

Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient

Josée Bergeron, Louise Mallet, Louise Papillon-Ferland

Résumé

Objectifs : Proposer un processus d'évaluation de la pharmacothérapie, sous forme de questions, fondé sur des principes gériatriques et illustrer la démarche à l'aide d'un cas de patient.

Sources des données : Une revue de la littérature médicale de 1996 à 2008 a été effectuée par la consultation de MEDLINE à l'aide des mots clés suivants : personne âgée, pharmacothérapie, pharmacocinétique, polymédication, prescription des médicaments, utilisation des médicaments, événements indésirables, erreurs médicamenteuses, automédication et autoadministration. La recherche a été complétée par l'analyse des références des articles sélectionnés de même que par la consultation de références tertiaires.

Analyse des données : Le risque d'événements indésirables associés aux médicaments étant élevé dans la population gériatrique, il est nécessaire de faire une évaluation de la pharmacothérapie de toute personne âgée qui reçoit de nombreux médicaments et dont l'état de santé s'est modifié ou dont l'autonomie fonctionnelle s'est détériorée depuis peu. Cet article présente un processus d'évaluation de la pharmacothérapie qui inclut des notions gériatriques, tels les risques inhérents à la polymédication, les effets physiopathologiques liés au vieillissement qui modulent les paramètres pharmacologiques des médicaments, les cascades médicamenteuses et les barrières cognitives et fonctionnelles à l'adhésion au traitement.

Conclusion : Un processus d'évaluation fondé sur des principes gériatriques peut guider le pharmacien qui veut entreprendre l'évaluation de la pharmacothérapie d'un patient âgé.

Mots clés : personne âgée, pharmacothérapie, polymédication, processus d'évaluation.

Introduction

La prescription médicamenteuse constitue l'une des interventions en soins de santé les plus courantes en gériatrie. Les bienfaits escomptés se mesurent en termes d'amélioration ou de maintien de la qualité de vie et de l'autonomie fonctionnelle, de même qu'en termes de prévention des complications associées aux problèmes de santé chroniques, d'épisodes de soins aigus en milieu hos-

pitalier ou de décès¹. Or la pharmacothérapie demeure un champ d'intervention complexe qui comporte son lot de risques pour les personnes âgées, plus particulièrement pour les patients souffrant de multiples pathologies et les personnes dites très âgées, soit celles qui ont atteint ou dépassé 80 ans.

Un risque iatrogène accru

Les personnes âgées sont plus exposées aux événements indésirables associés aux médicaments. Plusieurs facteurs expliquent cette vulnérabilité accrue. D'abord, des changements physiologiques accompagnent le vieillissement normal et affectent de façon hétérogène les mécanismes homéostatiques des individus. À ceci s'ajoutent très souvent des changements d'ordre pathologique associés à quelques ou à plusieurs maladies qui, en entraînant des déficiences des organes et des séquelles fonctionnelles, réduisent davantage la capacité d'adaptation au stress physiologique. Cette fragilité accentue autant la sensibilité aux effets indésirables des médicaments que la gravité de ces effets, tout en limitant la capacité de récupération^{2,3}.

Ensuite, les changements physiologiques, liés au vieillissement, et pathologiques, associés aux maladies, influencent les paramètres pharmacocinétiques et l'action pharmacodynamique des médicaments. La présence de multiples pathologies mène à la prescription d'une polymédication et expose au risque d'effets indésirables inhérents à chaque médicament ou résultant d'interactions médicamenteuses. Ces effets indésirables peuvent être interprétés comme une nouvelle maladie, conduisant à la prescription de nouveaux médicaments, ce qui se définit comme une cascade médicamenteuse. Ils sont aussi parfois très malheureusement interprétés comme le résultat du processus de vieillissement lui-même, réduisant par le fait même les possibilités d'intervention. Enfin, les per-

Josée Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne en gériatrie au CSSS Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

Louise Mallet, B.Sc. Pharm., Pharm.D., CGP, est professeure titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et pharmacienne en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill

Louise Papillon-Ferland, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne en gériatrie au Centre universitaire de santé McGill

sonnes âgées présentent des difficultés d'adhésion au traitement, particulièrement en présence d'un régime pharmacologique complexe ou de troubles cognitifs, et s'exposent au risque d'une utilisation non optimale des médicaments^{2,4}.

Avec le vieillissement de la population, les pharmaciens seront davantage appelés à évaluer la pharmacothérapie des personnes âgées et devront tenir compte de l'accroissement des facteurs qui influencent les risques iatrogènes. Nous présentons les principes de l'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie sous forme de questions, en intégrant une discussion sur ces facteurs. Adapté du modèle des soins pharmaceutiques⁵ et de méthodes d'évaluation détaillées par d'autres auteurs^{6,8}, le processus d'évaluation proposé sera illustré à l'aide d'un cas de patient.

Présentation du cas

Monsieur P. M., 78 ans, est admis à l'unité de courte durée gériatrique en décembre, à la suite d'une consultation chez le gériatre en clinique externe. Les problèmes à évaluer sont un trouble de la marche avec syndrome de chutes, des douleurs lombaires, des troubles cognitifs et une hypersomnie entraînant une perte d'autonomie accentuée dans les trois derniers mois. On note en particulier une importante polymédication.

Monsieur P. M. vit depuis deux ans en appartement avec son épouse dans une résidence pour personnes âgées autonomes. Depuis trois mois, il est presque entièrement dépendant pour l'hygiène et l'habillement, il se déplace à l'aide d'un ambulateur ou d'un fauteuil roulant pour les plus longues distances, il ne participe à aucune activité de la vie domestique. Il ne conduit plus depuis deux ans. Se couchant vers 18 h 30 et se levant vers 9 h, il a un horaire de sommeil pathologique entrecoupé de plusieurs réveils. Il ne sort pratiquement plus de son logement, et ses activités durant la journée se résument à regarder la télévision, fumer (environ 15 cigarettes par jour) et somnoler dans son fauteuil.

Monsieur P. M. présente les problèmes de santé chroniques suivants : maladie pulmonaire obstructive chronique, polyarthrite rhumatoïde non active, arthrose, diabète de type 2 avec polyneuropathie, tabagisme, hypertrophie bénigne de la prostate et tremblement essentiel. Il pèse actuellement 75 kg. Il prend deux repas par jour vers 9 h 30 et 15 h 30. Au domicile, son épouse l'aide dans ses activités de la vie quotidienne et s'occupe de toute la vie domestique. Elle lui administre la médication et lui prend une glycémie capillaire par semaine, toujours le matin, laquelle se situe habituellement entre 4 et 5 mmol/l.

Les informations sur l'anamnèse médicamenteuse qu'a recueillies le pharmacien de l'unité auprès du patient, de son épouse et du pharmacien d'officine le jour de l'admission révèlent effectivement une poly-

Médicaments prescrits :

- *Formotérol 12 mcg/dose, 1 inhalation deux fois par jour*
- *Hydroxychloroquine 200 mg, 1 comprimé une fois par jour*
- *Aspirine 80 mg, 1 comprimé une fois par jour*
- *Propranolol L.A. 160 mg, 1 comprimé par jour au coucher*
- *Tamsulosine L.A. 0,4 mg, 1 comprimé par jour au coucher*
- *Oxycodone-acétaminophène 5-325 mg, 2 comprimés deux fois par jour*
- *Mirtazapine 30 mg, 2 comprimés par jour au coucher*
- *Clonazépam 2 mg, 1 à 2 comprimés par jour au coucher (reçoit 2 comprimés au coucher)*
- *Méthotriméprazine 5 mg, 1 à 3 comprimés par jour au coucher (reçoit 3 comprimés par jour)*
- *Metformine 500 mg, 1 comprimé deux fois par jour*
- *Calcium 500 mg, 1 comprimé deux fois par jour*
- *Vitamine D 10000 unités, ½ comprimé une fois par semaine*
- *Sennosides 8,6 mg, 3 comprimés par jour au coucher*
- *Docosate sodique 100 mg, 2 capsules deux fois par jour*

Médicaments sans ordonnance et produits de santé naturels :

- *Acétaminophène L.A. 650 mg 1 comprimé par jour en après-midi*
- *Huile minérale 15 ml par jour au coucher*
- *Graines de lin moulues deux fois par jour*

Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie

L'évaluation de la pharmacothérapie d'un patient âgé s'amorce par une collecte de données qui doit être rigoureuse et qui tient compte des dimensions psychosociale, médicale et fonctionnelle. L'exercice sera d'autant plus fastidieux quand le pharmacien est en présence de facteurs qui favorisent la polymédication, soit les pathologies multiples, de trop nombreux prescripteurs ou pharmacies, des visites à l'urgence ou des séjours répétés en centre hospitalier, l'utilisation de traitements symptomatiques sans évaluation globale et les demandes du patient⁴. La collecte de données est ardue en présence d'atteintes cognitives, surtout face à des personnes âgées vivant seules, en raison des multiples imprécisions ou de l'incohérence du discours. En équipe multidisciplinaire, la responsabilité

Tableau I : Collecte de données et principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie⁶⁻¹⁰

Collecte de données	<ul style="list-style-type: none">• Données démographiques : âge, sexe, langue parlée, origine ethnique• Histoire sociale pertinente à la situation : milieu de vie, cohabitation ou non, réseau de soutien familial, etc.• Réseau de soutien communautaire : médecin(s), pharmacie(s) privée(s), services de CLSC, services privés, etc.• Poids et taille• Habitudes de vie : tabagisme, consommation d'alcool, etc.• Raison de la consultation ou de l'hospitalisation, problèmes de santé actuels et antécédents médicaux pertinents• Anamnèse médicamenteuse : liste des médicaments incluant les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels, expériences antérieures avec les médicaments (allergies, intolérances, inobservance, etc.)• Mode de gestion de prise des médicaments : utilisation d'un pilulier, recours à une tierce personne, etc.• Signes vitaux, incluant valeurs de pression artérielle en position couchée et debout• Épreuves de laboratoire correspondant aux problèmes de santé présentés et aux médicaments prescrits• Limitations fonctionnelles et incapacités dans les activités de la vie quotidienne et domestique• Attitude du patient ou de sa famille face aux problèmes de santé présentés et attentes envers les intervenants
Principes d'évaluation de la pharmacothérapie	<ol style="list-style-type: none">1. Quelles sont les raisons de la consultation ou de l'hospitalisation ? Est-ce que chaque problème de santé a son traitement approprié et est-ce que chacun des médicaments prescrits est indiqué ?<ul style="list-style-type: none">• Problèmes de santé non traités ?• Indication spécifiée pour chaque médicament ? Indication encore actuelle ? Indication bien fondée ?• Médicament efficace pour le patient ?• Duplication de thérapie ?2. Quels sont les ajustements récents apportés à la pharmacothérapie ?<ul style="list-style-type: none">• Chronologiquement en relation avec les nouveaux problèmes de santé ?• Suivi adéquat à la suite des ajustements ?3. Quelles sont les barrières à l'adhésion au traitement ?<ul style="list-style-type: none">• Gestion autonome de la médication ?• Connaissance de sa pharmacothérapie ?• Régime pharmacologique complexe ?• Limitations cognitives ou fonctionnelles (vision, audition, communication, dextérité, dysphagie) ?• Voie d'administration ou formes galéniques appropriées ?4. Les symptômes ou syndromes gériatriques présentés sont-ils le résultat d'un effet indésirable d'un médicament ou d'une interaction médicamenteuse ?<ul style="list-style-type: none">• Syndromes gériatriques présents (hypotension orthostatique, troubles de la posture et de l'équilibre, chutes et fractures, delirium et troubles cognitifs, troubles hydroélectrolytiques, insuffisance cardiaque, incontinence urinaire, fatigue ou faiblesse, anorexie et perte de poids, syndrome d'immobilisation) ?• Effet d'un médicament ou effet additif de plusieurs médicaments ?• Interactions de type médicament-médicament ?• Interactions de type médicament-maladie ?5. Est-ce qu'il y a présence de cascades médicamenteuses ?<ul style="list-style-type: none">• Médicament introduit pour traiter un symptôme interprété comme une nouvelle maladie alors qu'il s'agit d'un effet indésirable d'un autre médicament ?6. Est-ce qu'il y a présence de médicaments potentiellement inappropriés ?<ul style="list-style-type: none">• Médicament dont l'efficacité clinique n'est pas bien établie ou autre option connue pour être plus efficace ou plus sûre ?• Médicament dont les risques l'emportent sur les bienfaits ?• Médicaments prescrits pour une durée trop longue ou trop courte ?• Multiples médicaments à propriétés anticholinergiques ?• Multiples médicaments agissant sur le système nerveux central ?7. À quelles modifications de l'activité des médicaments doit-on s'attendre ?<ul style="list-style-type: none">• Modification des paramètres pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme, élimination, demi-vie des médicaments en gériatrie ?• Modifications des réponses pharmacodynamiques ?8. Est-ce que chacun des médicaments est prescrit à une posologie appropriée au patient âgé ?<ul style="list-style-type: none">• Poids actuel du patient ?• Clairance de la créatinine estimée en fonction du poids et de la créatinine sérique ?• État nutritionnel du patient ?9. Les concentrations plasmatiques obtenues des médicaments à faible index thérapeutique se situent-elles dans le bas de l'intervalle thérapeutique ?<ul style="list-style-type: none">• Suivi bien planifié ?10. Quelles sont les interventions à effectuer en priorité ?<ul style="list-style-type: none">• Déterminer les problèmes prioritaires• Mettre en œuvre le plan de soins pharmaceutiques
Plan de soins pharmaceutiques	<ul style="list-style-type: none">• Définir les priorités• Ajuster la pharmacothérapie• Planifier le suivi des indicateurs d'efficacité et d'innocuité• Réduire les barrières à l'adhésion au traitement• Assurer la continuité des soins

de la collecte de données est partagée, et les informations sont mises en commun. Le tableau I résume les principaux éléments d'information à rechercher lors d'une évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie et présente les principes gériatriques qui la guident.

Principe 1 : Quelles sont les raisons de la consultation ou de l'hospitalisation ? Est-ce que chaque problème de santé a son traitement approprié et est-ce que chacun des médicaments prescrits est indiqué ?

Une enquête étiologique précise des nouveaux symptômes présentés et une prise en considération globale de l'état de santé du patient permettent d'envisager un plan de traitement approprié et adapté au niveau de soins. Il importe donc de s'assurer que le diagnostic a été précisé et de se questionner sur le rôle possible des médicaments dans l'émergence des nouveaux symptômes. On doit également relever les problèmes de santé chroniques et les antécédents médicaux pertinents du patient. Il devient ainsi possible de vérifier s'il y a correspondance entre les problèmes de santé et les médicaments prescrits. En d'autres termes, on doit identifier et évaluer toutes les situations où des problèmes de santé ne sont pas traités, où des médicaments sont consommés sans diagnostic clair ou sans que le patient en retire les bienfaits escomptés, où il y a duplication thérapeutique, ou encore lorsqu'un traitement pharmacologique a été entrepris dans le seul but de traiter des symptômes et que l'évaluation globale préalable n'a pas été faite⁶. On doit également vérifier si un traitement amorcé il y a de nombreuses années est encore nécessaire en raison de l'évolution de l'état de santé de la personne âgée ou au contraire, si on doit poursuivre un traitement empirique amorcé depuis peu dans l'attente d'une précision diagnostique¹¹.

Le concept de polymédication, autrefois compris comme un excès de médicaments, a évolué vers le concept plus global de médication appropriée. En effet, le concept de polymédication n'incluait pas, entre autres, les situations où un médicament, dont l'efficacité était clairement démontrée et donc potentiellement bénéfique pour le patient, n'était pas prescrit¹². Or ces situations sont prévalentes en gériatrie. On a, par exemple, recensé une sous-utilisation de l'aspirine et des bêta-bloqueurs après un infarctus du myocarde, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'insuffisance cardiaque, de la warfarine en présence de fibrillation auriculaire et des antihypertenseurs pour maîtriser l'hypertension artérielle^{13,14}. Dans une étude récente réalisée auprès de patients ayant atteint ou dépassé 65 ans, on a constaté que le risque de recevoir un médicament inapproprié ou non indiqué augmentait avec le nombre de médicaments prescrits. Par contre, on a également constaté que le risque de ne pas recevoir un traitement indiqué était similaire entre les patients consommant cinq médicaments et ceux en consommant quinze¹⁵. La polymédication n'exclut donc

pas le sous-traitement des maladies.

Dans le cas de monsieur P. M., l'évaluation gériatrique multidisciplinaire révèle les problèmes suivants :

- *Troubles de la marche et de l'équilibre, entraînant trois chutes dans les derniers six mois, en raison d'un déconditionnement marqué, la polyneuropathie périphérique, un parkinsonisme probablement secondaire aux médicaments, la polymédication et les troubles cognitifs ; avec les premières valeurs de pression artérielle, on met en évidence de l'hypotension orthostatique significative (valeurs de 145/80 mm Hg en position couchée et de 100/60 mm Hg en position debout à l'admission).*
- *Douleurs lombaires secondaires à de l'arthrose facettaire, auxquelles contribue le déconditionnement.*
- *Troubles cognitifs (Mini mental state examination (MMSE) à 19/30), pour lesquels on conclura à un ralentissement psychomoteur secondaire à la polymédication et à une atteinte sous-corticale vasculaire, à laquelle contribue de façon certaine l'hypotension orthostatique.*
- *Dénutrition protéino-énergétique (albumine sérique à 32 g/l) avec perte de poids de 10 kg durant la dernière année ; ce dernier élément est à prendre en considération pour l'évaluation de la maîtrise du diabète.*
- *Troubles du sommeil et hypersomnie secondaires aux médicaments.*

Évaluation de la correspondance entre les problèmes de santé de monsieur P. M. et les médicaments prescrits :

- *Il reçoit comme traitement pharmacologique des problèmes de santé chroniques :*
 - *Le formotérol pour la maladie pulmonaire obstructive chronique stable ;*
 - *L'hydroxychloroquine pour la polyarthrite rhumatoïde non active ;*
 - *L'acétaminophène et l'oxycodone pour le soulagement de la douleur lombaire associée à l'arthrose ;*
 - *La metformine pour le diabète de type 2 bien maîtrisé et l'aspirine en prévention des complications cardiovasculaires associées au diabète ;*
 - *La tamsulosine pour l'hypertrophie bénigne de la prostate ;*
 - *Le propranolol pour le tremblement essentiel ;*
 - *Des laxatifs (docusate, sennosides, huile minérale et graines de lin) pour la constipation induite par les médicaments ;*
 - *Des suppléments de calcium et de vitamine D en prévention de l'ostéoporose.*

- Il reçoit des médicaments sans indication claire ou dont la prise a débuté sans évaluation globale préalable : le clonazépam, la méthotriméprazine, la mirtazapine et le propranolol.
- Duplication thérapeutique : il ne reçoit pas de médicaments de la même classe, mais il reçoit des agents qui ont des effets additifs anticholinergiques et sédatifs (clonazépam, méthotriméprazine, mirtazapine, oxycodone) et des effets additifs alpha1-bloquants (tamsulosine, méthotriméprazine, mirtazapine). Il reçoit deux formulations contenant de l'acétaminophène, pour une dose totale quotidienne de 1950 mg.
- Il ne reçoit pas d'agents de la classe des statines ou de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine alors que ces médicaments pourraient être indiqués dans la mesure où on prend en considération le risque de complications cardiovasculaires associé au diabète chez ce patient âgé et fumeur.

Principe 2 : Quels sont les ajustements récents apportés à la pharmacothérapie ?

La chronologie des modifications apportées à la pharmacothérapie d'un patient peut renseigner sur l'étude étiologique des nouveaux symptômes présentés. Lorsque le pharmacien obtient la liste des médicaments consommés (incluant les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels), il doit relever les dates d'ajout ou de cessation des médicaments dans les derniers mois et rechercher si un plan adéquat de surveillance des paramètres liés à l'efficacité et à l'innocuité a été mis en place à la suite des ajustements de la pharmacothérapie. Il sera alors en mesure d'évaluer la présence d'un effet indésirable d'un médicament, d'une interaction médicament-médicament ou d'une interaction médicament-maladie en relation avec l'ajout ou la cessation d'un agent. Il devra également prendre en compte toute modification apportée par le patient à sa consommation réelle d'un médicament. Il lui faudra aussi examiner les modifications involontaires apportées à la pharmacothérapie à la suite d'erreurs possibles de prescription au moment, par exemple, d'une admission en centre hospitalier, d'un congé hospitalier ou d'un transfert interétablissement, car elles risquent d'avoir des conséquences plus importantes pour le patient gériatrique¹⁶.

Plusieurs modifications avaient été apportées à la médication de monsieur P. M. dans les trois mois précédant l'hospitalisation dans le but de soulager certains symptômes (douleur, troubles du sommeil, difficulté d'élimination vésicale) :

- Le 9 novembre : ajout de tamsulosine ;
- Le 2 octobre : retrait de la quétiapine 50 mg au coucher et ajout de méthotriméprazine ;

- Début septembre : retrait de l'atorvastatine 20 mg au coucher et début de prise régulière d'oxycodone-acétaminophène, de docusate de sodium et de sennosides ;
- Entre juillet et octobre : augmentation progressive de propranolol 20 mg deux fois par jour à 160 mg L.A. une fois par jour.

Principe 3 : Quelles sont les barrières à l'adhésion au traitement ?

La gestion de la médication est une tâche complexe. En plus d'être soumises aux mêmes facteurs de non-adhésion que la population en général, les personnes âgées sont susceptibles de présenter certaines barrières supplémentaires à l'adhésion au traitement, telles que la complexité du régime pharmacologique qui engendre des difficultés de compréhension, les troubles cognitifs (atteinte de la mémoire ou des fonctions exécutives), les limitations fonctionnelles (baisse de l'acuité visuelle, troubles de l'audition, aphasie, troubles de la préhension ou de la dextérité, dysphagie), le risque accru d'effets indésirables et le coût élevé des médicaments^{10,17,18}.

On estime à 85 % la proportion des personnes âgées qui s'occupent seules de la gestion de leur médication ; environ 50 % d'entre elles utilisent au moins un de leurs médicaments de façon inappropriée^{4,17}. L'inobservance du régime médicamenteux est responsable d'environ 10 % des hospitalisations en gériatrie¹⁹, et la non-atteinte des objectifs thérapeutiques pourrait avoir des répercussions supplémentaires sur la qualité de vie des patients et les coûts pour le système de santé^{10,18,20}.

En pratique clinique, la non-adhésion au traitement peut être difficile à objectiver. Demander au patient d'apporter tous ses médicaments, incluant les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels, d'expliquer ce qu'il connaît de son traitement et comment il organise la prise de ses médicaments, de même que questionner les aidants naturels et les professionnels de la santé concernés par les soins font partie des étapes de la cueillette d'informations. On devrait également observer le patient en train de pratiquer l'automédication afin, entre autres, de vérifier la manipulation des emballages et d'évaluer les techniques d'administration des médicaments présentés sous forme de dispositif d'inhalation, de timbres cutanés, de gouttes ophtalmiques ou de dispositif d'injection sous-cutanée. Enfin, comme la personne âgée doit parfois se fier à une tierce personne (aidant naturel, personnel de résidence, intervenant du CLSC, par exemple) pour l'administration des médicaments, on doit rechercher des éléments d'information auprès de ces personnes.

Une rencontre avec monsieur P. M. et son épouse a permis de compléter l'anamnèse médicamenteuse, d'évaluer le degré d'observance et de préciser des éléments importants pour l'analyse de la pharmacothérapie :

- *En raison des troubles cognitifs du patient, c'est l'épouse qui s'occupe d'administrer la médication servie en flacons par la pharmacie. Elle conserve les médicaments dans les flacons originaux et est très observante.*
- *L'horaire d'administration des médicaments à domicile a pu être relevé.*
- *L'administration de méthotriméprazine a été entreprise dans le but d'améliorer le sommeil ; monsieur P. M. en reçoit régulièrement 10 mg au coucher et 5 mg vers minuit au besoin (administré chaque nuit par son épouse).*
- *Monsieur P. M. reçoit régulièrement du clonazépam 4 mg au coucher depuis plus de six mois.*
- *L'administration de mirtazapine a été entreprise il y a plus d'un an pour traiter des symptômes de dépression.*
- *Ils ne se rappellent pas la raison du retrait de l'atorvastatine (douleur musculaire ?).*
- *La médication sans ordonnance a pu être recensée, soit l'utilisation d'acétaminophène, d'huile minérale et de graines de lin.*

Principe 4 : Les symptômes ou syndromes gériatriques présentés sont-ils le résultat d'un effet indésirable d'un médicament ou d'une interaction médicamenteuse ?

Très souvent, les effets indésirables des médicaments chez les personnes âgées sont des réactions exagérées des effets attendus et, dans ce sens, sont prévisibles et peuvent potentiellement être prévenus²¹. Les médicaments les plus souvent impliqués font partie des classes les plus prescrites : les médicaments pour le système cardiovasculaire (diurétiques, digoxine, antihypertenseurs, antiarythmiques), les médicaments pour le système nerveux central (analgésiques narcotiques, benzodiazépines, antidépresseurs, antipsychotiques), les médicaments à propriétés anticholinergiques, les agents hypoglycémisants (incluant l'insuline), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), les antibiotiques et les anticoagulants²²⁻²⁶.

Comme les effets indésirables des médicaments risquent de compromettre l'homéostasie déjà précaire chez les personnes âgées, ils peuvent précipiter ou accentuer les syndromes gériatriques, tels l'hypotension orthostatique, les troubles de la posture et de l'équilibre, les chutes et fractures, le delirium et les troubles cognitifs, la déshydratation, les troubles électrolytiques, l'insuffisance cardiaque, l'incontinence urinaire, la fatigue ou la faiblesse, l'anorexie et la perte de poids ainsi que le syndrome d'immobilisation²⁷⁻³¹. Ils risquent alors d'être interprétés comme faisant partie du processus de vieillissement alors qu'ils ont un potentiel de réversibilité. Tout nouveau symptôme, changement de l'état de santé ou détérioration de l'auto-

nomie fonctionnelle d'un patient âgée devraient être systématiquement considérés comme possiblement liés aux médicaments.

L'incidence et la prévalence des effets indésirables provoqués par la présence d'interactions médicamenteuses, telles les interactions médicament-médicament ou médicament-maladie, chez les sujets âgés ne sont pas très bien connues. Le risque d'interactions médicamenteuses augmente évidemment avec le nombre de médicaments consommés et le nombre de pathologies, mais également avec le nombre de prescripteurs mis à contribution et de pharmacies fréquentées³². D'autres facteurs, tels que les modifications des paramètres pharmacocinétiques et des réponses pharmacodynamiques des médicaments associées au vieillissement, les variations interindividuelles, la réduction de l'homéostasie et la fragilité augmentent la complexité de la détection et de la prévention des interactions médicamenteuses chez les sujets âgés³³.

Malgré ceci, les interactions médicamenteuses font partie des événements indésirables potentiellement évitables chez les personnes âgées²³. On doit être particulièrement vigilant en présence de réserves limitées des organes importants (cœur, reins, cerveau, foie), de médicaments à index thérapeutique étroit, incluant la warfarine et la digoxine, d'inhibiteurs ou d'inducteurs des isoenzymes du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P, ou de combinaison d'agents hypotenseurs, sédatifs ou anticholinergiques^{34,35}. De même, il faut rester prudent avec les interactions « non cliniquement significatives » qui risquent d'avoir des conséquences chez les patients âgés vulnérables.

Monsieur P. M. présente des syndromes gériatriques de causes multifactorielles qui se sont lentement installés sur plus d'une année, quoique la perte d'autonomie se soit davantage accentuée dans les trois derniers mois. Les syndromes gériatriques partagent des facteurs de risque communs³⁶ et les différents problèmes présentés sont interreliés et complexes à évaluer. Nous pouvons tout de même dégager les observations suivantes :

- *L'association de plusieurs médicaments à propriétés sédatives et anticholinergiques (clonazépam, méthotriméprazine, mirtazapine, oxycodone) augmente le risque de troubles de l'équilibre et de chutes et contribue aux troubles cognitifs avec ralentissement psychomoteur.*
- *Le propranolol, la tamsulosine, la méthotriméprazine et la mirtazapine peuvent causer de l'hypotension orthostatique, ce qui augmente le risque de chutes.*
- *Le parkinsonisme (rigidité) est fort probablement secondaire à la méthotriméprazine ; par contre, une fragilité peut être présente en raison de l'atteinte cérébrale sous-corticale.*
- *L'anorexie peut être causée par l'oxycodone et la metformine. La diminution des apports alimen-*

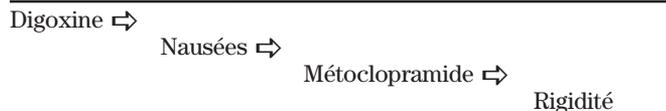
taires peut également être liée au ralentissement psychomoteur.

- En plus de prendre en considération les effets additifs des médicaments administrés, l'analyse des interactions pharmacocinétiques potentielles permet de constater que plusieurs médicaments empruntent les mêmes voies de métabolisme hépatique. Entre autres, le patient reçoit quatre substrats du CYP 2D6 (méthotriméprazine (inhibiteur puissant), propranolol (inhibiteur modéré), mirtazapine et oxycodone) et cinq substrats du CYP 3A4 (clonazépam, mirtazapine, oxycodone, propranolol et tamsulosine). Même en l'absence d'un inhibiteur puissant à haute dose, l'administration de plusieurs substrats d'une même isoenzyme du cytochrome P450 entraîne une inhibition compétitive du métabolisme de certains substrats, ce qui peut résulter en une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments.

Principe 5 : Est-ce qu'il y a présence de cascades médicamenteuses ?

Rochon et collaborateurs introduisent, en 1997, la notion de cascade médicamenteuse ou de spirale médicamenteuse³⁷. La cascade médicamenteuse débute lorsqu'un médicament est prescrit et qu'il s'ensuit un effet indésirable. Ce dernier est interprété comme étant un nouveau problème médical et un nouveau médicament est introduit, ce qui expose d'autant plus le patient au risque de développer un effet indésirable qui pourra être encore une fois interprété comme une nouvelle pathologie. Et la cascade continue. En gériatrie, ce problème est très fréquent et est influencé par la présentation, souvent atypique, des effets indésirables. Les pharmaciens doivent apprendre à prévenir et à détecter les cascades médicamenteuses. La figure 1 illustre une cascade médicamenteuse.

Figure 1 : Exemple de cascade médicamenteuse



Plusieurs cascades médicamenteuses sont présentes dans le cas de monsieur P. M. :

- L'administration de mirtazapine a été entreprise pour traiter des symptômes de dépression apparente, telles l'apathie et la diminution des activités, alors que ces symptômes étaient probablement la manifestation d'une atteinte vasculaire sous-corticale.
- Les troubles du sommeil ont conduit à la prescription de médicaments à propriétés sédatives qui ont causé un ralentissement psychomoteur chez ce patient présentant une fragilité cognitive ; l'immo-

bilisation secondaire a accentué les troubles du sommeil et les plaintes du patient ont conduit à une surenchère de médicaments sédatifs.

- Le diagnostic de tremblement essentiel ayant mené à la prescription de propranolol a été établi avant la prescription de méthotriméprazine, qui aurait pu causer des tremblements parkinsoniens ; par contre, la mirtazapine et le formotérol peuvent causer des tremblements et le diagnostic devra être revu.
- La tamsulosine a été introduite pour traiter les symptômes de prostatisme chez ce patient prenant plusieurs médicaments à propriétés anticholinergiques qui peuvent causer de la rétention urinaire.
- Le déconditionnement secondaire à la grande sédentarité du patient en raison du ralentissement psychomoteur provoqué par les médicaments a accentué le problème de douleur associé à l'arthrose et conduit à la prescription d'un analgésique narcotique puissant, soit l'oxycodone.
- Il reçoit bien sûr des laxatifs pour traiter la constipation induite par les narcotiques (et par les médicaments anticholinergiques), mais dans ce cas, c'est l'omission de prescrire des laxatifs qui aurait été jugée inappropriée.

Principe 6 : Est-ce qu'il y a présence de médicaments potentiellement inappropriés ?

En gériatrie, on qualifie les médicaments de non appropriés quand ils ont un profil d'innocuité défavorable par rapport aux autres solutions thérapeutiques et aussi en raison d'une efficacité qui n'a pas été prouvée. Beers publie en 1997 une liste de médicaments ou de classes de médicaments dont on devrait éviter autant que possible l'administration à toutes les personnes à partir de l'âge de 65 ans, selon un consensus d'experts³⁸. Ces critères ont été mis à jour en 2003³⁹ et doivent être révisés régulièrement pour tenir compte des données probantes⁴⁰.

Dans cette liste, on retrouve les benzodiazépines à longue demi-vie d'élimination, la mépéridine dans le traitement de la douleur, les posologies et les durées de traitement non appropriées et des médicaments comportant des risques de toxicité élevés. Certains médicaments sont jugés non appropriés puisqu'ils présentent un profil d'effets indésirables importants ; notons entre autres, les effets anticholinergiques et l'hypotension orthostatique de l'amitriptyline et les effets indésirables de certains antihypertenseurs sur le système nerveux central. Des médicaments inclus dans cette liste sont encore prescrits aujourd'hui et devraient être remplacés par des médicaments ayant un profil de sécurité et d'efficacité plus approprié. Le tableau II suivant présente des médicaments inappropriés en gériatrie.

Tableau II : Médicaments inappropriés en gériatrie⁴¹

Classe	Médicaments à éviter	Justification
Analgésiques narcotiques	Mépéridine, pentazocine	Davantage d'effets centraux : <i>delirium</i> , hallucinations, risque de convulsions avec mépéridine
Anticholinergiques	Ex : antihistaminiques, antiparkinsoniens, antispasmodiques	<i>Delirium</i> , rétention urinaire, constipation et autres effets anticholinergiques
Antidépresseurs tricycliques (amines tertiaires)	Ex. : amitriptyline, imipramine, doxépine, trimipramine	Effets anticholinergiques et sédatifs, hypotension orthostatique
Antémétiques	Métoclopramide	Effets anticholinergiques et extrapyramidaux
Anti-inflammatoires non stéroïdiens à long terme	Ex. : Indométhacine, naproxène, piroxicam	Hémorragie digestive, insuffisance rénale hypertensive, insuffisance cardiaque; effets centraux avec indométhacine
Antihypertenseurs	Clonidine, méthylodopa, propranolol, réserpine	Effets centraux, dont dépression, hypotension orthostatique
Benzodiazépines avec longue demi-vie	Flurazépam, diazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam	<i>Delirium</i> , troubles de l'équilibre, chutes et fractures
Hypoglycémifiants oraux	Chlorpropamide	Hypoglycémie prolongée en raison d'une longue demi-vie
Relaxants musculaires	Cyclobenzaprine, orphénadrine, méthocarbamol	Agents peu efficaces, effets sédatifs et anticholinergiques importants

Selon la dernière version des critères de Beers³⁹, les médicaments et les associations médicaments-maladies suivants sont inappropriés pour monsieur P. M. :

- Huile minérale (achetée sans ordonnance) comme laxatif : risque d'aspiration.
- Médicaments à propriétés anticholinergiques en présence d'hypertrophie bénigne de la prostate : risque de rétention urinaire.
- Médicaments à propriétés anticholinergiques en présence de troubles cognitifs : aggravent les déficits cognitifs.
- Propranolol, un bêta-bloqueur non sélectif, en présence de maladie pulmonaire obstructive chronique : détérioration de la fonction pulmonaire et de la réponse aux agents beta2-agonistes, tel le formotérol.

Bien qu'ils ne fassent pas explicitement partie des critères de Beers, on peut également remettre en question les choix des traitements suivants :

- L'administration de méthotriméprazine, un antipsychotique classique pour le traitement d'un trouble du sommeil, est clairement inappropriée en gériatrie.
- L'utilisation du clonazépam, une benzodiazépine à longue demi-vie (20 à 80 heures), qui n'a toutefois pas de métabolite actif, est rarement un premier choix en gériatrie, bien qu'elle puisse parfois être justifiée.

Principe 7 : À quelles modifications de l'activité des médicaments doit-on s'attendre au cours du vieillissement?

Modifications des paramètres pharmacocinétiques

Les changements physiologiques associés à l'avancement en âge de même que certains changements pathologiques influencent la pharmacocinétique des médicaments chez les personnes âgées. Le tableau III présente les modifications pharmacocinétiques associées au vieillissement.

Absorption et biodisponibilité. Le vieillissement entraîne des changements physiologiques du tractus gastro-intestinal, soit une diminution de la motilité gastro-intestinale, de la surface d'absorption, du flux sanguin splanchnique et de la concentration des protéines responsables du transport actif. Ces changements pourraient influencer l'absorption de certains médicaments. La réduction de la sécrétion de l'acide gastrique, secondaire soit à une gastrite atrophique, soit à la prise de certains médicaments qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique, entraîne une augmentation du pH gastrique. Cliniquement, ces modifications pourraient diminuer l'absorption de certains médicaments, dont le calcium⁴². D'autres facteurs qui accompagnent le vieillissement, soit la présence de comorbidités, la prise de nombreux médicaments, les habitudes alimentaires, la dysphagie, le reflux gastro-œsophagien, la constipation et le positionnement peuvent altérer l'absorption des médicaments⁴³. Il y a augmentation de la biodisponibilité des médicaments qui subissent normalement un important effet de premier passage hépatique.

Distribution. On note que le vieillissement entraîne une réduction de la masse musculaire et de l'eau corporelle totale. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles (digoxine, lithium, acétaminophène, par exemple) se trouve donc diminué. L'utilisation de diurétiques peut exacerber la diminution de l'eau extracellulaire et avoir pour conséquence l'apparition d'effets indésirables. On note en revanche une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles

Tableau III : Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée

	Modifications	Signification clinique
Absorption	↑ pH gastrique	Modification du degré d'ionisation des acides faibles (↓ possible de l'absorption) et des bases faibles (↑ possible de l'absorption). Impact clinique peu significatif
	↓ motilité gastro-intestinale	Ralentissement de la vidange gastrique Augmentation du temps de transit intestinal des médicaments
	↓ concentration des protéines responsables du transport actif	↓ absorption des médicaments absorbés par transport actif (p. ex. calcium, fer, vitamine B12)
Distribution	↑ masse adipeuse	↑ volume de distribution des médicaments liposolubles par ex. les antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines
	↓ eau corporelle totale	↓ volume de distribution des médicaments hydrosolubles par ex. la digoxine, le lithium, l'acétaminophène
	↓ albumine sérique	↑ fraction libre du médicament (ex. phénytoïne, anti-inflammatoires nonstéroïdiens, warfarine)
Métabolisme	↓ flux sanguin hépatique	↓ clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction élevé
	↓ masse hépatique	↓ nombre d'hépatocytes fonctionnels
	↓ activité enzymatique	↓ des réactions de phase I, incluant possiblement les réactions d'oxydation modulées par les enzymes du cytochrome P450
Élimination	↓ filtration glomérulaire	↓ élimination des médicaments ou des métabolites actifs
	↓ sécrétion tubulaire	Accumulation des médicaments sécrétés par voie tubulaire (ex. cimétidine, triméthoprime)

(antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines, par exemple). Les patients âgés courent un risque élevé de présenter une accumulation de ces médicaments avec pour conséquence la présence d'effets indésirables^{42,43}.

Chez les personnes âgées fragiles, faisant face à un problème de dénutrition, une perte de poids ainsi qu'une réduction de la proportion de gras corporel sont à prendre en considération. Ces personnes âgées de faible poids courent le risque de recevoir des posologies médicamenteuses inappropriées à leur poids, ce qui peut entraîner des effets indésirables et de la toxicité⁴⁴.

Il faut s'attendre à une réduction de l'albumine sérique s'il y a dénutrition ou en présence de certaines pathologies (néoplasie, insuffisance cardiaque), laquelle entraîne une diminution de la fixation des médicaments à l'albumine. Chez les patients âgés ayant des valeurs d'albumine très basses, la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine est plus importante, ce qui peut entraîner des effets indésirables ou toxiques. La phénytoïne représente un exemple où l'ajustement de la posologie en fonction de l'albumine s'avère nécessaire⁴⁴.

Métabolisme. La masse hépatique est réduite avec l'âge avancé, et le flux sanguin hépatique diminue d'environ 40 %. L'activité des enzymes hépatiques, dont celle des isoenzymes du cytochrome P450, responsables des réactions de biotransformation de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) diminue, ce qui entraîne une réduction du métabolisme des médicaments qui doivent subir l'une ou l'autre de ces réactions. On n'observe aucune modification des réactions de biotransformation de phase II avec le vieillissement^{11,42-44}. Par exemple, le métabolisme du diazé-

pam (réaction de phase I) est diminué alors que celui de l'oxazépam (réaction de phase II) demeure intact.

Élimination rénale. La masse rénale et la sécrétion tubulaire sont réduites. Entre l'âge de 20 et 90 ans, la filtration glomérulaire diminue de l'ordre de 25 à 50 %. Notons que la créatinine sérique ne représente pas un indicateur fiable pour évaluer la fonction rénale en raison d'une diminution de la masse musculaire. Les valeurs de créatinine sérique demeurent donc normales en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire.

La créatinine sérique est mise en relation avec des facteurs d'ajustement, comme l'âge, le poids et le sexe de la personne. L'équation mathématique proposée par Cockcroft et Gault, qui tient compte de ces facteurs, permet d'estimer la clairance de la créatinine chez les sujets âgés afin d'ajuster la posologie des médicaments éliminés par voie rénale⁴⁵. Chez les patients dénutris ayant une créatinine sérique basse, cette formule surestime la clairance de la créatinine. Il serait préférable de mesurer la clairance urinaire de la créatinine sur une période de 24 heures ; cependant, il est souvent impossible d'obtenir de la personne âgée un échantillon sur 24 heures. Le débat lié à l'évaluation de la fonction rénale en gériatrie demeure un sujet d'actualité qui mériterait d'être approfondi et qui pourrait faire l'objet d'une publication ultérieure.

Modifications des réponses pharmacodynamiques

Une sensibilité augmentée à certains médicaments prédispose les sujets âgés aux effets indésirables. Le sujet âgé est plus sensible à l'action de certains médicaments, indépendamment des posologies administrées ou des concen-

trations sériques obtenues. On peut penser à l'apparition de troubles de l'attention et de l'équilibre avec la prise de benzodiazépines. Une sensibilité accrue est également notée avec la prise d'anticholinergiques, d'opiacées, de médicaments hypotenseurs, de chronotropes négatifs et vraisemblablement de warfarine⁴³.

En plus des interactions médicamenteuses présentes, qui résultent en une augmentation probable des taux sériques de certains médicaments consommés par monsieur P. M. (voir discussion portant sur le principe 4), les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments sont également à prendre en considération :

- *Le diabète peut se compliquer d'une gastroparésie diabétique qui pourrait affecter l'absorption des médicaments.*
- *Le propranolol subit un important premier passage hépatique qui peut être réduit avec le vieillissement, ce qui résulte en une augmentation de la biodisponibilité.*
- *Le propranolol et la tamsulosine sont fortement liés aux protéines plasmatiques (taux de liaison > 90 % à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine, respectivement) ; ces protéines sont abaissées en cas de dénutrition (albumine sérique à 32 g/l chez monsieur P. M.), ce qui augmente la fraction libre dans le sang.*
- *Le propranolol, la tamsulosine, l'oxycodone, l'acétaminophène, la mirtazapine, le clonazépam et la méthotriméprazine subissent un métabolisme hépatique de phase I qui peut être réduit chez le patient âgé, ce qui augmente les concentrations plasmatiques de ces médicaments.*
- *La metformine est exclusivement éliminée par voie rénale, de même que les métabolites de l'oxycodone (dont un métabolite actif). En utilisant le résultat de créatinine sérique à l'admission de 86 µmol/l dans l'équation de Cockcroft et Gault, on calcule une clairance de la créatinine de 1,1 ml/seconde (66 ml/minute) chez ce patient, ce qui en principe n'affecte pas significativement l'élimination rénale des médicaments.*
- *Monsieur P. M. reçoit quatre agents du système nerveux central (oxycodone, mirtazapine, clonazépam et méthotriméprazine) et deux agents hypotenseurs (propranolol, tamsulosine) dont on rapporte des modifications de l'action pharmacodynamique.*

Principe 8 : Est-ce que chacun des médicaments est prescrit à une posologie appropriée au patient âgé ?

Comme la majorité des effets indésirables des médicaments sont liés à la dose, une façon de réduire le risque iatrogène chez la personne âgée consiste à commencer le

traitement avec une dose réduite. Donc, même après avoir clairement déterminé l'indication de traiter et évalué qu'un médicament comporte potentiellement davantage de bienfaits que de risques pour le patient, il reste la question de la dose à administrer. Or les posologies gériatriques n'étant à peu près pas évaluées, les recommandations trouvées dans les monographies des médicaments demeurent très vagues⁴⁶.

À la lumière des modifications pharmacocinétiques décrites plus haut, certains principes guident l'évaluation de la posologie des médicaments administrés. Concernant la distribution des médicaments, on doit être attentif au poids corporel du patient et aux taux de protéines sériques, surtout pour les patients très âgés ou chez qui une perte de poids est intervenue dans les derniers temps. Pour ce qui est du métabolisme hépatique, comme les variations inter-individuelles sont très importantes et que l'insuffisance hépatique est relativement peu fréquente, il faut davantage s'intéresser aux voies de métabolisme, comme les différentes isoenzymes du cytochrome P450 impliquées, pour détecter les interactions potentielles. Enfin, on devrait systématiquement évaluer la fonction rénale en estimant la clairance de la créatinine et revoir les posologies administrées des médicaments ou des métabolites actifs éliminés par voie rénale lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 1 ml/seconde (60 ml/minute).

On doit également prendre en considération la sensibilité accrue aux effets de certains médicaments. Concernant les médicaments pour le système nerveux central, on devrait limiter la posologie maximale administrée à la moitié de la dose maximale permise chez l'adulte plus jeune. Quant aux médicaments pour le système cardiovasculaire, ce n'est pas tant la dose maximale des antihypertenseurs qu'on doit remettre en question que la dose initiale et la vitesse d'augmentation de la posologie en raison du risque accru d'hypotension orthostatique. On limite la posologie de l'hydrochlorothiazide à 25 mg par jour pour éviter les troubles hydroélectrolytiques. Les doses moyennes de digoxine et de warfarine sont moindres que chez les plus jeunes pour obtenir le même effet thérapeutique.

En évaluant la posologie des médicaments administrés, on doit également être attentif aux doses de médicaments potentiellement trop faibles, qui ne permettent pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques ou qui n'auraient plus leur utilité⁶.

Dans le cas de monsieur P. M. :

- *La dose maximale de mirtazapine devrait être de 30 mg par jour ou exceptionnellement 45 mg par jour.*
- *La dose de clonazépam ne devrait pas dépasser 2 mg par jour.*
- *Le traitement avec un analgésique narcotique est*

habituellement entamé à une dose de 1 à 2,5 mg en équivalent morphine par dose, jusqu'à 4 à 10 mg par jour. On doit être prudent avec l'utilisation des comprimés d'oxycodone-acétaminophène, puisqu'ils contiennent au minimum 5 mg d'oxycodone par comprimé, soit 10 mg en équivalent morphine (dose initiale quotidienne administrée en une seule dose).

- La dose de propranolol pourrait être appropriée, mais elle ne tient pas compte des considérations pharmacocinétiques ni des interactions médicamenteuses décrites plus haut.

Principe 9 : Les concentrations plasmatiques obtenues des médicaments à faible index thérapeutique se situent-elles dans le bas de l'intervalle thérapeutique ?

Il importe d'accorder une attention particulière aux médicaments avec index thérapeutique étroit, tels la warfarine, la digoxine, les antidépresseurs tricycliques, la phénytoïne et autres anticonvulsivants, le lithium, etc. En effet, la population gériatrique est particulièrement exposée au risque d'effets indésirables avec l'usage de ces médicaments.

Le risque d'hospitalisations ou de visites à l'urgence était trois fois plus élevé parmi les patients qui prenaient des médicaments à faible index thérapeutique dans une étude menée auprès d'une population âgée en résidence offrant des soins intermédiaires⁴⁷. Une étude rétrospective américaine, portant sur des patients ayant atteint ou dépassé 65 ans, a analysé 177 504 visites à l'urgence pour effets indésirables médicamenteux. Elle a relevé que la warfarine à elle seule était associée à 17,3 % de ces visites. Dans le cas des visites liées à un effet indésirable de la digoxine, la dose était considérée comme « adéquate », soit = 0,125 mg/jour, dans 45,5 % des cas⁴⁸.

Dans une étude prospective, Miura et ses collaborateurs ont évalué auprès de 1333 patients la relation entre les concentrations plasmatiques et la fréquence des cas de toxicité associée à la digoxine lors d'un traitement à long terme. Les auteurs rapportent que, chez les patients de plus de 71 ans, l'incidence de toxicité était de 26,5 % malgré le fait que la concentration plasmatique se situait à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique. Les manifestations cliniques consistaient en des nausées, la perte d'appétit, des vomissements, la vision brouillée et des troubles du rythme. Notons que ces patients avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine de $97,5 \pm 17,6$ ml/min)⁴⁹. Chez les sujets âgés prenant des médicaments à faible index thérapeutique, les effets indésirables ou toxiques sont souvent présents dans les valeurs normales de la fourchette des concentrations plasmatiques. Il faut donc viser les valeurs inférieures de la fenêtre thérapeutique.

Principe 10 : Quelles sont les interventions à effectuer en priorité ?

Déterminer les problèmes prioritaires

Tel qu'illustré par le cas de monsieur P. M., le patient âgé peut présenter un ensemble complexe de problèmes multiples, souvent à caractère atypique. Il devient ainsi parfois difficile de distinguer l'ordre de priorité, et même le degré d'urgence des différents problèmes.

De façon générale, les problèmes de santé peuvent être abordés selon l'ordre de priorité suivant, en tenant compte de l'évaluation des membres de l'équipe multidisciplinaire, de même que des perceptions de la personne âgée et de sa famille : 1) problèmes menant à la consultation ou à l'hospitalisation ; 2) problèmes causant une détérioration récente de l'autonomie fonctionnelle de la personne âgée ; 3) problèmes causant des symptômes dérangeants pour la personne âgée ; 4) mesures de prévention permettant, entre autres, d'éviter les complications des problèmes de santé. On constate que les problèmes moins prioritaires sont tout de même importants, puisque le fait de les prendre en considération permet d'éviter à moyen ou à long terme la survenue de déficiences qui pourraient affecter davantage l'autonomie fonctionnelle.

Mettre en œuvre le plan de soins pharmaceutiques

Ajuster la pharmacothérapie. L'évaluation de la pharmacothérapie amène le pharmacien à proposer des ajustements. L'introduction ou la cessation d'un médicament demandent l'évaluation préliminaire de plusieurs paramètres dans la population gériatrique. Un résumé de ces considérations est présenté dans les tableaux IV et V.

Planifier le suivi des indicateurs d'efficacité et d'innocuité. Le suivi adéquat de la pharmacothérapie est un élément essentiel afin de prévenir efficacement les problèmes liés aux médicaments. Le suivi doit comprendre les trois éléments suivants : efficacité, innocuité et observance⁵⁰.

Sur le plan de l'efficacité, il faut déterminer des paramètres de surveillance qui sont réalistes et mesurables⁵¹. Ces paramètres doivent refléter les objectifs thérapeutiques déterminés au début du traitement. Certains peuvent être facilement mesurables, tels les signes vitaux ou les valeurs de laboratoire. Dans d'autres cas où l'évaluation est plus subjective (symptômes parkinsoniens, troubles du comportement ou incontinence urinaire, par exemple), l'utilisation d'échelles, de grilles d'évaluation ou de journaux de bord peut s'avérer d'une aide précieuse. L'apport des membres de l'équipe multidisciplinaire est inestimable dans ces derniers cas. Le suivi des symptômes liés à une maladie doit aussi refléter la présentation gériatrique de celle-ci. Par exemple, chez un patient âgé atteint d'insuffisance cardiaque, il faut porter une attention particulière aux symptômes non spécifiques, comme la léthargie, la confusion, l'hypotension orthostatique ou les chutes,

Tableau IV : Principes d'introduction d'un médicament en gériatrie

- Préciser l'indication :
 - Établir les objectifs de traitement en considérant l'autonomie fonctionnelle, la qualité de vie, l'état cognitif, les préférences du patient et le pronostic vital
 - Considérer les différents moyens d'intervention :
 - Mesures non pharmacologiques et pharmacologiques
 - Essais thérapeutiques antérieurs, réactions indésirables, non-observance
 - Évaluer les bienfaits et les risques potentiels du traitement:
 - Efficacité : peut-on s'appuyer sur des données probantes ?
 - Innocuité : est-ce que les risques surpassent les bienfaits (présence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses, interventions non justifiées en relation avec le niveau de soins) ?
 - Tenir compte de considérations pratiques :
 - Préférences du patient, limitations cognitives et fonctionnelles
 - Fréquence, voie et mode d'administration du médicament
 - Déterminer la posologie du médicament :
 - Ajuster la posologie en tenant compte des caractéristiques du patient (faible poids, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique)
 - Pour la majorité des problèmes de santé chroniques (situations non urgentes) : débiter au ¼ ou à la ½ de la dose adulte habituelle
 - Augmenter graduellement la posologie
 - Éviter les doses supra ou sous-thérapeutiques
 - Évaluer les résultats obtenus dans les délais appropriés au problème de santé traité :
 - Mesurer l'efficacité en fonction du but initial du traitement
 - Mesurer les paramètres d'innocuité
 - Évaluer l'observance au traitement
 - S'assurer d'une continuité de soins
 - Si possible, apporter une seule modification à la fois à la pharmacothérapie
-

Tableau V : Principes de cessation d'un médicament en gériatrie

- Établir et inscrire au dossier l'indication de retirer un médicament :
 - Absence de données probantes sur l'efficacité du médicament
 - Absence d'indication thérapeutique claire
 - Duplication thérapeutique
 - Effets indésirables surpassant les bienfaits
 - Médicament inapproprié au patient
 - Résultats thérapeutiques non atteints
 - Présence d'une cascade médicamenteuse
 - Inobservance
 - Modification significative de l'état du patient nécessitant une réévaluation des objectifs des thérapies en cours
 - À moins d'une urgence, procéder à une diminution graduelle du médicament lorsque son retrait peut provoquer des symptômes de sevrage ou une décompensation du problème de santé traité (ex. : anticholinergiques, anticonvulsivants, antidépresseurs, antihypertenseurs, antiparkinsoniens, antipsychotiques, benzodiazépines, bêta-bloqueurs, narcotiques)
 - Évaluer la consommation réelle du patient avant d'établir un plan de sevrage
 - Tenir compte de la dose du médicament et de la durée du traitement en cours dans l'établissement du plan de sevrage
 - Tenir compte de la demi-vie d'élimination et du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre entre chaque diminution de dose
 - Si possible, effectuer un seul changement à la fois
 - Expliquer au patient ou à sa famille la raison de la cessation de la thérapie
 - Surveiller les symptômes de retrait ou la réapparition du problème de santé
-

en plus des paramètres standards de suivi, tels la dyspnée, l'œdème ou le poids⁵².

La fréquence du suivi doit être adaptée en fonction du délai nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique, ce qui dépend principalement des données pharmacocinétiques mais aussi de l'action pharmacodynamique du médicament. L'effet thérapeutique maximal d'un médicament peut ne pas être observé au moment où les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, et on pour-

rait être tenté d'ajuster le traitement trop tôt. C'est le cas, entre autres, avec les hypoglycémifiants oraux, les antihypertenseurs, les antidépresseurs et la warfarine.

Sur le plan de l'innocuité, on devrait présumer que toutes les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables des médicaments. Les choix thérapeutiques devraient permettre l'atteinte des objectifs sans causer ou aggraver les syndromes gériatriques. Il est donc nécessai-

re de définir un plan de suivi de façon assez précise pour distinguer les syndromes gériatriques des effets indésirables, car ces derniers sont réversibles dans la majorité des cas. Lorsqu'il est pertinent de le faire, on devrait inclure dans le plan de surveillance les signes vitaux, les valeurs de laboratoire et les dosages sériques des médicaments, car ce sont les paramètres les plus facilement mesurables. Des experts ont développé et publié des indicateurs de la qualité des soins aux personnes âgées vulnérables, dont quelques-uns portent sur le suivi des médicaments et peuvent guider le pharmacien dans la mise en œuvre de son plan de suivi, comme la mesure des électrolytes lors de l'ajout d'un diurétique⁵³. Les lecteurs qui désirent prendre connaissance de l'ensemble des indicateurs de la qualité de l'acte sont invités à consulter l'article de Shrank et collaborateurs⁵³.

Réduire les barrières à l'adhésion au traitement.

L'adhésion au traitement fait partie intégrante du suivi gériatrique⁵⁰. Il est indispensable d'identifier les barrières à l'adhésion, car des solutions peuvent être apportées, surtout lorsque celles-ci sont liées aux limitations fonctionnelles du patient. On retrouve parmi les solutions possibles : 1) la simplification du régime médicamenteux, en évitant de multiplier les moments de prise des médicaments, les dispositifs différents (par exemple, gouttes ophtalmiques, aérosols-doseurs, timbres cutanés) et les médicaments prescrits « au besoin » ; 2) la remise au patient d'instructions claires et concises, nécessaires à la bonne utilisation des médicaments ; 3) l'élaboration conjointe avec le patient d'un horaire d'administration de la médication qui tienne compte de ses habitudes de vie ; 4) l'adaptation des différents systèmes d'aide à la prise des médicaments (piluliers hebdomadaires, cartes alvéolées) selon les besoins de la personne âgée^{10,54}.

Assurer la continuité des soins. La qualité des soins est un facteur important dans la prévention des événements indésirables associés aux médicaments. La planification de la continuité des soins devrait faire partie intégrante des soins de qualité⁵³. Les résultats de l'évaluation de la pharmacothérapie, les objectifs de traitement établis, les ajustements apportés à la pharmacothérapie, les indicateurs de l'efficacité et de l'innocuité à surveiller et les résultats obtenus devraient être communiqués aux professionnels de la santé concernés par les soins au patient âgé lorsque celui-ci change d'environnement⁵⁵.

Dans le cas de monsieur P. M., il fallait agir promptement afin d'obtenir des améliorations de la marche et de l'équilibre qui soient visibles pour le patient si on voulait sauvegarder sa collaboration. Un plan de cessation de médicaments et de réajustement de la pharmacothérapie a été élaboré conjointement avec l'équipe médicale, le patient et son épouse.

- La tamsulosine a été retirée sans sevrage.

- *Un plan de sevrage était nécessaire pour le retrait de la méthotriméprazine, de l'oxycodone, du clonazépam, de la mirtazapine et du propranolol. Nous avons procédé comme suit :*

- Le patient a rapidement été sevré de la méthotriméprazine, qui lui a été retirée.

- La dose de propranolol a été diminuée à 120 mg L.A. une fois par jour, puis à 40 mg deux fois par jour, avec comme intention le retrait du médicament.

- L'acétaminophène a été prescrit à raison de 650 mg quatre fois par jour régulièrement et le patient a été sevré de l'oxycodone, qui lui a été retiré.

- Le patient a progressivement été sevré du clonazépam ; durant le sevrage, l'oxazépam a été introduit à une dose de 15 mg au coucher.

- La dose de mirtazapine a été diminuée à 30 mg au coucher, avec comme intention le retrait du médicament.

- *Les mesures non pharmacologiques suivantes ont été prescrites : mesures pour contrer l'hypotension orthostatique (encourager l'hydratation, le sel dans l'alimentation, le port de bas élastiques, etc.) et mesures antalgiques en physiothérapie.*

- *Les paramètres de suivi suivants ont été vérifiés : mesures de pression artérielle et de fréquence cardiaque en position couchée et debout ; tests de mobilité et d'équilibre en physiothérapie ; symptômes parkinsoniens à l'examen médical ; tests d'évaluation cognitive ; grille de sommeil ; observation quotidienne de la douleur lombaire et des répercussions fonctionnelles par les membres de l'équipe ; symptômes de prostatisme, calendrier mictionnel et mesures du résidu vésical à l'aide d'un appareil à ultrasons ; bilan nutritionnel ; suivi des symptômes liés au retrait des médicaments.*

À la fin du séjour hospitalier d'une durée de deux semaines, une rencontre avec le patient et son épouse a permis de revoir les changements apportés à la pharmacothérapie :

- *Médicaments retirés : tamsulosine, méthotriméprazine, oxycodone-acétaminophène et les laxatifs (sennosides, docusate de sodium, huile minérale, graines de lin).*

Médicaments en période de retrait progressif :

- *Clonazépam 0,25 mg au coucher pendant une semaine, puis 0,125 mg au coucher pendant une semaine puis cesser*

- *Mirtazapine 30 mg, 1 comprimé par jour au coucher*

- *Propranolol 40 mg, 1 comprimé deux fois par jour*

Médicaments ajoutés :

- *Acétaminophène 325 mg, 2 comprimés quatre fois par jour*

- Oxazépam 15 mg, 1 comprimé par jour au coucher
- Médicaments poursuivis sans modification : formotérol, hydroxychloroquine, aspirine, metformine, calcium et vitamine D.

La rencontre a aussi permis de leur donner des instructions verbales et écrites sur l'indication et la posologie des médicaments prescrits et d'adapter l'horaire de prise des médicaments aux habitudes du patient. On doit mentionner que le patient a retrouvé un horaire de sommeil normal durant l'hospitalisation.

Discussion

Les principes d'évaluation de la pharmacothérapie proposés dans cet article visent davantage une pharmacothérapie appropriée que la diminution de la polymédication chez la personne âgée. L'utilisation de plusieurs médicaments pour traiter des maladies chroniques multiples est potentiellement justifiée. Les lignes directrices de traitement des maladies chroniques encouragent le recours à de nombreux médicaments afin de maximiser les bienfaits du traitement pour la maladie, selon les données probantes existantes. Par contre, les études à répartition aléatoire contrôlées prises en considération pour émettre des recommandations de traitement ont inclus une proportion insuffisante de patients âgés souffrant de pathologies multiples et recevant de nombreux médicaments. Ceci complique l'extrapolation des résultats et l'évaluation des bienfaits et des risques dans la pratique clinique courante en gériatrie^{56,57}.

Même si elle est souvent indiquée et inévitable, la polymédication augmente néanmoins le risque d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et de non-adhésion au traitement. Toutefois, une proportion non négligeable d'événements indésirables associés aux médicaments est potentiellement évitable. En présence d'une polymédication, le pharmacien, en collaboration avec les autres intervenants de la santé, doit porter une plus grande attention à l'évaluation de l'atteinte des objectifs de traitement et au suivi de l'innocuité du traitement pharmacologique⁵⁸. De plus, la communication entre les professionnels de la santé de différents milieux de pratique doit inclure les informations pertinentes pour diminuer le risque d'erreurs ou d'événements indésirables.

À la fin du séjour hospitalier, la démarche de monsieur P. M. s'était grandement améliorée et était plus assurée, ce qui réduit le risque de chutes. Le ralentissement psychomoteur étant moins marqué, le patient a également récupéré sur le plan cognitif (MMSE de 19/30 à l'admission à 22/30 au congé), tout en disposant encore d'un potentiel d'amélioration.

L'hypotension orthostatique était traitée à l'aide de mesures non pharmacologiques, et le traitement sera à revoir une fois les sevrages de médicaments terminés. Le parkinsonisme a disparu et la douleur lombaire était bien maîtrisée. Monsieur P. M. était également plus autonome pour faire les activités de la vie quotidienne. Il a été dirigé vers l'hôpital de jour pour poursuivre les traitements de réadaptation pour son déconditionnement, pour le suivi de son état nutritionnel de même que pour compléter les interventions en ergothérapie.

Le sommaire de l'évaluation de l'équipe multidisciplinaire, avec l'accent mis sur l'impact des médicaments sur l'atteinte fonctionnelle du patient et les améliorations obtenues suite aux ajustements du traitement, est communiqué au médecin généraliste du patient, à son pharmacien d'officine et à l'équipe de l'hôpital de jour. Des recommandations sont émises afin de poursuivre les sevrages amorcés du clonazépam, de la mirtazapine et du propranolol. L'indication visant à commencer la prise d'une statine et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et à intervenir sur la cessation tabagique pourra être revue plus tard, lorsque l'autonomie fonctionnelle sera maximisée, que l'hypotension orthostatique pourra être réévaluée sans facteur aggravant (médicaments, immobilisation), que le poids sera stabilisé et la dénutrition corrigée, ces derniers problèmes compromettant davantage le pronostic du patient.

Conclusion

Un processus d'évaluation fondé sur des principes gériatriques peut guider le pharmacien qui veut entreprendre l'évaluation de la pharmacothérapie d'un patient âgé. Cette évaluation est requise pour toute personne âgée qui reçoit de nombreux médicaments et qui présente une modification de son état de santé ou une détérioration de son autonomie fonctionnelle, puisque les nouveaux symptômes ou syndromes gériatriques pourraient être liés à des effets indésirables dus aux médicaments, à des interactions médicamenteuses ou à la non-adhésion au traitement, et sont ainsi potentiellement réversibles.

Pour toute correspondance :

Josée Bergeron, pharmacienne
 CSSS – Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
 Hôpital et centre d'hébergement Argyll
 375, rue Argyll
 Sherbrooke (Québec) J1J 3H5
 Téléphone : 819 821-1150 poste 46110
 Télécopieur : 819 821-6923
 Courriel : jbergeron3.csss-iugs@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med* 2003;139:425-9.
2. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
3. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005;22:375-92.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
5. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-43.
6. De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging* 2007;24:733-60.
7. Lowe CJ, Petty DR, Zermansky AG, Raynor DK. Development of a method for clinical medication review by a pharmacist in general practice. *Pharm World Sci* 2000;22:121-6.
8. Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, Landsman PB, Schmadler KE, Pulliam CC et coll. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother* 1997;31:543-8.
9. Lebel P, Massé-Thibaudeau G. Programme de formation à l'interdisciplinarité. Cahier de formation pour les formateurs. Module 7 : Le plan d'intervention interdisciplinaire. Montréal: Institut universitaire de gériatrie de Montréal; 1999. p. 7-8.
10. Schneider MP, Locca JF, Bugnon O, Conzelmann M. L'adhésion thérapeutique du sujet âgé ambulateur: quels déterminants et quel soutien? *Rev Med Suisse* 2006;2:664-6, 669-70.
11. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:113-21.
12. Jackson SH, Mangoni AA, Batty GM. Optimization of drug prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:231-6.
13. Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA* 1999;282:113-5.
14. Gurwitz JH, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med* 2002;162:1670-2.
15. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1516-23.
16. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Relationship of in-hospital medication modifications of elderly patients to postdischarge medications, adherence, and mortality. *Ann Pharmacother* 2008;42:783-9.
17. Ennis KJ, Reichard RA. Maximizing drug compliance in the elderly. Tips for staying on top of your patients' medication use. *Postgrad Med* 1997;102:211-3, 218, 223-4.
18. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM et coll. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:36-43.
19. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-5.
20. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;38:303-12.
21. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13:357-79.
22. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M et coll. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
23. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC et coll. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.
24. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P et coll. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-47.
25. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26.
26. Chutkan DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:122-39.
27. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1719-23.
28. Golden AG, Petropoulos JB, Silverman MA, Musson N, Hamdan K. The use of oral nutritional supplements and anorectic medications in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:724-6.
29. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG et coll. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.
30. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13.
31. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003;348:42-9.
32. Tamblin RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996;154:1177-84.
33. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-91.
34. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12:485-94.
35. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652-8.
36. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780-91.
37. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096-9.
38. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
39. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
40. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008;37:138-41.
41. Mallet L, Grenier L. Les médicaments potentiellement inappropriés. Dans: Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G, rédacteurs. *Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie*. Québec: Les Presses de l'Université Laval; 2003. p. 121-7.
42. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
43. Grenier L. Pharmacocinétique et pharmacodynamie. Dans: Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G, rédacteurs. *Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie*. Québec: Les Presses de l'Université Laval; 2003. p. 77-98.
44. Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm* 2008;23:324-34.
45. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
46. Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen (Parts I and II). *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:452-69.
47. George J, Munro K, McCaig D, Stewart D. Risk factors for medication misadventure among residents in sheltered housing complexes. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:171-6.
48. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
49. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34:427-32.
50. Cepeda OA, Morley JE. Polypharmacy, is this another disease? Dans: Pathy MS, Sinclair AJ, Morley JE, rédacteurs. *Principles and Practices of Geriatric Medicine*. 4 éd. West Sussex (England): John Wiley & Sons; 2006. p. 215-21.
51. Besdine RW. Establishing therapeutic objectives: quality of life issues. Dans: Beers MH, Berkow R, rédacteurs. *The Merck Manual of Geriatrics*. 3 éd. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co; 2000. p. 112-14.
52. Lindblad CI, Gray SL, Guay DRP, Hajjar ER, McCarthy TC, Hanlon JT. Geriatrics. Dans: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6 éd. New York: McGraw-Hill Companies; 2005. p. 103-13.
53. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(Suppl 2):S373-82.
54. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* 2008;25:307-24.
55. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 2007;297:831-41.
56. Tinetti ME, Bogardus ST, Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-4.
57. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
58. Gurwitz JH. Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med* 2004;164:1957-9.