

IATROGENIE ET MALADIE D'ALZHEIMER

Dr I.BEREDER

Pourquoi ?




1. Parce que ces patients sont souvent âgés
2. Parce qu'ils sont atteints de maladie d'Alzheimer


Introduction

(parce qu'ils sont âgés)



- La prévalence de la démence augmente avec l'âge :
5% après 65 ans et à 20% après 80 ans.
- Chez le sujet âgé: prescription de multiples médicaments fréquente, risque de pathologie iatrogène+++

- 
- Les personnes âgées de plus de 65 ans (soit 16% de la population française) consomment 39% de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques.


- 
- vieillissement de la population française.
 - Notre région et notre département sont particulièrement concernés avec respectivement une proportion de 17,9% et 21,5% de personnes âgées de plus de 65 ans.
 - Risque iatrogène accru pour certains sous groupes de personnes âgées: patients dénutris ou les insuffisants rénaux.

Introduction

(parce qu'ils ont une démence)



- Patient âgé dément: signes cliniques pas toujours bien compris de l'entourage et des soignants: prise en charge médicamenteuse risquée .
- Troubles psycho comportementaux: le patient dément est souvent poly médicamenté .

- 
- On estime à 10% en moyenne les hospitalisations liées à une pathologie iatrogène chez les patients âgés.
 - Cependant peu d'études ont analysé cette problématique chez le sujet âgé dément.

FACTEURS FAVORISANTS

- Effets indésirables médicamenteux: 2 fois plus fréquents après 65 ans
- 10 à 20 % de ces EI conduisent à une hospitalisation
- 30 à 60 % de ces EI sont prévisibles et évitables.
- Dans l'étude de Smith on retrouve 11% d'effets indésirables chez les moins de 50 ans et 24% chez les sujets de plus de 81 ans.

SMITH G.E., O'BRIEN P.C., IVNIK R.J. et al

Prospective analysis of risk factors for nursing home placement of dementia patients .

Neurology 2001;57:1467-73


a) Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge

□ Absorption :

- **pH gastrique augmente** (diminution de l'absorption des médicaments dont l'absorption dépend du pH)
- **La vidange gastrique diminue**
- **Le flux sanguin splanchnique diminue** (diminution de l'absorption)
- **Le premier passage hépatique est diminué** (amélioration de la biodisponibilité de nombreux médicaments)
 - **Accroissement de la toxicité potentielle**

□ Distribution des médicaments :

- Le volume apparent de distribution des médicaments est modifié avec l'âge (poids et taille).
- **L'eau corporelle totale diminue** (augmentation de la concentration plasmatique)
- **La masse grasse augmente** (accumulation dans le tissu grasseux)
- **La masse maigre, notamment l'albumine a tendance à diminuer** (augmentation de la fraction libre des médicaments)

- 
- ▣ La distribution du médicament sera donc modifiée en fonction de son **hydro solubilité** ou **lipo solubilité**.
 - ▣ Au cours de sa distribution dans l'organisme ,le médicament circule sous deux formes : une **forme libre** et une **forme liée aux protéines plasmatiques**.
 - ▣ En cas de dénutrition la baisse de l'albumine sérique à laquelle sont fixés certains médicaments entraîne une augmentation de leurs taux plasmatiques, exemple AVK.

□ Élimination des médicaments :



□ Élimination hépatique :

- **Le débit sanguin hépatique diminue** avec l'âge (diminution de la clairance hépatique)
- **L'activité enzymatique** (cytochrome P450) **diminue**
- **La masse hépatique diminue**
 - demi-vie d'élimination plus longue



▣ Élimination rénale :

- Diminution de la filtration glomérulaire
- Diminution de l'excrétion tubulaire
- Diminution du flux sanguin rénal

On peut évaluer la fonction rénale par le calcul de la **clairance de la créatinine** par la formule de COCKROFT ET GAULT ou la MDRD



- **Modification de la perméabilité hémato -encéphalique:**

- plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du SNC

b) Modifications pharmacodynamiques liées à

l'âge :

▣ Altération des contrôles homéostasiques

■ Adaptation circulatoire à l'orthostatisme

- vasodilatateurs,
- tricycliques,
- antihistaminiques,
- anti-HTA,
- anti-angineux,
- anticalciques,
- diurétiques,
- BZD,
- L-dopa,
- bromocriptine,
- morphine



- **Diminution du tonus postural**

Vieillesse musculaire, proprioception

neuroleptiques, sédatifs, somnifères, tranquillisants

- **Troubles de la thermorégulation**

Risque d'hypothermie

anesthésiques, tricycliques, barbituriques, BZD, neuroleptiques

- **Troubles de fonctionnement des muscles viscéraux:**

- **Constipation (altération des fibres musculaires lisses)**

analgésiques, anti-cholinergiques, tricycliques, anticalciques

- **Incontinence urinaire**

Aggravée par diurétiques et alpha-bloquant

■ Modification des récepteurs avec l'âge :

La sensibilité de certains récepteurs se modifie avec l'âge.

- **les récepteurs du système cholinergique:** certains traitements anti-cholinergiques utilisés dans l'impériosité mictionnelle peuvent également avoir un effet central et induire ainsi un syndrome confusionnel
- **Les récepteurs alpha et béta** ont une affinité diminuée

c) Impact des pathologies sur la pharmacocinétique


- Dénutrition :

La dénutrition est fréquente chez le sujet âgé:

3 à 10% de personnes âgées dénutries vivant au domicile.

50 % des patients admis en médecine gériatrique.

En institution gériatrique de 19 à 60%.

- 
- Chez le **patient dément**, la dénutrition est fréquemment rencontrée.
 - le **poids** est à surveiller rigoureusement chez le dément.
 - **L'albumine sérique** permet d'évaluer l'état nutritionnel, d'ajuster certaines thérapeutiques.

ALB < 35g/l : dénutrition modérée

ALB < 30g/l : dénutrition sévère



- **L'insuffisance rénale**

- **Dépistage systématique**

- **Souvent sous estimée**

- **Ne pas se fier au simple résultat de la créatininémie**

- **Clairance+++**

d) Facteurs de risques sociaux et environnementaux

- **Isolement social ou géographique**
- **Dépendance**
- **Changement de mode de vie**

□ E) Poly médication :

- **Il existe une corrélation entre le nombre de médicaments reçus et la survenue d'effets indésirables .**
- **Chez le sujet jeune le nombre de médicaments se situe entre 0 et 2**
- **Chez les plus de 65 ans 50 % des sujets prennent de 4 à 5 médicaments et plus**
- **A partir de 3 à 5 médicaments on ne sait plus ce que l'on fait.**

□ F) Observance :

- **L'observance diminue avec le nombre de médicaments administrés.**
- **les patients déments du fait du déclin des fonctions cognitives sont plus concernés par la mauvaise observance.**
- **La mauvaise observance est aggravée par des prescription difficiles à suivre chez le sujet âgé (1/4 ou 1/2 cp, les gouttes,..)**




**VI . COMMENT PRESCRIRE DES
MEDICAMENTS AU SUJET AGE
M.A .?**

1. AVANT DE PRESCRIRE :

□ a) Interrogatoire :

- préciser ses antécédents ,
- l'histoire de sa maladie actuelle (vérifier que les symptômes ne sont pas des EI d'un ou d'une association de médicaments),
- la notion d'allergie médicamenteuse,
- la consommation d'alcool et de tabac
- le patient gère-t-il seul ses traitements?

- 
- la totalité des médicaments pris par le patient (observance thérapeutique) qu'il soient prescrits ou non (l'automédication est fréquente).

 - S'enquérir des traitements ordonnés par tous les médecins qui interviennent auprès du patient qu'ils soient médecins généralistes ou spécialistes.

 - ▣ Exemple :Un collyre Beta-bloquant associé à un autre médicament bradycardisant peut favoriser la survenue de malaises et de chutes .

- tenir un carnet de suivi thérapeutique

- Penser à interroger l'aidant sur la modification récente du comportement ou de la symptomatologie clinique pouvant faire suspecter un état de fragilité supplémentaire ainsi que sur la notion de perte de poids et la notion de chutes fréquentes.

b) L'examen clinique

- **L'inspection** est très informative chez le sujet dément surtout s'il n'est pas accompagné de l'aidant et permet d'orienter l'examen clinique.
 - ▣ permet de suspecter par exemple un syndrome douloureux devant une mimique avec visage crispé, une attitude de retrait ou une position antalgique.
 - ▣ Il permet également chez le dément d'évaluer le degré de mobilité, des gestes rares peuvent faire suspecter une rigidité extrapyramidale.



- **Examen clinique rigoureux,**

- le poids,
- la fréquence cardiaque,
- la tension artérielle,
- la température.
- **Examen neurologique** attentif, recherche de signes associés tel un syndrome cérébelleux ou extrapyramidal pouvant contre indiquer certaines classes thérapeutiques.
- Rechercher une **hypotension orthostatique** ainsi que les signes cliniques éventuels de déshydratation.

□ c) Bilan para clinique :


□ **ECG**

- Il ne faut pas priver le patient **d'examens para cliniques raisonnables** et raisonnés sous prétexte qu'il est âgé et dément dans la mesure où les examens peuvent affiner le diagnostic justifiant une prescription.
 - Exemple :Fraction d'éjection ventriculaire avant introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion au décours d'un infarctus du myocarde ou d'une poussée d'insuffisance cardiaque.

d) Bilan biologique



- **Albumine , préalbumine** : permet d'évaluer l'état nutritionnel
- **Ionogramme sanguin, Créatinine** : permet d'évaluer l'état d'hydratation, la fonction rénale par le calcul de la clairance
- **TSHus** : dépistant une dysthyroïdie pouvant aggraver les troubles du comportement chez le dément.

- 
- **Numération formule sanguine, bilan de coagulation** :une anémie ou un trouble de la coagulation peuvent aggraver un syndrome hémorragique sous anticoagulants.
 - **Bilan hépatique** dépistant une hépatite médicamenteuse
 - **Dosages plasmatiques des médicaments** pour des molécules telles que la digoxine, et certains antiépileptiques (médicaments à marge thérapeutique étroite).

e) Prendre le temps de la réflexion :

- **hiérarchiser les pathologies en définissant « des niveaux de priorités » et un projet de soin.**
- **S'attacher à des diagnostics « rentables » permet de traiter en priorité les pathologies qui vont améliorer la qualité de vie en hiérarchisant les thérapeutiques médicamenteuses**

Tableau hiérarchisant les thérapeutiques médicamenteuses

	Haut niveau de priorité	Bas niveau de priorité
indication	Bien établie et validée	Mal établie ou douteuse
diagnostic	certain	Douteux ou mal documenté
Effet clinique escompté	important	douteux
Effet attendu sur la qualité de vie	important	Mal documenté ou modeste
Profil de tolérance	bon	mauvais
Interactions médicamenteuses	sans	nombreuses

2 . AU MOMENT DE LA PRESCRIPTION :

A. Choisir une galénique adaptée

- ▣ Privilégier les **galéniques simples**, les moins invasives.
- ▣ Si le patient manie seul son traitement, éviter les traitements en gouttes qui exposent au risque d'erreur. Par contre si un tiers administre les médicaments, les traitements en goutte peuvent être intéressants car ils permettent d'affiner la posologie .
- ▣ Éviter les suppositoires d'administration difficile.

B. Privilégier les médicaments à demi-vie courte :

- La demi vie des produits compte tenu des modifications pharmacologiques précitées, peut être augmentée
- il faut donc utiliser des molécules à demi-vies courtes
- Exemple: benzodiazépines à demi-vie courte tel le Seresta® (oxazepam) qui a une demi vie de 8 heures plutôt que le lexomil® (bronazepam) qui a une demi-vie en moyenne de 20 heures. A noter que le rivotril ® fréquemment responsable d'effets indésirables a une demi vie de 20 à 60 heures.



C. Limiter le nombre de médicaments :

- La prescription de multiples médicaments augmente le risque d'interactions médicamenteuses.
- A partir de **5 produits**, l'ordonnance doit être systématiquement réévaluée.

D. adapter la posologie à la fonction rénale

E. Tenir compte de l'état nutritionnel :

- Il faut être prudent avec les molécules fortement liées à l'albumine plasmatiques, leurs formes libres augmentent en cas d'hypo albuminémie.

F. Éduquer le patient et les aidants :

- **Inform**er (si possible à travers un support écrit) des signes qui doivent amener à la consultation. Insister sur la nécessité d'une surveillance clinique et para clinique régulière.
 - Exemple : surveillance de l'INR sous AVK. Informer le patient et l'aidant sur l'importance de consulter avant de prendre un nouveau médicament, de ne pas arrêter ou modifier la posologie, connaître les valeurs cibles, tenir avec l'aidant un cahier de surveillance et le présenter aux médecins...

G. Prescrire des médicaments dont l'indication est bien validée :

- **Les essais cliniques** chez le sujet âgé surtout de phase III et IV sont rares..
- Les molécules récemment mises sur le marché doivent être prescrites en dernier recours ; il ne faut pas hésiter à demander conseil au centre de pharmacovigilance .
- De même, il faut éviter de prescrire des molécules dont l'indication dans le VIDAL est :« utilisé dans » ou « utilisé comme » faisant craindre une efficacité qui reste à démontrer et qui alourdit l'ordonnance initiale.

Prendre des précautions particulières avec les médicaments à marge thérapeutique étroite :

- Anticoagulant oraux
- Digoxine
- Antidiabétiques oraux
- Antiépileptiques
- Antiarythmiques
- Théophylline
- Aminosides



H. Durée du traitement :

- **Déterminer dès l'instauration du traitement sa durée approximative dont il faudra informer le patient et l'aidant.**



i. Posologie :

- Posologie instaurée à doses faibles et **augmentée progressivement** jusqu'à obtention d'une réponse clinique satisfaisante.
- Il faut informer l'aidant d'une **surveillance** importante durant les 48 heures suivant l'instauration ou l'augmentation posologique avec une consultation possible au moindre doute.

j. Médicaments prescrits au cours de la MA



Les benzodiazépines



- 32 % des PA consomment des BZD ou apparentés (Etude PAQUID)
- Conséquences: diminution de l'activité neuronale avec myorelaxation, anxiolyse et sédation

Les benzodiazépines



- Effets secondaires à redouter:
- chutes
- sédation excessive
- syndrome confusionnel
- perte d'autonomie
- le syndrome de sevrage
- ralentissement ideo-moteur iatrogène à ne pas confondre avec un syndrome démentiel

Les benzodiazépines

- Effet sur mémoire antérograde
- Effet important sur l'encodage ++
- Effet amnésiant indépendant de l'effet sédatif
- Effet de l'utilisation à long terme :
 - ▣ De fortes doses de BZD pendant de longues périodes auraient un effet délétère sur la mémoire, sur les performances visuo-spatiales et l'attention.
 - ▣ Pour d'autres : pas ou peu d'effet du fait de l'installation d'une tolérance
- Barker MJ, 2004 (méta-analyse) :
 - ▣ Trouble mnésiques lors de traitement prolongé
 - ▣ Amélioration à l'arrêt des BZD mais pas de récupération ad integrum à 6 mois
- Ne pas oublier le rôle de l'anxiété dans les troubles de la mémoire !

Les hypnotiques

- Zopiclone (IMOVANE®): altération du stockage des informations pendant le sommeil (A.Silva,2003)
- Zolpidem (STILNOX®): altération de la mémoire les heures suivant l'administration; pas d'effet résiduel
- A préférer tout de même aux autres hypnotiques à base de BZD +++
- Exclure les associations de produits sédatifs et antihistaminiques H1
(Mepronizine, Noctran)

Les neuroleptiques

- Ils inhibent essentiellement les fonctions psycho-motrices sous-corticales et n'agissent que peu sur les fonctions supérieures
- peu d'effets sur la mémoire explicite, sauf à doses élevées
- ils pourraient perturber l'acquisition d'habiletés
- Problème de l'effet sédatif
- Problème de l'effet anticholinergique
 - ▣ clozapine (Leponex®) ++
 - ▣ olanzapine (Zyprexa®) ++
 - ▣ risperidone (Risperdal®) ± moins d'action délétère sur la mémoire

les antidépresseurs

- Troubles cognitifs plus fréquents chez PA déprimés
- Aggravation des troubles mnésiques par les antidépresseurs liés à:
 - ▣ Effets anticholinergique
 - ▣ Effet sédatif
- Mais amélioration par action sur la dépression
- Les nouveaux antidépresseurs ont peu d'activité anticholinergique :
- amélioration de la mémoire liée à amélioration de l'humeur + effet propre selon les molécules

les anticholinergiques



- Effets à court terme :
 - ▣ Amnésie antérograde explicite proche de l'ictus amnésique
 - ▣ Dose dépendant
- Effets à long terme :
 - ▣ Atteinte mémoire immédiate et du rappel différé
 - ▣ Affectation du temps de réaction
 - ▣ Troubles du langage
- Partiellement réversible après sevrage ?

Les anticholinergiques

- Les anticholinergiques purs sont rares :
 - scopolamine: troubles cognitifs importants, dose-dépendant
 - trihexyphénidyle (ARTANE®), PARKINANE®)
 - oxybutine (DITROPAN®)

- Mais de nombreux traitements ont des effets anticholinergiques :
 - antidépresseurs de 1ère génération : amitryptiline (LAROXYL®)
 - antiarythmique : disopyramide (RYTHMODAN®)
 - antihistaminiques : hydroxyzine (ATARAX®), méquitazine (PRIMALAN®)

les molécules à action anticholinergiques:


- Neuroleptiques (phénothiazines-melleril, largactil, nozinan, piportil, tercián... et loxapine)
- Antidépresseurs imipraminiques(anafranil,..)
- Antiparkinsoniens et correcteurs des neuroleptiques(akineton, artane, lepticur,..)
- Antihistaminiques H1 (atarax)
- Oxybutinine(ditropan)
- Scopolamine
- Disopyramide (rythmodan,isorythm)
- Collyre contenant de l'atropine

les antalgiques

- Paracétamol
 - ▣ pas de retentissement sur la mémoire
- Dextropropoxyphène (Diantalvic®), Dialgirex®
 - ▣ altération de la réponse à un choix et à la reconnaissance d'images
- Tramadol
 - ▣ Risque confusionnel
- Morphiniques
 - ▣ Altération de l'attention et la vigilance, de la mémoire de travail.
 - ▣ Effets sédatifs chez le sujet âgé même à posologie faible et risque de
 - ▣ survenue de syndromes confusionnels ++

3. Lors du suivi :

- « un médicament ne doit pas vieillir avec la patient »
- Ne pas oublier que tout symptôme clinique peut-être l'expression d'un EI
- Réévaluer la nécessité du traitement à chaque consultation .
- Surveiller et adapter le traitement lors de pathologies intercurrentes.
- **ARRETER** un médicament inutile ou qui n'est plus utile.
- **Dépister les effets indésirables et les déclarer.**

- 
- Eviter certaines situations de crise qui peuvent amener à l'escalade thérapeutique.

 - Exemple :Préférer une hospitalisation de jour plutôt qu'une hospitalisation traditionnelle qui peut majorer la perte de repère et les troubles du comportement chez un dément. **Sécuriser la prise médicamenteuse** en faisant intervenir un tiers, au mieux on pourra prévoir un semainier et le passage d'une infirmière au domicile.

 - Attention à l'arrêt brutal de certains médicaments(sevrage ou rebond)

4. Lors de la délivrance par le pharmacien

- Attentions aux génériques !!!
- Incrire lisiblement la posologie sur l'emballage

Traitement du sujet âgé

