

Traitements prescrits en urgence chez les personnes de plus de 75 ans. Règles de bonnes pratiques

J. BOUGET

1. Introduction

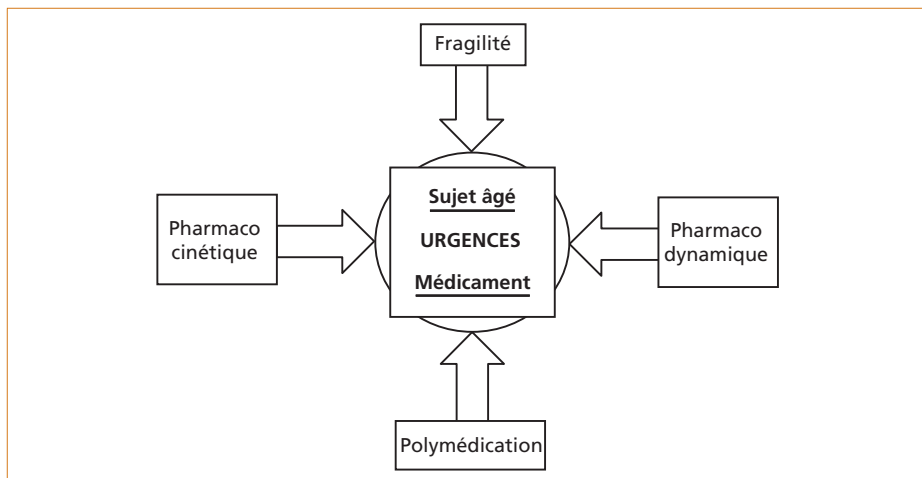
Alors que le nombre de personnes âgées augmente régulièrement, que leur consommation médicamenteuse est importante (près de 30 % de la consommation totale), les données pharmacologiques, cliniques et scientifiques sur les bonnes pratiques thérapeutiques sont rares. Bien souvent, les personnes âgées sont exclues des essais thérapeutiques. Les données sont donc inexistantes, ou éparses, et le raisonnement se fait par analogie avec les sujets plus jeunes. Cela est d'autant plus vrai en urgence où les données sont particulièrement absentes.

Le bon usage des traitements médicamenteux en urgence est particulièrement complexe. En effet, médicament et personne âgée sont au centre de 4 éléments majeurs qui vont déterminer l'efficacité et la tolérance des traitements : les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la polymédication et la fragilité (**figure 1**).

Une partie des modifications pharmacologiques est liée aux modifications anatomiques et physiologiques progressives en fonction de l'âge. Les organes vieillissent, leurs fonctions physiologiques également ; c'est surtout important pour le cœur en raison de son rôle dans la distribution des drogues vers les différents organes par l'intermédiaire de son débit, le rein en raison de son rôle dans l'élimination, le cerveau plus vulnérable et moins protégé avec l'âge.

Service des urgences, hôpital Pontchaillou, 35033 Rennes cedex.

Figure 1 – Éléments déterminants de la prescription chez le sujet âgé en urgence



Dans cet article, nous verrons successivement les principales modifications pharmacologiques liées à l'âge, les particularités cliniques de la personne âgée influençant les prescriptions, les conséquences de ces 2 éléments sur quelques grandes classes médicamenteuses et circonstances pathologiques, pour lister ensuite quelques règles pratiques.

2. Modifications pharmacologiques induites par l'âge (1, 2)

L'âge entraîne des modifications pharmacologiques, mais aussi anatomiques et physiologiques. Le débit cardiaque diminue de 1 % par an après 30 ans. Les conséquences en sont : diminution de perfusion des organes, diminution du transport et du stockage, et donc prolongation du délai d'action. Le débit cardiaque est l'élément le plus important du volume de distribution car il influence les débits dans les différents organes (foie, rein, cerveau) et donc la vitesse d'extraction des médicaments. Certains organes subissent une perte d'unités fonctionnelles avec l'âge : néphron, alvéoles, neurones. Les processus de régulation entre cellules et organes sont modifiés, d'où une insuffisance à maintenir l'équilibre dans les conditions de stress physiologique.

2.1. Modifications pharmacocinétiques

2.1.1. Paramètres utiles

C'est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme et des mécanismes qui déterminent la concentration d'un médicament au site de son action. Les paramètres utilisés habituellement sont :

- **Volume de distribution (Vd)** = volume circulant + (volume de distribution tissulaire × fraction libre plasma/fraction libre tissu). C'est la fraction libre qui est active, efficace ;

- **Concentration (pic)** = dose médicament/volume distribution (adaptation en fonction du poids) ;
- **Clearance totale (CI)** d'un médicament = CI rein + CI foie
 Clearance rein = clearance créatinine
 Clearance hépatique : fonction de la dénutrition, du métabolisme enzymatique oxydatif (en cas de pathologie aiguë sécrétion de protéine de l'inflammation), de l'alitement (diminution flux sanguin hépatique) ;
- **Concentration médicament** = biodisponibilité × dose/CI totale ;
- **Demi-vie** = vol distribution × 0,7/CI totale.

Chez la personne âgée, tous ces paramètres sont modifiés pour des raisons multiples :

- le volume de distribution est modifié en raison de l'augmentation de la fraction libre plasmatique (diminution albumine d'environ 20 %), de l'augmentation de la masse grasse (20 à 40 %) et de la diminution masse maigre (25 %). En conséquence, le volume de distribution (Vd) des substances liposolubles augmente (diazépam, thiopental, alcool, lidocaïne) et celui des substances hydrosolubles diminue (morphine) ;
- la part de fixation des molécules sur les protéines circulantes varie avec l'âge. C'est le cas de la diminution de l'albuminémie en raison de la diminution de la synthèse hépatique et de la fonction rénale, et d'une éventuelle malnutrition.

2.1.2. Les 4 phases de la pharmacocinétique

Après administration, un médicament va subir 4 phases : l'absorption dans le compartiment central (le sang), la distribution, le métabolisme (spontané, hépatique, enzymatique) et l'excrétion sous forme inchangée ou sous forme de métabolites vers l'extérieur (urines, fèces, bile). La pharmacocinétique s'intéresse également aux modifications du devenir d'un médicament ainsi que d'un médicament par rapport à un autre : déplacement d'un médicament sur les protéines circulantes.

Chez la personne âgée, les modifications de ces différentes phases sont les suivantes.

2.1.2.1. Absorption

Elle est peu modifiée avec l'âge, même si la motricité digestive, les sécrétions gastriques, le flux sanguin splanchnique diminuent. Le péristaltisme œsophagien est diminué, donc la présence des médicaments dans les voies digestives supérieures est plus longue, pouvant expliquer un retard d'effet médicamenteux. Les antispasmodiques, la théophylline, les dérivés nitrés accentuent ce phénomène.

De manière indirecte, on peut également noter que, particulièrement chez le sujet âgé, les anticholinergiques, antidépresseurs et antiémétiques modifient fréquemment le goût et risque d'entraîner un dégoût de la nourriture.

Tableau 1 – Éléments de la distribution et de l'élimination de quelques molécules

Médicaments liposolubles	Médicaments hydrosolubles
Diazépam (plupart des benzodiazépines) Thiopental Lidocaïne Propranolol Labétalol Carbamazépine Phénytoïne Valproate Fentanyl Alcool Certaines statines	Antibiotiques (aminosides, glycopeptides) Diurétiques AINS Lithium Gabapentine Digoxine Bêtabloquants Morphine IEC Paracétamol
Molécules fixées à l'albumine (molécules acides)	Molécules fixées à l' α 1-glycoprotéine (molécules basiques)
Diazépam Antivitamines K AINS Aspirine Sulfamides Céphalosporines Phénytoïne	Propranolol Antidépresseurs Xylocaïne Lidocaïne

2.1.2.2. Distribution

La fonction cardiaque, donc le débit cardiaque, joue un rôle majeur dans le débit sanguin de chaque organe et influe directement sur la distribution des substances. À l'état basal, il y a peu ou pas de modification significative du débit cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche, fonction systolique inchangés). La fonction diastolique est plus fréquemment altérée chez la personne âgée par défaut de complaisance du ventricule gauche. En revanche, en cas d'agression aiguë, les réserves cardiaques s'épuisent rapidement et une défaillance de la fonction cardiaque est rapidement observée. L'existence d'une FA modifie encore le remplissage VG et influe directement sur les débits sanguins des organes.

L'âge modifie la répartition de la masse grasse et la masse maigre. La masse grasse augmente ce qui entraîne une augmentation du volume de distribution des molécules liposolubles (sédatifs, hypnotiques) métabolisées par le foie, et la masse maigre diminue ce qui entraîne une diminution du volume de distribution des molécules hydrosolubles (digoxine) métabolisées ou excrétées par le rein (**tableau 1**).

Dans le plasma, les médicaments sont en partie fixés à des protéines. Cette fixation se fait sur l'albumine pour les molécules acides et sur l'acide alpha1 glycoprotéine pour les molécules basiques (**tableau 1**). L'âge entraîne une diminution de ces 2 protéines. Cette baisse est particulièrement importante et significative

pour l'albuminémie, d'où une moindre fixation des molécules acides et donc une augmentation de leur fraction libre, potentiellement source d'effets secondaires. Il est évident que la dénutrition, les comorbidités (cancer, insuffisance cardiaque, infection pulmonaire par exemple) augmentent encore ce phénomène qui devra être pris en considération en cas d'utilisation de molécules très fixées. En outre, le nombre de fixation des molécules aux protéines diminue avec l'âge, d'autant qu'il existe une insuffisance rénale. C'est le cas par exemple des molécules suivantes : warfarine, salicylés, AINS, digoxine, fibrates, furosémide, morphine.

Au niveau cérébral, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable. La glycoprotéine P (ATP dépendante), qui a un rôle d'élimination des xénobiotiques du cerveau, est diminuée d'où accumulation des benzodiazépines, des antidépresseurs, hypnotiques et psychotropes.

2.1.2.3. Métabolisation

Les voies métaboliques hépatiques sont essentiellement de 2 ordres : les phases d'oxydation (voie métabolique de phase 1) et les phases de réduction et de conjugaison (voie métabolique de phase 2) :

- les voies d'oxydation (phase 1) sont les plus modifiées avec l'âge. Ces modifications concernent le système cytochrome P450 : diminution de concentration avec l'âge et diminution de l'activité cytochrome P450 réductase. Les médicaments utilisant cette voie d'extraction doivent être diminués, par exemple les neuroleptiques, les psychotropes, les anticoagulants, certaines benzodiazépines ;
- les voies de conjugaison (glycuro et sulfo conjugaison) sont moins atteintes par l'âge et, en pratique, il n'est pas nécessaire d'adapter les posologies des médicaments concernés (paracétamol par exemple).

Le fonctionnement hépatique est également altéré directement par l'âge : la masse hépatique diminue jusqu'à 35 %, le flux sanguin hépatique diminue également de 35 à 40 %, par diminution du débit splanchnique et porte, de sorte que le pouvoir métabolique du foie se réduit. Le flux biliaire est réduit de 50 %, entraînant donc une diminution de la clearance hépatique des drogues éliminées par la bile (digitaline).

Les médicaments à clearance hépatique intrinsèque élevée sont potentiellement concernés par toutes ces éléments, entraînant des modifications pharmacologiques de la morphine, des bêtabloqueurs, du vérapamil. La biodisponibilité des substances ayant un effet de 1^{er} passage hépatique augmente avec l'âge. En cas de saturation du métabolisme, la concentration augmente parallèlement avec un risque de toxicité (ex. : propranolol, métoprolol, lidocaïne). Cependant, cet élément a peu d'incidence en pratique sur les doses administrées chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune.

La réduction du flux sanguin hépatique influence directement la clearance des drogues à fort taux d'extraction (propranolol, nitrés, dextopropoxyphène, lidocaïne).

Les phénomènes d'induction enzymatique (acétylation) se modifient également avec l'âge (INH, procaïnamide).

2.1.2.4. Élimination

Pour des raisons physiologiques et anatomiques, le flux sanguin rénal diminue d'environ 1 % par an après 50 ans. La masse rénale diminue progressivement avec l'âge, surtout aux dépens de la corticale. Les glomérules se sclérosent progressivement. Tout cela entraîne donc une diminution de la filtration glomérulaire.

Les autres anomalies rénales observées chez le sujet âgé sont :

- une diminution de la capacité de dilution et de concentration du rein : cela explique que les phénomènes compensatoires soient anormaux et insuffisants (en cas de fièvre, de déshydratation par exemple) : diminution de l'activité rénine angiotensine aldostérone (hyporéninisme du sujet âgé) ;
- une sensibilité accrue du tubule rénal plus sensible à l'ADH, entraînant une incapacité (difficulté) à maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique.

En pratique, la clearance (Cl) de la créatinine diminue avec l'âge, entraînant une augmentation de la demi-vie d'élimination et une augmentation de la concentration des substances à élimination rénale, c'est-à-dire tous les composés hydrosolubles. Ainsi, la réduction de la fonction rénale affecte directement la clearance de drogues comme les antibiotiques hydrosolubles, les diurétiques, la digoxine, le lithium, les AINS et la plupart des bêtabloqueurs.

Appréciation de la fonction rénale en pratique

La créatinine est dépendante de la masse musculaire. Chez la personne âgée, elle est donc difficilement utilisable seule pour apprécier la fonction rénale, qui doit être pondérée en fonction de l'âge et du sexe. En pratique, la clearance de la créatinine calculée ou mesurée est utilisée pour apprécier la fonction rénale. Par simplicité, et parce que le recueil des urines est nécessaire pour la mesure de la clearance en urgence, c'est une estimation de la clearance qui est utilisée.

Il existe 2 formules possibles :

- évaluation par la formule de Cockcroft-Gault (CG) :

$$\text{Clcreat} = K \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

(K = 1,23 chez l'homme, 1,04 chez la femme)

- évaluation par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) d'utilisation plus complexe mais dont il est proposé une version simplifiée ne nécessitant que la créatininémie, le sexe et l'âge (il existe des calculateurs rapides sur Internet qui permettent de comparer les résultats avec les 2 formules).

Il semble que la formule de CG soit mieux adaptée à l'évaluation de la filtration glomérulaire, même si elle sous-estime la fonction rénale réelle des personnes âgées. La formule MDRD paraît mieux adaptée dans les insuffisances rénales modérées à sévères. Attention cependant aux sujets très âgés, les maigres et les obèses, car le poids n'est pas pris en compte dans cette dernière formule simplifiée.

Avant que des comparaisons ne soient établies chez les personnes âgées, même avec des imprécisions et les difficultés pour apprécier le poids aux urgences, c'est la formule de CG qui est recommandée et le plus souvent utilisée (1).

Tableau 2 – Principales modifications pharmacologiques et fonctionnelles chez la personne âgée

Modifications pharmacocinétiques	Modification fonctionnelle
Réduction du débit acide gastrique Altération du remplissage gastrique	Absorption
Réduction du débit sanguin splanchnique	Élimination présystémique
Réduction de la masse hydrique Augmentation de la masse grasse Diminution de la masse maigre Diminution de l'albumine	Distribution Fixation protéique
Réduction hépatique Diminution du flux sanguin hépatique	Clearance hépatique
Diminution de la filtration glomérulaire Réduction de la fonction tubulaire	Clearance rénale

Au total, tous les paramètres pharmacocinétiques sont modifiés avec l'âge, dans le sens d'une augmentation des concentrations, et donc des effets, et un ralentissement de l'élimination (**tableau 2**). La réduction des doses de médicaments en est la conséquence pratique générale.

2.2. Modifications pharmacodynamiques

C'est l'étude des interactions du médicament au niveau des sites d'action (récepteurs) ; par exemple, effets additifs sédatifs de plusieurs psychotropes ou d'un psychotrope avec un antihypertenseur, ou des médicaments à propriété commune.

Les études expérimentales ont montré que le nombre et l'affinité des récepteurs se modifiaient avec l'âge (1). Ainsi, chez la personne âgée, en raison d'une sensibilité accrue des récepteurs adrénergiques, une concentration plus élevée de bêtabloquants est nécessaire pour obtenir un effet comparable à celui observé chez un malade plus jeune, au prix d'un risque plus élevé d'effets secondaires. Si on ajoute un seuil de survenue des manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque plus rapidement atteint en raison de la diminution des réserves cardiaques et des modifications de contractilité, on explique facilement que la tolérance aux drogues correspondantes soit moins bonne.

Il en est ainsi de plusieurs types de récepteurs avec leurs conséquences potentielles :

- récepteurs bêta-adrénergiques : diminution de sensibilité des récepteurs β_1 et β_2 nécessitant des augmentations de doses et donc une moins bonne tolérance ;

- récepteurs du système cholinergique central : augmentation de la sensibilité aux anticholinergiques et aux antidépresseurs ;
- altérations de la sensibilité aux récepteurs de la TA : d'où risque d'hypotension orthostatique plus élevée ;
- diminution de la sensibilité des récepteurs à l'hypoxie et l'hypercapnie : risque de dépression respiratoire avec sédatifs ;
- diminution du nombre de récepteurs et modification de l'affinité des récepteurs aux neurotransmetteurs : plus grande sensibilité des personnes âgées aux effets des benzodiazépines et des opiacés ;
- et, par analogie avec le concept des récepteurs, diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique avec un risque iatrogène plus élevé (confusion avec psychotropes).

3. Particularités cliniques de la personne âgée

À toutes ces modifications pharmacologiques, il faut ajouter des particularités cliniques qui vont influencer les prescriptions : fragilité, polypathologie, polyconsommation médicamenteuse. La liste des éléments qui concourent à ces particularités cliniques de la personne âgée va permettre de prendre en compte les risques médicamenteux potentiellement graves. Un des objectifs majeurs, aux urgences comme ailleurs, sera d'éviter (ou au moins de limiter) la pathologie iatrogène existante et/ou créée aux urgences.

Les principaux facteurs qui contribuent aux accidents médicamenteux chez le sujet sont les suivants.

3.1. Réduction des mécanismes d'adaptation

Le vieillissement entraîne des modifications anatomiques et physiologiques, sans manifestations cliniques si on n'impose pas des efforts exagérés, avec une marge entre l'état basal et l'effort maximal tolérable plus faible que chez l'adulte. Les conséquences en sont une diminution de capacité respiratoire de repos (et d'effort), une moindre adaptabilité de TA à l'effort, une fatigabilité musculaire importante, des pertes de mémorisation.

La pathologie existante vient en plus de ces modifications physiologiques réduire la marge d'adaptabilité en imposant à l'organe vieilli une authentique maladie de cet organe et décompenser l'organe en cas d'agression aiguë.

En raison de l'âge et des comorbidités, les réactions d'équilibre sont plus difficiles que chez le sujet jeune. Les capacités de réserve sont limitées, la majorité de ces « réserves » étant déjà mobilisée pour les stress quotidiens. L'apparition de la moindre agression aiguë va entraîner rapidement la décompensation des fonctions d'organes.

3.2. Décompensation d'organe

Même contrôlées, des situations cliniques peuvent décompenser et favoriser la survenue d'effets secondaires médicamenteux :

- décompensation cardiaque en cas de pathologies respiratoire, infectieuse, ou autre par limitation et épuisement des réserves ;
- majoration ou décompensation de la fonction rénale chez les malades sous diurétiques présentant un épisode infectieux fébrile, et apparition d'effets secondaires liés à l'accumulation de médicaments à élimination rénale ;
- aggravation de troubles cognitifs lors d'état de choc, quelle que soit l'étiologie du choc, a fortiori en cas de prise concomitante de sédatifs, psychotropes ;
- chutes et conséquences traumatologiques potentiellement graves. La pathologie iatrogène est une étiologie classique et fréquente (30 à 50 %) de ces chutes, potentiellement évitables : hypotenseurs, toute substance susceptible d'induire une hypovolémie, sédatifs, antidépresseurs, antiparkinsoniens, anticholinergiques, antihistaminiques.

3.3. Polyprescription

Après 80 ans, la consommation médicamenteuse est estimée à 5 molécules différentes avec un risque de survenue d'effets indésirables de 40 %. Cette polyprescription est le plus souvent le fait de polyprescripteurs. La connaissance exhaustive de tous ces prescripteurs est indispensable afin d'éviter les « doublons » de médications potentiellement dangereuses (3).

3.4. Fragilité

C'est la conjonction de plusieurs éléments qui, en cas d'agression aiguë, même minime, va entraîner une perte d'autonomie : troubles de la marche et de l'équilibre, troubles sensoriels, dénutrition, troubles cognitifs, isolement social, grand âge, chutes, dépendance pour les activités habituelles de vie. C'est ainsi que la personne âgée est plus à risque de chutes, d'hypotension orthostatique, de confusion en raison des modifications des paramètres pharmacodynamiques et de la perte des mécanismes d'homéostasie.

3.5. Facteurs de risques thérapeutiques

- **Nombre de médicaments** : il existe une relation quasi linéaire entre iatrogénie et nombre de substances. Polymédication et polyprescripteurs, inadaptation du conditionnement des médicaments chez le sujet âgé (trop petit, faible dose, gouttes...), automédication en sont les principaux éléments (4).
- **Interactions pharmacocinétiques** : c'est l'exemple des substances métabolisées par le même système cytochromique entraînant une compétition entre plusieurs substances (accumulation des antidépresseurs IRS qui inhibent le CYP2D6 en cas de coprescription avec les statines).

- **Compliance**, déterminant majeur de la iatrogénie. L'inobservance est plus importante chez la personne âgée par rapport à la population générale (1/3 pour certaines études), et serait responsable de 11 % des admissions. Elle est fonction du nombre de médications, taille, couleur, de la qualité des explications, du degré d'incompréhension, de trouble de mémoire, de troubles sensoriels (vue, ouïe), de l'efficacité réelle ou ressentie, du degré de persuasion du médecin, de la motivation du malade, des troubles cognitifs, du type de maladie traitée, et de l'utilisation de générique (incompréhension de la personne âgée).

3.6. Effets secondaires, iatrogénie

Les pathologies iatrogènes sont responsables de 3 à 5 % des admissions des personnes âgées, jusqu'à 22 % dans certaines études prospectives réalisées dans plusieurs services d'urgences (3, 4). Le risque iatrogène est estimé à 5 % pour une ordonnance comportant 6 médicaments, à 40 % pour une ordonnance comportant 15 médicaments.

Les facteurs essentiels de cette iatrogénie sont connus et bien répertoriés : type de médications (diurétique, AINS, inhibiteurs calciques, anticoagulants, psychotropes), nombre de médicaments, âge, comorbidités. Une liste de plus de 40 médicaments avec un rapport bénéfice/risques faible, donc potentiellement dangereux, a été établie chez le sujet âgé, permettant aux prescripteurs de focaliser leur attention sur leurs effets secondaires (5).

Cette iatrogénie, répertoriée aux urgences ou dans les services d'hospitalisation, reflète le plus souvent ce qui se passe en amont des admissions. Les prescriptions faites dans les services d'urgences sont nombreuses et leur responsabilité dans les accidents médicamenteux est mal connue. Nous ne sommes probablement pas meilleurs que les autres et induisons certainement notre propre iatrogénie, ne serait-ce qu'en raison du nombre important de patients, de la contrainte de temps dans la décision médicale, de la gravité des malades, de l'insuffisance d'évaluation des traitements antérieurs.

4. Les principales classes médicamenteuses

4.1. Antalgiques et AINS

Avant la prescription d'antalgiques, il est nécessaire d'effectuer une évaluation fiable de la douleur par des échelles validées. L'échelle numérique semble plus adaptée aux personnes âgées que l'échelle visuelle analogique habituellement utilisée.

Au plan pharmacologique, les principales conséquences des prescriptions d'antalgiques chez la personne âgée sont :

- la prolongation de l'effet des agents hydrosolubles en raison de la diminution de la masse maigre et de l'eau totale, et de l'augmentation de la masse grasse ;

- l'élimination perturbée des anesthésiques en raison des altérations du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale des principes actifs ;
- l'augmentation de l'efficacité de la morphine et l'augmentation des besoins en lidocaïne en raison des modifications des concentrations protéiques plasmatiques.

Pour les molécules habituellement utilisées en urgence :

Paracétamol : pas de précaution d'emploi sauf en cas d'insuffisance hépatique sévère et chez l'alcoolique chronique (réduction des doses de 50 à 75 % dans ces cas).

Néfopam (Acupan®) : l'importance de ses effets secondaires limite son utilisation chez la personne âgée : somnolence (30–60 %), sueurs (20–30 %), rétention urinaire (24 %), nausées, vomissements (10–40 %), vertiges (1 à 6 %), tachycardie (5 %). Ses principales contre-indications sont les convulsions ou antécédents de convulsion, les troubles urétrorprostatiques, le glaucome, l'insuffisance rénale et hépatique sévère, l'angor, les troubles du rythme.

Tramadol : nécessité de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle des doses après 75 ans, en raison d'une demi-vie d'élimination plus longue. Par rapport aux opiacés, le tramadol induit moins de dépression respiratoire.

Codéine : elle est rapidement métabolisée en morphine par le cytochrome P 450. Les doses doivent être diminuées ou les intervalles de doses doivent être augmentés afin d'éviter les effets secondaires : nausée, vomissement, constipation, confusion.

Dextropropoxyphène : en principe retiré de la prescription en raison de ses effets secondaires graves : hallucinations+++, hypoglycémie, troubles du rythme. Chez le sujet âgé, sa demi-vie est très allongée.

Morphine

La grande majorité des études faites chez les personnes âgées ont été réalisées dans la période postopératoire, en milieu anesthésiste. Dans les SAU, et donc en préopératoire, aucune étude pharmacologique n'a été rapportée (6). Le raisonnement se fera donc par analogie avec la période postopératoire.

La demi-vie d'élimination de la morphine est de 4,5 heures chez la personne âgée versus 2,9 heures chez le jeune. En cas d'insuffisance rénale, on observe une accumulation des métabolites pendant 36 heures (en particulier morphine-6-glucuronide, métabolite actif plus puissant que la morphine). Chez le sujet âgé, la conjonction d'un volume de distribution réduit de 50 %, d'une clearance plasmatique plus faible, d'une réduction de la fixation protéique (et donc d'une augmentation de la fraction libre), d'une réduction de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie et d'une augmentation de la sensibilité cérébrale aux opioïdes, implique de réduire les doses de 30 à 50 %, d'intensifier la surveillance, et d'oxygéner le patient.

Pour autant, les modifications posologiques de morphine semblent dépendantes de la voie d'administration. En effet, toutes les modifications pharmacodynamiques et cinétiques semblent moins importantes lorsqu'une titration IV est effectuée sur une courte période. Dans une étude prospective effectuée en postopératoire, sur des critères de jugement utilisant l'échelle visuelle analogique, il a été montré que la dose de morphine IV efficace, en titration adaptée au poids, n'était pas différente chez le sujet jeune et chez le sujet âgé : 0,14 mg/kg chez la PA versus 0,15 mg/kg chez le jeune (titration avec 2 à 3 mg toutes les 5 minutes). Les effets secondaires et l'efficacité en terme de sédation ont été identiques dans les 2 groupes (7). Ce résultat est différent de ce qui se passe en postopératoire lorsque l'on utilise de la morphine SC où la réduction de la dose efficace sur 24 heures est corrélée à l'âge.

De ces données, il apparaît que la dose initiale de titration en IV n'est sans doute pas différente entre le sujet jeune et le sujet âgé. En revanche, pour des injections itératives et sur des périodes plus longues, la diminution des doses est nécessaire (par exemple selon la formule : dose en mg sur 24 heures = 100 – âge) (8). En administration sur le long terme, par voie orale, quelle qu'en soit la forme, il est également nécessaire de diminuer les doses chez la personne âgée, d'autant plus qu'il existe des troubles cognitifs préalables.

En pratique :

- utilisation de la morphine IV en titration selon le même protocole que le sujet jeune ;
- diminution de la morphine SC et orale (libération immédiate et libération prolongée) de 40 à 50 % par rapport à la posologie du sujet jeune (dose corrélée à l'âge) en appliquant le principe de la titration « start slow, go slow » (ex : actiskénan 5 mg toutes les 4 heures (6 heures si IRC sévère) ou oxynorm 5 mg ou secrédol 10 mg. Dès que dose quotidienne efficace est stable : relais par un morphinique LP) ;
- surveillance rapprochée avec oxygénothérapie et monitoring précis pour toutes les formes injectables.

L'adjonction de paracétamol et d'AINS entraîne une épargne morphinique variable de 18 à 46 % sans modification des effets secondaires de la morphine, en postopératoire (9).

Fentanyl : 50 à 100 fois plus puissant que la morphine, son volume de distribution est augmenté et sa clearance diminuée chez la personne âgée. Les doses doivent donc être diminuées. Le fentanyl transdermique possède une grande variabilité interindividuelle pharmacologique avec des demi-vies d'élimination de 20 heures à 65 ans, de 30 heures à 75 ans.

Les **interactions** médicamenteuses entre les antalgiques et avec les autres prescriptions sont plus nombreuses chez la personne âgée. À titre d'exemple :

- aspirine, AINS, dextropropoxyphène avec AVK, antidiabétiques ;

- Tramadol avec antidépresseurs ou IRS (syndrome sérotoninergique), neuroleptiques, AVK (risque de surdosage) ;
- Fentanyl avec amiodarone, ciprofloxacine, métronidazole, méthylprednisone, érythromycine, kétoconazole.

4.1.1. Anesthésiques locaux (anesthésie épidurale) (6)

L'augmentation de la masse grasse augmente le volume de distribution des anesthésiques locaux : le pic de concentration varie après bolus ou injections rapides et la toxicité est moins prédictible.

D'une manière générale, les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des anesthésiques locaux en raison des modifications pharmacodynamiques (diminution du nombre de neurones dans la moelle épinière, destruction progressive de la myéline). L'incidence de l'hypotension est plus élevée après blocage des neurones centraux en raison de réserves cardiaques diminuées, de modifications artériolaires et de modifications du système nerveux autonome. La dose totale d'anesthésiques locaux doit donc être diminuée.

Les nouveaux produits (lévobupivacaïne et ropivacaïne) semblent moins neuro- et cardiotoxiques et sont sans doute plus bénéfiques.

La lidocaïne a une fixation protéique augmentée, une demi-vie d'élimination allongée, et une clearance diminuée.

Pour les blocs neurologiques périphériques, attention à l'adjonction d'épinéphrine qui augmente le risque d'hypotension et augmente le débit cardiaque.

4.1.2. AINS

Tous les AINS, y compris les coxibs, sont classiquement contre-indiqués chez les malades présentant une maladie cardiaque (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébrovasculaire (antécédent d'AVC ou d'AIT) et sont à utiliser avec prudence lorsqu'il existe des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, cholestérol, diabète, tabac).

Il est nécessaire de rappeler et de respecter les contre-indications : troubles de l'hémostase, insuffisances rénale et cardiaque, insuffisance hépatique sévère, antécédents d'hémorragie digestive et d'ulcère GD, asthme, traitement anti-hypertenseur, hypovolémie, infections graves.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses : aminosides (diminution de la fonction rénale), IEC, ARA II (diminution de l'effet hypotensif), diurétique (néphrotoxicité), sulfamide hypoglycémiant (hypoglycémie), lithium (diminution de l'excrétion rénale), anticoagulant (risque hémorragique). Le risque digestif est fonction de la dose, de la durée du traitement (> 5 jours) et de l'âge (> 75 ans).

Ainsi, d'une manière générale, il semble raisonnable d'éviter les AINS après 75 ans. Le risque est d'autant plus élevé que la clearance de créatinine est < 50 ml/min et que les transaminases, les phosphatases alcalines et la bilirubine

sont augmentées à plus de 3 fois la normale. S'il persiste une réelle indication à prescrire en urgence, une réduction des doses (de 25 à 50 %) et une augmentation des intervalles de doses sont recommandées.

Des règles de bon usage des AINS ont été rappelées par l'Afssaps en 2006 (10).

4.2. Sédatifs, psychotropes

D'une manière générale, tous les psychotropes et médicaments sédatifs sont sources de iatrogenèse chez le sujet âgé. Ces médicaments sont souvent cités en premier en termes de fréquence et de gravité des effets secondaires : troubles de conscience, hypotension, troubles du comportement, dyskinésies, troubles de l'équilibre, chutes (11).

La plupart d'entre eux est métabolisé par le foie par la phase 1 d'oxydation utilisant le système des cytochromes. Les neuroleptiques et antidépresseurs sont fixés sur l' $\alpha 1$ glycoprotéine, les benzodiazépines sur l'albumine. Toutes ces molécules sont liposolubles. Leurs demi-vies d'élimination sont donc allongées.

Toutes ces caractéristiques pharmacologiques ont des conséquences marquées chez la personne âgée, expliquant leurs nombreuses interactions médicamenteuses, y compris entre elles. Enfin, pour des raisons pharmacodynamiques, les effets de tous ces psychotropes sont majorés chez les malades qui ont préalablement des troubles cognitifs.

En pratique et en urgence, la prescription de ces molécules doit être prudente, en appréciant avec précision le rapport bénéfice/risque :

- les neuroleptiques sédatifs sont en principe à éviter, surtout ceux qui ont des effets anticholinergiques ;
- toutes les doses de benzodiazépines, orales (diazépam, lorazépam, oxazépam, clobazam) et injectables (diazépam, midazolam), doivent être diminuées. La sensibilité des personnes âgées aux benzodiazépines est doublée après 80 ans, quadruplée après 90 ans, ce qui signifie des posologies diminuées de 50 % ou de 2/3 par rapport aux doses utilisées chez le sujet jeune.

Une surveillance rapprochée de l'état de conscience et des constantes hémodynamiques est bien sûr indispensable.

4.3. Antibiotiques (12)

Les paramètres pharmacologiques des antibiotiques sont modifiés chez la personne âgée. Selon les molécules, les modifications de fixation protéique, les modifications enzymatiques hépatiques, et l'insuffisance rénale vont concourir à une accentuation des effets secondaires par surdosage.

Pour des raisons non pharmacologiques, les effets secondaires des antibiotiques semblent plus fréquents ou plus graves chez la personne âgée : manifestations allergiques et crises convulsives avec les bêta-lactamines, ototoxicité des aminosides, toxicité hépatique des macrolides. Les modifications de la flore digestive

entraînent plus fréquemment une colonisation à BG- et favorisent la survenue d'une colite à clostridium difficile. Les douleurs musculaires et tendineuses sont plus fréquentes et plus handicapantes chez la personne âgée prenant des quinolones, en particulier si des corticoïdes y sont associés. Avec les quinolones, les manifestations neurologiques centrales (céphalée, vertige, insomnie) et l'allongement de l'espace QT sur l'ECG (risque de torsade de pointe avec lévofloxacine et moxifloxacine) sont plus fréquentes avec l'âge.

Les règles de prescription des antibiotiques chez le sujet âgé peuvent se résumer ainsi :

- indication bactériologique précise, en fonction des évolutions des résistances ;
- prescrire rapidement (voir paragraphe sur le choc septique) ;
- adapter les doses à la fonction rénale, l'état nutritionnel, et tenir compte des interactions médicamenteuses.

Le **tableau 3** donne les principales modifications posologiques des antibiotiques les plus usuels chez la personne âgée. Quelques recommandations pratiques peuvent être ajoutées :

- les C3G d'élimination urinaire doivent être adaptés à la fonction rénale sauf la ceftriaxone (élimination biliaire) ;
- les macrolides les plus récents sont mieux tolérés ;
- les aminosides sont rarement utilisés ou associés sur un temps court dans des infections graves. Leur posologie unitaire doit être réduite ou l'intervalle de dose augmenté si la clearance de créatinine est < 50 ml/min, et les taux sériques doivent être contrôlés. Intérêt de donner la dose journalière en 1 ou 2 fois ;
- l'érythromycine est contre-indiqué chez la PA (troubles du rythme, allongement QT) ;
- la josamycine présente trop d'effets secondaires et d'interactions avec les AVK, la théophylline, la digoxine, et carbamazépine (contrôler les dosages sériques) ;
- les doses de vancomycine et téicoplanine adaptées à la fonction rénale nécessitent un contrôle des taux sériques ;
- pour les antituberculeux, notons que la posologie de l'isoniazide doit être diminuée chez le sujet âgé en raison de l'augmentation de sa demie-vie et la diminution de la clearance du médicament. Il n'y a pas, a priori, de modification de posologie de la rifampicine chez le sujet âgé, sauf en cas de coprescription avec les AVK, la digoxine, la carbamazépine.

4.4. Anticoagulants

4.4.1. HBPM

Les études se sont surtout intéressées au risque hémorragique des HBPM en cas d'insuffisance rénale, peu directement chez les sujets âgés (13). Dans le traitement curatif, il y a été montré une relation linéaire significative entre clearance

Tableau 3 – Pharmacocinétique et posologie de quelques antibiotiques chez le sujet âgé, d'après (12)

Antibiotique	Dose usuelle	1/2 vie (heure)	1/2 vie (h) si clearance < 30 ml/min	Posologie chez sujet âgé avec clearance < 50 ml/min
Amoxicilline	1 g/8 h	0,5	6 à 20	500 mg/8 h
Amoxicilline - ac clavulanique	1 g/8 h	1 à 1,2	7,5 à 20	500 mg/8 h
Céfuroxime	250 mg/12 h	1 à 2	15 à 20	250 mg/12 h
Celtriaxone	1 g/24 h	5,4 à 11	12 à 15	500 à 1 000 mg/24 h
Céfoxitine	1 à 2 g/8 h	0,7 à 1,1	12 à 22	500 mg/12 h
Ceftazidime	1 à 2 g/8 h	1,4 à 2	16 à 25	1 g/12 h
Imipenem	500-1 000 mg/8 h	0,8 à 1,2	2,5 à 3,7	500 mg/12 h
Ciprofloxacine	500 mg/12 h	3 à 4,8	4,5 à 12	250 mg/12 h
Ofloxacine	200 mg/12 h	4,5 à 7	16 à 24	200 mg/24 h
Lévofloxacine	500 mg/12 h	2	6	250 mg/24 h
Métronidazole	500 mg/8 h	6 à 8	6 à 8	500 mg/12 h
Clarithromycine	500 mg/12 h	5 à 7	15 à 20	250 mg/12 h
Azithromycine	250 mg/12 h	48	48	250 mg/24 h
Éruthromycine	250 mg/6 h	1,5 à 2	6	250 mg/8 h
Télitromycine	800 mg/24 h	2	10	800 mg/24 h
Sulfaméthoxazole - triméthoprime	800 mg/160 mg/8 h	8 à 13	24	400 mg/80 mg/12 h

de créatinine et clearance de l'énoxaparine chez des malades présentant un SCA. De même, il existe une corrélation linéaire entre la CI créatinine et le niveau de l'activité anti-Xa chez les malades présentant une insuffisance rénale avec une CI créatinine < 30 ml/min.

En pratique, cela signifie qu'il existe une augmentation du risque hémorragique en cas d'insuffisance rénale. De plus, l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des HBPM est variable selon la molécule. La tinzaparine semble faire exception à la règle en ne montrant pas d'accumulation jusqu'à des clearances de créatinine < 20 ml/min (14).

Dans le traitement préventif, les modifications pharmacocinétiques n'ont pas été associées à un risque accru de complications hémorragiques. Prudence cependant chez les personnes très âgées, en raison de l'insuffisance rénale.

En cas de clearance de créatinine < 30 ml/min, en traitement curatif, l'HNF doit être préférée. En traitement préventif, les HBPM sont possibles mais aux doses minimales. Dans ces circonstances, certains préconisent une surveillance de l'activité anti-Xa, sans que des arbres décisionnels soient clairement établis.

4.4.2. Fondaparinux

Le fondaparinux est éliminé par le rein. En conséquence, toute modification de la fonction rénale, en particulier chez le sujet âgé, va entraîner un surdosage en fondaparinux, avec le risque hémorragique correspondant. Chez les malades avec une clearance de créatinine < 30 ml/min, la clearance corporelle du fondaparinux est réduite d'un facteur 5.

En traitement curatif, le fondaparinux est contre-indiqué en cas de clearance de créatinine < 30 ml/min, des précautions sont nécessaires entre 30 à 50 ml de clearance (!).

En traitement préventif, la posologie doit être adaptée en fonction de la clearance de la créatinine : 1,5 mg au lieu de 2,5 mg si Clcreat entre 20 et 50 ml/min, contre-indication si Cl creat < 20 ml/min.

4.4.3. AVK

Ils sont responsables des effets secondaires les plus graves et les plus fréquents. Les AVK ne sont pas éliminés par voie rénale. Pour autant, de nombreuses interférences existent, en particulier chez le sujet âgé : modifications métaboliques hépatiques, modification de la fixation aux protéines, surtout interactions médicamenteuses chez des malades polymédicamentés, insuffisance rénale chronique, hypoprotidémie. Il est impossible de définir des règles précises, la décision et le raisonnement se faisant au cas par cas. Sauf à édicter des règles de bon sens :

- à chaque modification thérapeutique, en particulier en cas d'ajout d'un traitement ou de retrait d'une substance, vérification des nouvelles interactions potentielles et contrôle de l'INR ;
- au cours de chaque épisode pathologique aigu, même banal, et en cas de modification de l'apport alimentaire, vérification de l'INR systématiquement.

Une attention particulière sera nécessaire en cas d'association avec les antibiotiques, en particulier les quinolones, les AINS, l'aspirine.

En pratique, la dose initiale d'AVK doit être diminuée chez la personne âgée afin d'éviter les surdosages potentiellement dangereux. Le schéma de prescription initiale proposé est empirique : 20 mg de préviscan ou 5 mg de coumadine par jour jusqu'à 70 ans, respectivement 10 mg et 2 mg jusqu'à 80 ans, 5 mg et 1 mg après 80 ans. Pour la suite du traitement (et le plus souvent en dehors des urgences), les règles de prescription et de surveillance sont résumées dans la mise au point de l'Afssaps de 2005 (15).

4.5. Médicaments cardiovasculaires et états de choc

4.5.1. Pathologie coronarienne aiguë et PA (16, 17)

Le pourcentage de syndrome coronarien (SCA) ST- augmente avec l'âge. Sa mortalité est supérieure à celle du SCA ST+ chez les sujets très âgés. Les stratégies thérapeutiques d'urgence chez le sujet âgé sont à peu près codifiées, même si le rationnel se fait souvent par analogie avec les sujets plus jeunes.

4.5.1.1. Bêtabloquants

Les bêtabloquants ont prouvé un réel bénéfice quel que soit l'âge même s'ils sont le plus souvent sous-utilisés (18). Les modifications pharmacologiques du sujet âgé recommandent d'utiliser des doses progressives jusqu'à une fréquence cardiaque de 60/min au repos, si possible à distance d'un épisode de rétention hydrosodée. Aucune donnée scientifique ne permet d'affirmer que les bêtabloquants ont une réponse et un effet différent chez la PA par rapport au sujet jeune. Une attention particulière sera portée chez les malades qui prennent des anticholinestérasiques et, bien sûr, aux éventuels collyres bêtabloquants associés.

4.5.1.2. IEC

Les IEC ont montré un effet bénéfique quel que soit l'âge. Une étude épidémiologique a montré une réduction de la mortalité en postinfarctus de 50 % chez les octogénaires sous IEC et aspirine (19). Les indications sont identiques chez le sujet jeune et chez le sujet âgé. Des précautions dans l'ajustement des doses sont nécessaires afin d'éviter l'hypotension et l'insuffisance rénale chez le sujet âgé : adaptation à la fonction rénale, prescription à distance d'un épisode de déplétion hydrosodée, faible dose initiale puis augmentation très progressive avec surveillance de la pression artérielle, de la créatinine et de la kaliémie. La coprescription avec les AINS est interdite.

4.5.1.3. ARA II

Les ARA II nécessitent les mêmes précautions que les IEC.

4.5.1.4. Antiagrégants plaquettaires

L'aspirine a les mêmes indications que chez le sujet jeune avec des risques plus élevés. Le clopidogrel est recommandé quel que soit l'âge. Dans le syndrome coronarien aigu, l'association clopidogrel et aspirine n'a pas été évaluée après 80 ans. Cette association doit être effectuée au cas par cas. De même, il n'y pas actuellement de données suffisantes, ou des données contradictoires, pour la prescription de clopidogrel, avec ou sans doses de charge (300 mg) chez les personnes âgées ayant reçu une fibrinolyse, chez qui le risque hémorragique est en soi augmenté.

4.5.1.5. Statines

Pas de modification de prescription chez le sujet âgé. L'essai PROVE IT réalisé chez des malades de plus de 75 ans a confirmé l'intérêt des statines en prévention secondaire en montrant une réduction des événements cardiovasculaires de 40 % après 70 ans, 26 % chez les plus jeunes (21).

4.5.1.6. Diurétiques

Les diurétiques thiazidiques et apparentés sont autorisés si la clearance de créatinine est supérieure à 30 ml/min. Lorsque la CI créatinine est < 30 ml/min, seul le furosémide est actif et utile, les diurétiques épargneurs de potassium et les thiazidiques sont déconseillés et inefficaces.

4.5.1.7. HBPM dans le SCA

Tous les essais indiquent une efficacité supérieure sur la mortalité et la morbidité des HBPM (énoxaparine) par rapport à l'HNF dans le SCA. Cependant, dans la plupart de ces essais, les malades de plus de 75 ans ont été exclus ou ont reçu des doses d'énoxaparine inférieures à la posologie classique (0,75 mg/kg). Dans une méta-analyse récente, mortalité, récurrence d'infarctus ou ischémie réfractaire ont été moins fréquents chez les malades recevant énoxaparine, mais les hémorragies intracrâniennes, (surtout chez les femmes de plus de 75 ans) et les hémorragies majeures ont été plus fréquentes (20). Certains auteurs recommandent de donner une demi-dose d'énoxaparine (!) chez les malades de plus de 70 ans avec SCA et une clearance de créatinine normale.

4.5.1.8. Revascularisation myocardique du sujet âgé

Les traitements invasifs sont indiqués chez les personnes âgées ayant un SCA ST- en raison d'une mortalité et d'une morbidité plus élevées : une diminution de mortalité de 6 % chez les malades < 65 ans versus 39 % entre 65 et 75 ans, 56 % si > 75 ans (22).

Dans le SCA ST+, une méta-analyse récente des essais randomisés indique un bénéfice supérieur de l'angioplastie par rapport à la thrombolyse chez les sujets âgés (23). L'utilisation des stents actifs doit être évitée chez les malades présentant des désordres sanguins et un cancer et chez les malades devant être opérés.

Le choix de la revascularisation après 80 ans repose sur des critères prenant en compte les données cliniques, la sévérité de l'ischémie et la présence de comorbidités. En définitive, les schémas thérapeutiques invasifs (angioplastie) sont privilégiés chez les sujets âgés car le risque hémorragique cérébral de la fibrinolyse après 80 ans est important. Cette thérapeutique agressive (angioplastie ou pontage) doit être proposée le plus tôt possible. La décision doit cependant avant tout être prise en fonction de l'âge physiologique du malade et non sur l'âge chronologique.

4.5.1.9. Autres médicaments

La spironolactone (anti-aldostérone) n'apporte aucun bénéfice chez le sujet âgé et possède un risque d'hyperkaliémie majeur la contre-indiquant.

Les dérivés nitrés sont dangereux en raison d'un risque majoré d'hypotension. Si le malade prend des inhibiteurs des phosphodiesterases, les dérivés nitrés sont contre-indiqués.

Les inhibiteurs calciques d'action courte doivent être évités chez la personne âgée car inducteurs de tachycardie et hypotension.

Les antiGIIb/IIIa ont un risque majoré de saignement après 80 ans. Leur bénéfice n'a pas été prouvé chez le sujet âgé.

La bivalirudine (antithrombine direct) semble avoir un résultat bénéfique indépendant de l'âge (étude REPLACE). Dans un sous-groupe, un effet identique a été observé entre bivalirubine et l'association héparine et antiGIIb/IIIa chez les personnes âgées avec insuffisance rénale.

4.5.2. États de choc

4.5.2.1. Choc cardiogénique

Les données épidémiologiques font état d'une fréquence de 7 à 10 % de choc cardiogénique postinfarctus avec 70 à 80 % de mortalité, surtout chez les personnes âgées. Dans ces circonstances, les recommandations internationales (23) préconisent des attitudes dites agressives et le plus rapidement possibles : angioplastie primaire ou de sauvetage ou pontage dans une population sélectionnée de malade de plus de 75 ans présentant un choc cardiogénique post-SCA (recommandation IIa).

4.5.2.2. Choc septique

Une conférence de consensus en 2005 puis une conférence d'experts en 2006 ont proposé des stratégies à mettre en œuvre dans les états septiques (24, 25).

Ces recommandations ont insisté sur l'intérêt d'une prise en charge précoce, rapide et adaptée afin de réduire la mortalité des états septiques. L'antibiothérapie adaptée et le remplissage vasculaire sont les 2 éléments essentiels de cette prise en charge rapide, qui est d'autant plus efficace que le sujet est âgé, et qu'il présente des comorbidités et/ou une immunodépression absolue ou relative. Durant les 6 premières heures suivant l'installation d'une hypotension persistante ou récurrente, chaque heure de retard à la mise en route d'une antibiothérapie efficace est associée à une diminution de la survie de 7,6 % (26). Toute la difficulté est de repérer les signes cliniques de choc chez la personne âgée.

Voies d'abord vasculaire, antibiothérapie adaptée, remplissage vasculaire par cristalloïdes (500 ml en 15 minutes à renouveler jusqu'à 20–25 ml/kg), monitoring, avis spécialisé résumant la prise en charge des états septiques graves.

4.5.2.3. Choc hypovolémique

Dans les états d'hypovolémie, choc hémorragique en particulier, des recommandations ont également été publiées en 2007 (27).

Le contrôle rapide de l'hémorragie et la restauration du transport d'oxygène constituent les 2 axes principaux thérapeutiques à la phase initiale. Le remplissage rapide et les catécholamines (vasoconstricteurs) ont fait la preuve de leur efficacité en maintenant ou restaurant rapidement la pression artérielle. Notons simplement que le seuil transfusionnel de 7g/dl d'hémoglobine doit fréquem-

ment être revu à la hausse chez les personnes âgées car les autres composantes du transport d'oxygène (débit cardiaque et SaO_2) sont plus souvent altérées.

Le traitement des états de choc du sujet âgé impose un diagnostic et une correction rapides. Pour des raisons de modifications pharmacodynamiques expliquées dans les chapitres précédents, la personne âgée tolère moins bien, dans un sens ou dans l'autre, toutes les modifications de volumes intravasculaires.

4.6. Antiépileptiques (28)

L'incidence des premières crises convulsives chez la personne âgée double par rapport à la tranche d'âge 40–59 ans. Les malades de plus de 85 ans ont un risque trois fois supérieur que ceux de 65–70 ans. La majorité de ces crises sont symptomatiques (cause retrouvée à l'imagerie par exemple) et cryptogénétiques (pas de cause retrouvée), rarement idiopathiques (entrée dans l'épilepsie maladie). Les étiologies les plus fréquentes sont la pathologie vasculaire cérébrale, les tumeurs, les traumatismes crâniens et la démence, avec un risque plus important de récurrence que chez le sujet jeune. Ces crises sont fréquemment partielles puis secondairement généralisées.

Les anciens antiépileptiques ont d'importants effets secondaires, surtout chez les personnes âgées, en raison d'un volume de distribution et d'une fixation protéique diminués, d'une cinétique non linéaire, d'une clearance réduite, d'interactions médicamenteuses fréquentes, voire d'ostéoporose. Les taux thérapeutiques doivent le plus souvent être diminués, en particulier pour la phénytoïne (Dihydan®) et la carbamazépine (Tégréto®) (tremblements, sédation, instabilité) surtout s'il existe une démence ou des troubles neurologiques antérieurs. Carbamazépine induit des hyponatrémies (SIADH) fréquentes. Valproate (Dépakine®) provoque des tremblements dose-dépendants pour des taux supérieurs à 80 mg/l chez 60 % des personnes âgées, des hépatites, des thrombopénies, des pancréatites.

Les antiépileptiques de 1^{re} génération comme le phénobarbital (Gardéna®) et la primidone (Mysoline®) sont sédatifs et ont des effets sur les fonctions cognitives, ce qui les contre-indique chez la personne âgée.

Les antiépileptiques de seconde génération ont des effets secondaires moindres et sont donc mieux tolérés chez le sujet âgé.

Gabapentine (Neurontin®) et lévétiracetam (Keppra®) n'ont pas d'interactions avec autres médicaments. Ils ont une faible fixation protéique et ne nécessitent pas de monitoring des taux sanguins. Leur excrétion rénale impose une réduction des doses en cas d'insuffisance rénale. Pour ces 2 médicaments, il est nécessaire d'augmenter progressivement les doses (titration).

Lamotrigine (Lamictal®) possède les mêmes bénéfices que les 2 molécules précédentes avec une bonne tolérance (demi-vie de 30 heures, donc une dose par jour). Il est nécessaire de débiter par des doses faibles pour éviter des réactions cutanées. Cette molécule a également une action sur le syndrome dépressif et le syndrome bipolaire, souvent associés chez la personne âgée.

Oxcarbazépine (Trileptal®) est mieux toléré que la carbamazépine (pas de leucopénie ni d'anémie réfractaire) mais induit des hyponatrémies.

Tiagabine (Gabitril®) n'offre aucun avantage par rapport aux antiépileptiques de seconde génération.

Topiramate (Epilex®), zonisamide (Zonegran®) possèdent des effets cognitifs et peuvent provoquer un amaigrissement, ce qui les contre-indiquent chez le sujet âgé.

5. En pratique, règles de bonnes pratiques

Il est possible de prendre en compte les données pharmacologiques et de pharmacovigilance afin d'apprécier le profil de sécurité d'emploi des médicaments chez la personne âgée. Il existe des règles de prescription adaptées aux modifications pharmacologiques, certes un peu théoriques :

- s'il n'y a pas de modification de liaison protéique ou de modifications pharmacocinétiques, les adaptations posologiques pour les médicaments à index thérapeutique large peuvent être faites selon la règle de proportionnalité pour les produits ayant une élimination linéaire : si clearance réduite de x %, posologie réduite de x % avec des intervalles identiques ;
- pour les médicaments à index thérapeutique étroit, surveiller la concentration sérique. S'il n'y a pas de modification de liaisons protéiques ou d'effets pharmacocinétiques, appliquer les règles de proportionnalité ;
- si le volume de distribution est modifié, il est nécessaire de proposer une modification de la dose de charge, proportionnelle aux modifications du Vd ;
- pour les médicaments avec liaison protéique altérée, l'ajustement posologique est plus difficile ;
- en l'absence de monitoring médicamenteux, les règles de posologie pour les drogues néphrotoxiques sont :
 - diminuer les doses en gardant le même intervalle de temps lorsque la concentration sérique nécessite d'être maintenue à un certain seuil,
 - augmenter les intervalles de doses en gardant la même dose unitaire lorsque l'action est dépendante de la valeur du pic (antibiotiques dose-effet) ;
- monitoring des drogues à marge thérapeutique étroite : antiépileptique, anti-arythmique, antibiotiques (optimisation de la relation dose-effet).

De manière beaucoup plus pragmatique, des recommandations générales ont été faites lors de la conférence de consensus sur la prise en charge des personnes âgées aux urgences en décembre 2003 (29) et plus récemment par l'AFS-SAPS en juin 2005 (15). Elles peuvent se résumer ainsi :

- bilan clinique précis nécessaire préalable à toute prescription : il comprend la prise des constantes vitales régulières, l'appréciation de l'état hémodynamique, de l'état d'hydratation et la recherche d'une hypotension orthostatique. Une

mesure du poids devrait être effectuée systématiquement dans un contexte d'urgence, ne serait-ce que pour pouvoir estimer la fonction rénale avec la formule de Cockcroft et Gault. La prise en compte de l'état nutritionnel est également un élément important dans la décision thérapeutique et l'adaptation posologique. Cette appréciation ne peut être que subjective en l'absence de marqueur fiable et utilisable en urgence. La recherche ou l'existence de troubles cognitifs est également un élément à prendre en compte car ils majorent les effets des médicaments sédatifs et antalgiques ;

- liste des pathologies et des comorbidités ;
- bilan biologique minimum chez la personne âgée : ionogramme sanguin à la recherche d'une dyskaliémie, créatininémie, avec une estimation de la fonction rénale (cf. formule de Cockcroft-Gault) ;
- liste précise et exhaustive des médicaments pris par le malade, sur prescription et en automédication, afin de prendre connaissance des interactions potentielles avec les traitements d'urgence ;
- choisir des médications connues, efficaces et sans risque ;
- éviter les traitements uniquement symptomatiques ;
- établir une hiérarchie des traitements (les comorbidités mineures ne nécessitent pas obligatoirement des drogues spécifiques) ;
- évaluer ou réévaluer et adapter tous les traitements antérieurs. Cela évite en effet :
 - des associations illogiques : réhydratation et poursuite d'un traitement diurétique, pathologie urinaire obstructive et poursuite de psychotropes,
 - des associations dangereuses : anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, diurétiques et IEC ou ARA II,
 - des prescriptions inefficaces et inutiles : vasodilatateurs centraux ou périphériques, vitaminothérapie.

Enfin, lorsque le malade n'est pas hospitalisé, il est indispensable d'informer le médecin traitant, l'entourage et le malade des modifications thérapeutiques et de leur bien-fondé, en suivant les recommandations de la SFMU (fiche de sortie du patient âgé) (29) et de l'Afssaps (15).

Au total, prudence, parcimonie, décision thérapeutique basée sur une certitude diagnostique, posologie le plus souvent diminuée par rapport à celle du sujet plus jeune, contrôle et surveillance des paramètres vitaux, d'autant que, dans la majorité des circonstances, les traitements utilisés n'ont pas eu d'AMM chez la personne âgée.

Références bibliographiques

1. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, et al. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005 ; 22 (5) : 375-92.

2. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 57 : 6-14.
3. Schmidt J, Heuser S, Taze S, Breuil N. Iatrogénie. *Urgences* 2006. Éditions Scientifiques L & C – Brain Storming SAS, p. 535-46.
4. Queneau P, Trombert B, Carpentier F, et al. Adverse drug effects. A prospective study performed in seven emergency care units in France: propositions for preventive measures. *Ann Pharm Fr* 2005 ; 63 : 131-42.
5. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : 755-65.
6. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiol* 2007 ; 21 : 109-27.
7. Aubrun F, Mousel S, Landeron O, et al. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 17-23.
8. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996 ; 64 : 357-64.
9. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 314-9.
10. Afssaps. Les règles de bon usage des AINS. Octobre 2006.
11. Carpentier F, Besson S, Luche B, et al. Iatrogénie. *Urgences* 2002, Éditions Scientifiques L & C – Brain Storming SAS, p. 405-15.
12. Veysier P. Antibiothérapie chez le sujet âgé. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 1566-71.
13. Launay-Vacher V, Karie S, Deray G. Maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique : focus sur les médicaments cardiovasculaires. *STV* 2008 ; 20 : 253-67.
14. Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 2605-9.
15. Afssaps. Mise au point : prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005.
16. Kyriakides ZS, Kourouklis S, Kontaras K. Acute coronary syndromes in the elderly. *Drugs Aging* 2007 ; 24 (11) : 901-12.
17. Hanon O. Maladie des artères coronaires après 80 ans. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 1565-70.
18. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 489-97.
19. IONA study group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1269-75.
20. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3PLUS data. *Can Med Assoc J* 2006 ; 174 : 1421-6.
21. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. PROVE IT TIMI 22 investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 2310-6.

22. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 186-95.
23. Metha RH, Granger CB, Alexander KP, et al. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly. Benefits and risks. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 471-8.
24. SFAR, SRLF. Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclus). Conférence de consensus, 13 octobre 2005.
25. Groupe transversal sepsis (ADARPEF, GFRUP, SAMU de France, SFAR, SFMU, SPILF, SRLF). Prise en charge des états septiques de l'adulte et de l'enfant, 2006.
26. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1589-96.
27. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a european guideline. *Crit Care Med* 2007 ; 11 : R17.
28. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. Special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004 ; 63 (suppl 4) : S40-8.
29. SFMU. Conférence de consensus sur la prise en charge de la personne âgée de plus de 75 ans aux urgences. Décembre 2003.

