseurs imipraminiques
	Antiparkinsonien
	Neuroleptiques
<b>/ Bradycardie / Torsades de pointe / Hausse QT</b>	Anti-arythmiques classe Ia, III ( <u>amiodarone</u> )
	<u>Béta-bloquants</u>
	Digitaliques
	Inhibiteurs calciques ( <u>verapamil, diltiazem</u> )
	Neuroleptiques
	Antidépresseurs
	Macrolides, <u>Fluoroquinolones</u>
<b>Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle</b>	AINS
	Diurétiques
	IEC, ARAII
<b>Hyponatrémie</b>	Diurétiques
	IEC, ARAII
	Antidépresseurs (ISRS+)
	Inhibiteurs de la pompe à protons

# Exemples d'effets indésirables médicamenteux

<b>Dyskaliémie</b>	Diurétiques
	Laxatifs stimulants
	Amphotéricine B IV
	Kayexalate <sup>®</sup>
	Glucocorticoïdes
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
<b>Confusion / somnolence</b>	Antalgiques palier II et III
	Benzodiazépines à 1/2 vie longue
	Neuroleptiques
	Hyponatrémiants
	Hypoglycémiants
<b>Syndrome extrapyramidal</b>	Neuroleptiques (typiques+) et neuroleptiques cachés (metoclopramide, domperidone)
	Antidépresseurs ISRS
<b>Rétention urinaire</b>	Anticholinergiques
	Morphinomimétiques
	Sympathomimétiques alpha

# Cas clinique

- Patient de 87 ans,
- hospitalisé pour rétention aiguë d'urines (RAU) avec douleurs pelviennes, associée à des douleurs abdominales et une constipation + syndrome confusionnel
- Antécédents médicaux et terrain :
  - Asthme allergique
  - Démence légère connue, type Alzheimer
  - Syndrome dépressif depuis le décès de sa femme il y a 30 ans
  - Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)
- Fonctions rénale et hépatique : Normales
- Clcréat=122 ml/min en MDRD, 77 ml/min en Cockroft et Gault



# Cas clinique

- Anamnèse, histoire de la maladie : Hospitalisé il y a un mois, diagnostic de démence, introduction d'un traitement par Haldol®
- Mode de vie : veuf, vivait seul jusqu'à la dernière hospitalisation, vit désormais chez sa fille.
- Son traitement à la sortie d'hospitalisation :

SPÉCIALITÉ	DCI, CLASSE THÉRAPEUTIQUE	OBJECTIF THÉRAPEUTIQUE	HYPOTHÈSE DE PLAN DE PRISE		
			MATIN (8H)	MIDI (12H)	SOIR (19H)
DOLIPRANE° 1G	PARACÉTAMOL, ANTALGIQUE PALIER I	TTT DES DOULEURS	4/JOUR		
SYMBICORT° 400/12MG	BUDÉSONIDE (GC) + FORMOTÉROL (B <sub>2</sub> <sup>+</sup> )	TTT DE FOND DE L'ASTHME	1	0	1
DEROXAT°	PAROXÉTINE, ISRS, ANTIDÉPRESSEUR	TTT DU SYNDROME DÉPRESSIF	0	0	1
HALDOL° GOUTTES 2MG/ML	HALOPÉRIDOL, NEUROLEPTIQUE	TTT AGITATION	0	V	V

# Cas clinique

- Devant la rétention aiguë d'urine : pose d'une sonde à demeure
- Apparition d'un syndrome inflammatoire : la sonde urinaire est retirée.
- Le patient récidive rapidement la RAU, la sonde urinaire est reposée.
- L'état du patient se dégrade rapidement : patient confus, syndrome extrapyramidal avec hallucinations visuelles et n'arrive plus à marcher.

SPÉCIALITÉ	DCI, CLASSE THÉRAPEUTIQUE	OBJECTIF THÉRAPEUTIQUE	PLAN DE PRISE		
			MATIN (8H)	MIDI (12H)	SOIR (19H)
DOLIPRANE° 1G	PARACÉTAMOL, ANTALGIQUE PALIER I	TTT DES DOULEURS	4/JOUR		
XATRAL°	ALFUZOSINE, A-BLOQUANT	TTT ADJUVANT AU SONDAGE VÉSICAL	1	0	0
SYMBICORT° 400/12MG	BUDÉSONIDE (GC) + FORMOTÉROL (B <sub>2</sub> <sup>+</sup> )	TTT DE FOND DE L'ASTHME	1	0	1
DEROXAT°	PAROXÉTINE, ISRS, ANTIDÉPRESSEUR	TTT DU SYNDROME DÉPRESSIF	0	0	1
HALDOL° CP	HALOPÉRIDOL, NEUROLEPTIQUE	TTT AGITATION	0	5	5

# Cas clinique

- Traitement habituel :
  - Haldol° 2mg/mL = 0,1mg/goutte.
  - La posologie est de 5 gouttes (= 0,5mg) midi et soir.
- *En début d'hospitalisation : le patient a reçu 5 mg d'Haldol° (comprimé) matin et soir pendant 4 jours, soit au total 40mg d'Haldol au lieu de 4mg.*
- *Cela représente 10 fois la dose habituelle de neuroleptique.*
  
- *Au niveau de l'ordonnance du patient, la forme galénique n'a pas été précisée.*

# Cas clinique

- **Cause iatrogène médicamenteuse à la constipation ?**
- Constipation fréquente dans les RCP
- Médicaments opioïdes
- Médicaments anticholinergiques :
  - Neuroleptiques : exemple : **Halopéridol**
  - Antidépresseurs imipraminiques
  - Antidépresseurs autres : exemple : **Paroxétine**
  - ...

# Cas clinique

- Au total, il s'agit d'une hospitalisation pour cause iatrogène avec :
  - Rétention aiguë d'urines et constipation par effets anticholinergiques cumulés de l'association Haldol® et Déroxat® chez un patient à risque avec une hypertrophie bénigne de la prostate.
  - Aggravation des troubles liée à une erreur de lecture de l'ordonnance manuelle du médecin traitant. (posologie x 10)

# Pour conclure

- Attention particulière dans les populations pédiatrique et gériatrique
  - du fait des critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
  - d'une susceptibilité accrue au risque iatrogène
- Problématique inévitable de l'adaptation de l'administration des médicaments dans ces populations.
- Rôle de tous les acteurs du parcours de soin dans l'optimisation de la prise en charge notamment médicamenteuse.
- Il ne faut pas hésiter à contacter le pharmacien pour les questions sur le médicaments et notamment ce qui concerne l'administration.

# Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.