



Médicaments et personnes âgées

un jeu d'enfant... si on est prudent!

*Guillaume Faubert,
Katherine Desforges et Nathalie Zan*

M^{me} Tarto Suc, 82 ans, 75 kg et 1,55 m, se présente à l'urgence pour une détérioration de son état général et trois chutes au cours de la dernière semaine. Elle habite seule. Ses antécédents incluent un début de démence vasculaire, un diabète de type 2 depuis vingt ans et une hypertension essentielle. Elle est déshydratée, hallucinée et délirante.

Elle prend de nombreux médicaments (timbre de rivastigmine, metformine, gliclazide à libération prolongée, sitagliptine, insuline glargine, hydrochlorothiazide et ramipril). Sa créatininémie est élevée à 178 µmol/l (valeur de base = 90 µmol/l), son taux d'urée atteint 30 µmol/l et sa glycémie est de 22,3 mmol/l. Par ailleurs, le médecin à l'urgence lui diagnostique une fibrillation auriculaire de novo.

1. Pourquoi et comment calculer la clairance de la créatinine ?

La fonction rénale diminuant avec l'âge, il est essentiel de la vérifier chez tous les patients âgés afin de pouvoir ajuster les traitements. Il existe deux méthodes. La première, plus fastidieuse mais plus précise, consiste à recueillir les urines de 24 heures ; la seconde, à calculer la clairance de la créatinine selon la mesure de la créatinine sérique. La formule de Cockcroft-Gault¹, élaborée en 1974, a longtemps été la référence. Depuis, d'autres formules ont été créées, dont celle du groupe de travail MDRD² qui n'a toutefois pas été évaluée chez les personnes de plus de 70 ans². La formule de Cockcroft-Gault reste donc celle qu'il faut utiliser dans la population âgée.

M. Guillaume Faubert et M^{me} Katherine Desforges, pharmaciens cliniciens associés à l'Université de Montréal, travaillent à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, à Montréal. La D^{re} Nathalie Zan, médecin de famille, exerce au Service de gériatrie du même hôpital. Elle est aussi chargée d'enseignement de clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Montréal.

Tableau 1

Calcul de la fonction rénale^{1,3}

Formule de Cockcroft-Gault

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 60}{49 \times \text{Cr}_{\text{sérique}} \text{ (en } \mu\text{mol/l)}} = \text{Clcr en ml/min}^*$$

Poids idéal (homme)³

$$50 \text{ kg} + (2,3 \times [\text{taille en pouce} - 60])$$

Poids idéal (femme)³

$$45,5 \text{ kg} + (2,3 \times [\text{taille en pouce} - 60])$$

*Il faut multiplier le résultat de la formule par 0,85 pour une femme.

Cependant, pour que le calcul soit plus précis, certaines conditions doivent être réunies, dont un état d'équilibre de la créatinine sérique ainsi qu'une relation linéaire entre la masse musculaire et la masse corporelle¹. En cas d'insuffisance rénale aiguë, la créatinine prend du temps pour s'accumuler et la valeur

Tableau II**Ajustements de certains médicaments contre le diabète en cas d'insuffisance rénale^{5,6}**

Classe	Nom générique (nom commercial)	Recommandations usuelles
	Insulines	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Clcr de 10 ml/min à 50 ml/min : ↓ doses de 25 %. ☉ Clcr < 10 ml/min : ↓ doses de 50 %.
Biguanides	Metformine (Glucophage)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Recommandation officielle : contre-indiquée si la Clcr < 60 ml/min, car le risque d'acidose lactique augmente avec la diminution de la fonction rénale. ☉ Certaines sources tolèrent jusqu'à 30 ml/min⁶.
Sulfonylurées	Glyburide (Diabeta)	☉ Clcr < 50 ml/min : usage non recommandé, excrétion rénale à 50 %, donc accumulation possible.
	Gliclazide (Diamicon)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Clcr de 15 ml/min à 50 ml/min : prévoir une réduction de dose ☉ Clcr < 15 ml/min : contre-indiqué.
	Glimépiride (Amaryl)	☉ Commencer par 1 mg, 1 f.p.j., augmenter progressivement selon les glycémies.
Méglinitides	Natéglinide (Starlix)	☉ Aucun ajustement d'emblée. Les patients sont plus sensibles aux effets du médicament. Ajuster les doses à la baisse, au besoin.
	Répaglinide (GlucoNorm)	☉ Clcr de 20 ml/min à 40 ml/min : commencer par 0,5 mg, 3 f.p.j., aux repas et ajuster prudemment.
Thiazolidinediones	Rosiglitazone (Avandia)	☉ Aucun ajustement requis.
	Pioglitazone (Actos)	☉ Aucun ajustement requis.
Agonistes des récepteurs GLP-1	Exénatide (Byetta)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Clcr < 30 ml/min : non recommandé. ☉ Clcr de 30 ml/min à 50 ml/min, précautions requises (surveiller les glycémies).
	Liraglutide (Victoza)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Peu de données, aucun ajustement nécessaire. ☉ Suivre les glycémies.
Inhibiteurs de la DPP-4	Sitagliptine (Januvia)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Clcr < 30 ml/min (non recommandée au Canada). ☉ Clcr de 30 ml/min à 50 ml/min : 50 mg par voie orale, 1 f.p.j.
	Saxagliptine (Onglyza)	☉ Clcr < 50 ml/min : 2,5 mg par voie orale, 1 f.p.j.
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose (Glucobay/Prandase)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Clcr < 25 ml/min : augmentation des concentrations plasmatiques de cinq fois et de l'aire sous la courbe de six fois. ☉ Ajuster afin de réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux du patient.

mesurée ne représente donc pas l'équilibre. Chez les personnes obèses, il faut utiliser le poids idéal (*tableau I*)^{1,3}. Des calculateurs en ligne peuvent être utilisés (ex. : le site Internet www.poidsideal.net)³ ainsi que des applications pour ordinateurs de poche (ex. : MedCalc pour iOS et MedCalc 3000 pour Android). Chez les personnes âgées de petit poids, la muscula-

ture moindre doit être prise en compte. Pour cette raison, certains ouvrages proposent d'utiliser 88 µmol/l comme mesure de la créatinine sérique pour calculer la clairance lorsque le taux sérique mesuré y est inférieur⁴. Pour notre patiente, le poids idéal serait de 48 kg et la clairance de la créatinine estimée varierait de 15 ml/min à 20 ml/min.

Encadré**Pour en savoir plus sur le dabigatran**

- ⊗ Info-Comprimée : Messier K et Lapierre M. Le dabigatran (Pradax) – Une question de bon sang ! *Le Médecin du Québec* 2011 ; 46 (7) : 59-63. Site Internet : www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20Médecin%20du%20Québec/Archives/2010%20-%202019/2011/MQ-07-2011/059-063info-comprimee0711.pdf
- ⊗ INESSS. Médicament : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax). Fibrillation auriculaire. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Décembre 2011. Site Internet : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradax_outil_Final.pdf (Date de consultation : mars 2012).

2. Quels médicaments contre le diabète nécessitent un ajustement selon la fonction rénale ?

La plupart du temps, l'insuffisance rénale diminue l'élimination de plusieurs médicaments et en accroît ainsi l'efficacité. Il faut alors suivre attentivement les glycémies. Le *tableau II*^{5,6} montre l'ajustement usuel et coutumier en cas d'insuffisance rénale de certains médicaments utilisés dans le traitement du diabète. Les recommandations canadiennes peuvent être consultées dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*.

En ce qui concerne les agonistes des récepteurs GLP-1, la monographie indique des cas d'hypovolémie transitoire possiblement accentuée par une insuffisance rénale attribuable aux effets indésirables gastro-intestinaux.

À la lumière de ces informations, il faut arrêter la metformine et la sitagliptine de M^{me} Tarto Suc, car ces médicaments sont contre-indiqués selon la valeur actuelle de clairance de la créatinine. En outre, on doit garder un œil sur l'effet possiblement plus marqué du gliclazide.

3. Comment parvenir à une meilleure glycémie en cas d'insuffisance rénale ?

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on évitera absolument la metformine en raison des risques accrus d'acidose lactique. Les nouveaux agents (agonistes des récepteurs GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) sont à utiliser avec précaution,

car leur innocuité n'a pas été bien établie en cas d'insuffisance rénale. Comme l'effet des sécrétagogues (sulfonylurées et méglitinides) et de l'insuline est plus marqué en cas d'insuffisance rénale, il faut surveiller les glycémies et ajuster les doses à la baisse, le cas échéant.

Comme M^{me} Tarto Suc est atteinte d'insuffisance rénale aiguë, la situation est possiblement temporaire. On tentera donc de maîtriser ses glycémies avec des insulines de type rapide ou ultra rapide (ex. : Novolin ge Toronto, Humulin-R, NovoRapid ou Humalog). Lorsque son insuffisance rénale aiguë sera résolue, on recommencera progressivement les hypoglycémifiants par voie orale, s'il y a lieu.

Si l'insuffisance rénale aiguë devient chronique, on favorisera alors des molécules plus sûres comme les méglitinides ou l'insuline.

4. Quand faut-il donner des anticoagulants à une personne âgée ?

Il y a de multiples indications à l'anticoagulothérapie que nous n'énumérerons pas ici. Il faut se rappeler cependant que la prescription des anticoagulants peut s'avérer un véritable casse-tête, car les patients âgés peuvent présenter à la fois un risque thrombo-embolique élevé et plusieurs facteurs de risque de saignement. Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, certains outils peuvent nous aider à évaluer le risque thrombo-embolique (CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc) et le risque de saignement (HAS-BLED). Ils ont été décrits dans le numéro de juillet 2011 du *Médecin du Québec* dans la chronique Info-Comprimée (*encadré*).

Le traitement du diabète doit être réévalué périodiquement chez les patients âgés. La fonction rénale diminuant avec l'âge, la cinétique des médicaments peut être modifiée.

Repère

5. *Ya-t-il d'autres risques à évaluer avant de commencer une anticoagulothérapie ?*

Tout d'abord, un risque élevé de chutes chez la personne âgée peut accroître le risque de saignement⁷. Il est donc important de faire une bonne évaluation clinique des candidats à l'anticoagulothérapie pour s'assurer que les risques ne dépassent pas les avantages⁷.

La polypharmacie constitue aussi un problème fréquent chez les patients âgés, qui augmente à la fois les risques de saignement et de chutes. Il est particulièrement important de réviser régulièrement le profil médicamenteux. De plus, plusieurs patients consomment simultanément un ou des antiplaquettaires et des anticoagulants, ce qui hausse considérablement les risques de saignement⁸. On devrait réévaluer l'indication de ces molécules sur une base régulière.

Enfin, le suivi peut représenter un défi à une anticoagulothérapie sécuritaire. Certains patients âgés ont des problèmes d'accès veineux ou d'observance à la prise d'antivitamines K et aux prélèvements. Il y a aussi les nombreuses restrictions et variations associées à la prise d'antivitamines K (interactions médicamenteuses, variations avec l'alimentation ou maladies aiguës) qui se limitent souvent à l'efficacité de ce traitement et qui accroissent les risques⁹. Selon l'indication et les situations particulières, on pourrait alors préférer un traitement par l'AAS, par le dabigatran (Pradax) ou par une héparine de faible poids moléculaire qui ne nécessite pas un suivi aussi méticuleux.

6. *Les nouveaux anticoagulants : des solutions miracles ?*

Le dabigatran pourrait être une option envisageable chez certains patients dont le rapport international normalisé (RIN) est difficilement maîtrisable par les antivitamines K (*encadré*). Toutefois, la prudence reste de mise, car certains rapports de cas ont révélé qu'une accumulation de dabigatran aux poso-

logies habituelles et thérapeutiques avait entraîné des décès chez des aînés atteints d'insuffisance rénale¹⁰. Des études plus poussées sont donc nécessaires chez la population âgée afin d'établir l'innocuité de cette molécule et la façon optimale de la prescrire.

Les plus récentes molécules anticoagulantes et antiplaquettaires (rivaroxaban–Xarelto, ticagrélor–Brilinta, etc.) ont été peu ou pas étudiées chez les gens âgés. Jusqu'à la publication de données fiables, la prudence s'impose lorsqu'il faut les utiliser¹¹.

Lorsque les patients sont âgés et que leurs facteurs de risque de saignement dépassent les bienfaits possibles du traitement, il est essentiel de considérer des options médicamenteuses moins problématiques ou d'envisager, le cas échéant, l'arrêt du traitement.

Dans le cas de M^{me} Tarto Suc, il y a clairement une indication d'anticoagulothérapie, mais les risques seront à évaluer avec précision avant de prendre la décision.

7. *Quelle est l'indication d'un antipsychotique chez la personne âgée ?*

Deux grandes catégories de maladies nécessitent le recours à des antipsychotiques :

- ⊗ les atteintes d'origine psychiatrique, soit les états psychotiques aigus, la maladie bipolaire, la schizophrénie, etc.
- ⊗ et, plus spécifique à la population âgée, le delirium, les troubles du sommeil ainsi que les manifestations comportementales et psychologiques de la démence¹².

Dans le cas du delirium, plusieurs études ont montré une réduction de la durée en lien avec ces agents, plutôt qu'une atténuation de l'intensité des symptômes. Ces médicaments arrivent indirectement à en diminuer la morbidité.

Les antipsychotiques permettent aussi de tenter de prévenir le delirium postopératoire. Il n'existe cependant aucune preuve de leur efficacité dans la maîtrise des troubles de comportement autres que l'agressivité et la psychose avec agitation. Enfin, ils n'agissent pas sur les problèmes comme l'errance, les cris et l'écholalie.

Lorsque les patients sont âgés et que leurs facteurs de risque de saignement dépassent les bienfaits possibles du traitement, il est essentiel de considérer des options médicamenteuses moins problématiques ou d'envisager, le cas échéant, l'arrêt du traitement.

8. Quel antipsychotique choisir ?

Dans la littérature, le débat se poursuit quant au choix entre l'antipsychotique classique ou l'antipsychotique atypique de deuxième génération.

Le premier a été associé à une moins grande morbidité cardiovasculaire. Cependant, selon des études récentes, il aurait plusieurs des effets indésirables de son cousin atypique. La recommandation actuelle consiste donc à recourir à la plus faible dose efficace possible et à surveiller de près les effets peu importe la sous-classe. Il faut le cesser en l'absence de bienfaits sur le problème visé et éviter un usage prolongé. Il faut évaluer les risques et les avantages d'une utilisation à court et à long terme en revoyant régulièrement l'indication pour chaque patient.

Peu d'études comparatives ont été menées sur ces molécules. Une méta-analyse comparant de faibles doses d'halopéridol (Haldol), d'olanzapine (Zyprexa) et de rispéridone (Risperdal) n'a pas montré de différence sur le plan de l'efficacité et de la tolérabilité de ces molécules¹³.

Actuellement, l'halopéridol et la rispéridone sont les molécules les plus prescrites dans le traitement du delirium. L'halopéridol n'a pas de métabolites actifs. À faible dose, il a donc très peu d'effets anticholinergiques. Les quelques études sur la prévention du delirium en période périopératoire semblent indiquer que l'halopéridol en diminue la durée. La rispéridone pourrait aussi prévenir, selon certains, un épisode délirieux si on donne une dose au réveil après l'opération, mais ce résultat reste à être confirmé par d'autres études¹⁴⁻¹⁶.

La quétiapine (Seroquel) et la clozapine (Clozaril) sont recommandées plus particulièrement chez les patients parkinsoniens à cause de leurs effets extrapyramidaux moindres. La clozapine nécessite un suivi très rigoureux en raison de son profil de toxicité hématologique pouvant mener à l'agranulocytose. Elle ne devrait être prescrite que dans les cas réfractaires aux autres molécules et que par des cliniciens habilités. Ces derniers peuvent avoir accès au système de

Tableau III

Effets indésirables des antipsychotiques classiques et atypiques^{17,18}

- ⊕ Effets anticholinergiques, dont la confusion
- ⊕ Déterioration cognitive
- ⊕ Effets cardiovasculaires, notamment troubles de la conduction¹⁸
- ⊕ Prise de poids et syndrome métabolique
- ⊕ Sédation
- ⊕ Effets gastro-intestinaux
- ⊕ Hypotension orthostatique
- ⊕ Parkinsonisme
- ⊕ Dyskinésie tardive
- ⊕ Syndrome neuroleptique malin

surveillance offert par l'industrie pharmaceutique, qui permet un suivi serré. La quétiapine semble être utile dans le traitement des syndromes anxieux.

9. Quels sont les effets indésirables potentiels ?

Les effets indésirables des deux catégories d'antipsychotiques se ressemblent de plus en plus (*tableau III*)^{17,18}. Ils sont plus ou moins prononcés selon les molécules et les doses. Dans une étude cas-témoins récente, une cohorte de 421 patients souffrant de démence et prenant des antipsychotiques atypiques a été observée pendant trente-six semaines. Les résultats obtenus ont mis en évidence une détérioration du résultat à l'examen de Folstein (ou Mini-Mental State Examination, soit le MMSE) équivalant à celle qui a été établie en un an dans le groupe témoin¹⁹.

Chaque fois qu'un antipsychotique est envisagé chez un patient âgé, il est préférable de penser aux autres mesures possibles, médicamenteuses ou non. Les antidépresseurs, par exemple, peuvent être utiles contre les manifestations comportementales et psychologiques de la démence, dont les troubles anxieux, l'insomnie et la labilité émotionnelle.

Chaque fois qu'un antipsychotique est envisagé chez un patient âgé, il est préférable de penser aux autres mesures possibles, médicamenteuses ou non.

Repère

Le traitement des causes médicales à l'origine du delirium est primordial. Les mesures non médicamenteuses, telles que la maîtrise de l'environnement, la réorientation du patient, la mobilisation, l'oxygénation, etc., sont à prioriser.

DANS LE CAS de M^{me} Tarto Suc, une amélioration de son état permettra sûrement d'atténuer les symptômes de delirium. On pourrait avoir recours à l'halopéridol ou à la rispéridone à petites doses et pendant une courte période, en en réévaluant quotidiennement l'utilité et en gardant en tête les risques surtout cardiovasculaires et métaboliques chez cette patiente. 📖

Date de réception : le 5 janvier 2012

Date d'acceptation : le 15 mars 2012

M. Guillaume Faubert et la D^{re} Nathalie Zan n'ont signalé aucun intérêt conflictuel. M^{me} Katherine Desforges a reçu des subventions de recherche d'Amgen en 2009 et en 2010 et du Cercle du doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal en 2010.

Bibliographie

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1) : 31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et coll. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130 (6) : 461-70.
- Poidsideal.net. Calcul du poids idéal. *Calcul avec l'IMC et les formules de Lorentz et Devine*. Site Internet : www.poidsideal.net (Date de consultation : mai 2012).
- Dowling TC. Clinical Assessment of Kidney Function. Dans : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8^e éd. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Luer J, Patterson LE. *Fiches des médicaments mentionnés dans le tableau II*. Dans : Klasco RK, rédacteur. DRUGDEX[®] System. Micro-medex 2.0. Greenwood Village : Thomson Reuters; 2012.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34 (6) : 1431-7.
- Haines ST, Witt DM et Nutescu EA. Venous thromboembolism (chapitre 21). Dans : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7^e éd. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 331-76.
- Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: Which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thromb Res* 2011; 127 (6) : 513-7.
- Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. *Lignes directrices : Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire*. Montréal : Le Collège et l'Ordre; 2005. Site Internet : www.opq.org/cms/Media/809_38_fr-CA_0_ld_anticoagulothérapie_pharm.pdf (Date de consultation : le 23 novembre 2011).
- Legrand M, Mateo J, Aribaud A et coll. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171 (14) : 1285-8.
- Association des pharmaciens du Canada. Monographies du rivaroxaban (Xarelto) et du ticagrélor (Brilanta). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association; 2011.
- Pollock BG, Mulsant BH. Between Scylla and Charybdis: antipsychotic and other psychotropic medications in older nursing home residents. *CMAJ* 2011; 183 (7) : 778-9.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S et coll. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306 (12) : 1359-69.
- Bagri AS, Rico A, Ruiz JG. Evaluation and management of the elderly patient at risk for postoperative delirium. *Clin Geriatr Med* 2008; 24 (4) : 667-86.
- Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J et coll. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2) : CD005594.
- Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35 (5) : 714-9.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et coll. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medication. *N Engl J Med* 2005; 353 (22) : 2335-41.
- Folsom JH, Sasaki A, Mudaliar S et coll. Increased Framingham 10-year risk of coronary heart disease in middle-aged and older patients with psychotic symptoms. *Schizophr Res* 2011; 125 (2-3) : 295-9.
- Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS et coll. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: Outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (8) : 831-9.

Summary

Medications and elderly people: a child's play... if handled with care! This article discusses diabetes and anticoagulation treatments, and use of antipsychotic drugs in the elderly population. It also outlines the importance of renal function evaluation, and medication and dosage adjustments. To this purpose, Cockcroft-Gault calculator is suggested. The impact of acute renal failure must be considered and the use of insulin may be necessary. Bleeding risks may outweigh the benefits of anticoagulation treatment and, therefore, should be evaluated. New molecules such as dabigatran have not been tested enough in the elderly and need to be used with caution. Antipsychotics should be administered at the lowest dosage and for the shortest period when non-drug measures have been initiated. It is important to evaluate risks and multiple side effects versus benefits before prescribing antipsychotics.