

Formulaire **MRS** 2007

**Guide pour la prescription rationnelle
de médicaments chez les personnes âgées**

Project Farmaka
Centre Académique de Médecine Générale UCL
Werkgroep Huisartsenformularium OCMW Gent

Table des matières

Index des médicaments sélectionnés et indications de ceux-ci

Introduction	1
Système cardiovasculaire	17
Système gastro-intestinal	75
Système respiratoire	117
Douleur et inflammation	149
Soins palliatifs	187
Système nerveux	271
Système hormonal	307
Infections	337
Vitamines en minéraux	389
Dermatologie	417
Affections oculaires	463
Affections otorhinobuccopharyngées	475
Trousse d'urgence	505
Index des médicaments sélectionnés	510

Introduction

Présentation

Le présent formulaire pharmacothérapeutique vous est présenté comme un **document de référence** possible pour guider la prescription de médicaments chez des patients âgés résidant en Maison de Repos (MR) ou en Maison de Repos et de Soins (MRS).

L'arrêté royal du 24 juin 1999 («Fixation de normes pour la reconnaissance particulière des Maisons de Repos et de Soins»), paru au moniteur du 29 février 2000, décrit les tâches du médecin coordinateur et conseiller (MCC) en Maison de Repos et de Soins. Une des tâches du MCC est décrite comme suit: «pour ce qui est des médicaments, il s'agira au moins de rédiger et d'utiliser un formulaire pharmaceutique». Aucune précision n'est cependant donnée quant à la constitution et au contenu de ce formulaire. L'arrêté royal précise: «tous les médecins qui traitent un ou plusieurs résidents s'engagent à contribuer à la rédaction et à l'utilisation du formulaire pharmaceutique».

Dans ce contexte, différents partenaires de l'univers de la médecine générale ont pris l'initiative de travailler à l'élaboration d'un formulaire national qui serait mis à la disposition des MRS. Au sein d'un large forum regroupant les sociétés scientifiques, les organisations professionnelles et les universités (liste: voir colophon), et grâce au soutien financier de l'INAMI, un projet national a été mis sur pied en 2003; ce dernier avait pour objectif d'élaborer un formulaire mis à jour et de rassembler les initiatives visant à en stimuler l'utilisation. L'édition 2004 fut la résultante de la première phase du projet. Le «Huisartsen Geneesmiddelenformularium» du CPAS de Gand en a été la source d'inspiration et le point de départ. Ce formulaire était utilisé depuis 10 ans, et était le fruit d'une bonne expérience dans l'élaboration, la réévaluation et la mise à jour d'un formulaire.

Pour l'édition 2007, tous les chapitres ont été mis à jour et retravaillés. Dans chaque chapitre, un texte introductif motive les choix médicamenteux faits. Une version électronique est consultable sur notre site web dont l'adresse est <http://www.formularium.be>.

1. Buts du formulaire

Ce Formulaire MRS est conçu pour être un outil de référence pour la prescription de médicaments chez les personnes âgées. Ceci signifie que le choix des médicaments n'est pas limitatif et possède encore moins un caractère coercitif. La sélection invite à une prescription rationnelle. Seules les pathologies courantes sont reprises dans les indications. Pour les traitements plus spécifiques, une référence à d'autres échelons de soins est faite. Le formulaire est un document de travail vivant, conçu par des praticiens (généralistes et pharmaciens) pour des praticiens (généralistes, pharmaciens, infirmières, kinésithérapeutes et autres soignants). Une réévaluation et une mise à jour permanente sont les garants d'une adéquation aux données scientifiques les plus récentes. Enfin, c'est un instrument qui peut favoriser une meilleure communication entre toutes les disciplines qui sont concernées par la prescription, la délivrance et l'administration de médicaments: médecins, pharmacien(ne)s, infirmier(e)s.

Dans les indications pour lesquelles une prise en charge non médicamenteuse est importante, il peut également favoriser un échange entre différentes disciplines (ergothérapeute, kinésithérapeute, auxiliaires de soins,...). Il faut également rappeler que tout choix thérapeutique doit faire l'objet d'une concertation ouverte et documentée entre le prescripteur, le patient et, dans de nombreuses situations le nécessitant, avec les autres soignants.

2. Méthodologie

• Motivations initiales

Différentes conditions sont nécessaires pour qu'un formulaire pharmaceutique soit un outil de référence scientifique. Pour favoriser un comportement de prescription de haute qualité, il est nécessaire d'adopter des critères rigoureusement scientifiques.

Les choix doivent également être économiquement responsables. Ensuite, ce formulaire doit être suffisamment complet en envisageant les pathologies les plus fréquentes rencontrées dans le champ de la médecine générale. La sélection des médicaments doit, ultérieurement, être opérée en fonction du groupe-cible spécifique, c'est à dire les résidents des MRS (et par extension, toutes les personnes âgées en maison de repos ou à leur domicile). Enfin, l'efficacité des prises en charge thérapeutiques non médicamenteuses doit être prise en considération.

• Critères de sélection

La sélection d'un traitement repose sur les meilleures preuves scientifiques actuelles disponibles d'efficacité d'une molécule ou d'un traitement non médicamenteux. Nos choix sont donc basés sur les études de méthodologie fiable et les plus récentes possibles. Notre méthodologie de sélection et d'évaluation de ces études est décrite plus largement dans le Formul R info/Genesmidelenbrief de février 2006. Le type d'étude le plus fiable est la RCT ou étude randomisée, contrôlée, de préférence en double-aveugle et, pour notre public-cible, réalisée chez des personnes âgées et de préférence en première ligne de soins. Pour cette édition 2007 du Formulaire MRS, notre recherche systématique dans la littérature a été cloturée fin mai 2006.

Pour une sélection d'une molécule, d'autres critères sont pris en considération: une gamme de présentation adéquate, la facilité d'emploi et le coût.

• Sources scientifiques utilisées systématiquement

1. Les guides de pratique clinique (guidelines) ou recommandations de bonne pratique qui sont recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines", disponibles sur le site web de Project Farmaka². Nous suivons, plus particulièrement, les guidelines avec une méthodologie «labellisée». A l'étranger, ce sont: SIGN³, NICE⁴, Prodigy⁵, ANAES⁶, Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap⁷,... En Belgique, nous suivons les recommandations de bonne pratique (RBP) belges, les recommandations de bonne pratique du BAPCOC⁸, de la SSMG⁹ et du WVVH¹⁰.
2. Les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en donnent en outre des commentaires: Clinical Evidence¹¹, les Fiches de Transparence¹², Minerva¹³, Evidence-Based Medicine¹⁴, Evidence-Based Mental Health¹⁵, ACP-Journal Club¹⁶, Journal Watch¹⁷,...
3. La Cochrane Collaboration¹⁸ avec ses différentes bases de données, mais surtout les synthèses méthodiques (avec leurs méta-analyses).
4. Les publications originales des études randomisées et contrôlées (RCTs) dans les grandes revues internationales: e.a. British Medical Journal¹⁹, Annals of Internal Medicine²⁰, New England Journal of Medicine²¹, Lancet²², JAMA²³, Archives of Internal Medicine²⁴, ... Des revues gériatriques importantes (e.a. le Journal of the American Geriatrics Society²⁵) sont systématiquement lues.
5. Les sources de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB)²⁶: Folia Pharmacotherapeutica (Belgique)²⁷, La Revue Prescrire (France)²⁸, Genesmiddelenbulletin (Hollande)²⁹, Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume Uni)³⁰ principalement, mais aussi Australian Prescriber (Australie)³¹, Arzneimittelbrief³² et Arznei-Telegramm³³ (Allemagne), Therapeutics Initiative (Canada)³⁴,...
6. Des sites d'information pharmacothérapeutique indépendante mentionnant les publications récentes avec un résumé de celles-ci: e.a. InfoPOEMs, National Prescribing Centre (NHS – Royaume Uni),...

7. Les traités de pharmacologie, les formulaires et répertoires nationaux ou internationaux: le Répertoire Commenté des Médicaments³⁵, Farmacotherapeutisch Kompas³⁶, le British National Formulary³⁷, Martindale³⁸, Meyler's side effects of drugs³⁹, le Geriatric Dosage Handbook⁴⁰, le Managing Clinically Important Drug Interactions⁴¹, Drug Information AHFS⁴².
8. Les consensus de l'INAMI⁴³ et plus particulièrement les recherches dans la littérature effectuées pour leur préparation.
9. Les notices scientifiques des médicaments⁴⁴.

▪ Les chapitres

Chaque chapitre est élaboré grâce à la collaboration d'une équipe de travail. Chacune de ces équipes est animée par un responsable et est dotée d'un responsable d'édition. Elle suit en permanence la littérature qui concerne son sujet. La rédaction est un processus dynamique. En complément de ce travail d'équipe, la possibilité est offerte aux médecins et pharmaciens des associations scientifiques, des universités et des organisations professionnelles (voir colophon) de revoir les sélections et d'apporter des commentaires critiques à propos de chaque chapitre. La sélection des chapitres du formulaire est calquée sur la répartition pertinente des chapitres du répertoire commenté des médicaments³⁵: système cardiovasculaire, système gastro-intestinal, système respiratoire, douleur et inflammation, système nerveux, système hormonal, infections, vitamines et minéraux, médicaments à usage dermatologique, médicaments à usage ophtalmologique, médicaments à usage ORL. En complément de ces chapitres classiques, un choix de médicaments en soins palliatifs ou pour la constitution d'une trousse d'urgence est également proposé.

Les termes techniques

Pour une explication des termes techniques utilisés dans le texte, nous vous renvoyons au glossaire édité par Minerva⁴⁵.

▪ Les fiches

Toutes les fiches médicamenteuses de ce formulaire présentent la même structure:

- mention de la molécule sélectionnée
- indications
- contre-indications: seules les contre-indications les plus fréquentes et/ou formelles sont indiquées; pour les contre-indications rares et moins formelles, nous faisons référence à la notice des médicaments
- posologie basée dans la majorité des cas sur les sources qui ciblent les personnes âgées
- précautions particulières
- effets indésirables: seuls les effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves sont indiqués; pour les effets indésirables rares et moins graves nous référons à la notice des médicaments
- interactions avec d'autres médicaments ou avec des aliments: seules les interactions cliniquement significatives sont reprises; les interactions pharmacocinétiques liées aux cytochrome P450 (voir p. 14) et les risques liés à l'allongement de l'espace QT (voir p. 13) sont, entre autres, mentionnés
- dénomination commune internationale pour la prescription en DCI: les conditions complètes d'une prescription correcte en DCI sont mentionnées plus loin (voir p. 15)
- prix des spécialités: tableaux des spécialités disponibles reprenant les dosages et les conditionnements, le coût et une information sur le remboursement au moment de la réalisation du formulaire (+ modalités de conservation quand cela est nécessaire). La sélection des médicaments est présentée dans les tableaux sur la base du coût (telle que mentionnée sur le site web du CBIP). Le produit le moins cher, au moment de la rédaction de la fiche, est en tête de liste, suivant l'index déterminé par le CBIP. Cet index correspond au coût par unité, c'est-à-dire le rapport entre le ticket modérateur en eurocents (pour les assurés ordinaires) et le nombre d'unités (par exemple un comprimé pour les formes solides; pour les formes liquides, une unité correspond à 1 ml).

- préparations magistrales avec la molécule sélectionnée (+ modalités de conservation quand cela est connu) avec mention des modalités de remboursement ou, pour les préparations non remboursées, du prix indicatif, calculé sur base de la tarification de l'INAMI. Ces formules magistrales ont soit été extraites du FN IV et VI, soit du FTM⁴⁶ pour les préparations dermatologiques, soit établies avec la précieuse collaboration de QMP⁴⁷.
- mention de la possibilité de broyer les différentes présentations solides de ces médicaments, si cette information est officiellement disponible. Les sources consultées sont les notices ainsi que les documents établis par des pharmaciens hospitaliers qui ne manipulent pas de génériques (ce qui explique le manque d'information pour ces produits).
La sécabilité du médicament est indiquée dans le tableau par l'abréviation "séc."

3. Formul R/info - Geneesmiddelenbrief

Une revue est associée à ce formulaire: Formul R info – Geneesmiddelenbrief qui paraît en français et en néerlandais. Elle contient les motivations détaillées du choix des médicaments sélectionnés, chapitre par chapitre. Elle présente également les raisons de la non sélection de certains produits. La rubrique permanente «Nouvelles brèves» présente des informations pertinentes, récemment parues, et qui concernent le domaine pharmacothérapeutique. Cette revue paraît cinq fois par an sous la forme papier et est également accessible sur le site web.

4. Révision permanente

Une version totalement remaniée du formulaire paraît au début de chaque année sous la forme papier. Dans l'intervalle, les informations nouvelles ou les modifications importantes sont disponibles grâce au Formul R info - Geneesmiddelenbrief ou sur le site web.

5. Initiatives pour l'utilisation d'un formulaire

Après la constitution et la mise à disposition du présent formulaire, il est prévu d'accompagner l'utilisation d'un formulaire en général, aussi bien au niveau local que national.

Pour de plus amples renseignements, vous pouvez prendre contact avec une des personnes de référence, dont l'adresse figure ci-dessous:

Pour la partie francophone du pays: Michel Jehaes; e-mail: support@formularium.be, et Joël Baguet.

Pour la partie néerlandophone du pays: en collaboration avec l'association Crataegus/VHNI⁴⁸.

6. Réactions ou questions

Faites connaître votre avis sur l'utilisation d'un formulaire à la rédaction!

Un dialogue pourra s'installer et contribuer à améliorer une utilisation de celui-ci dans la **pratique**.

Contact: support@formularium.be

Toute réaction ou question à propos du **contenu** du formulaire peut être adressée à:

redact@formularium.be

Toute **question administrative** (commandes, changements d'adresse, ...) peut être adressée à:
secret@formularium.be

Références

1. Anonymous. Methodologie bij het opstellen van het RVT-Formularium. Geneesmiddelenbrief 2006;1:1-7. <http://www.formularium.be/nl/geneesmiddelenbrief.html>
2. http://www.farmaka.be/ebm_guide.php
3. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/>
4. NICE. Nationale Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?c=20034>
5. Prodigy. Department of Health (NHS). <http://www.prodigy.nhs.uk/ClinicalGuidance/>
6. ANAES. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. <http://www.anaes.fr/>
7. NHG. Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap. <http://nhg.artsennet.nl>
8. BAPCOC. Recommandations pour un bon usage des antibiotiques, Belgique. www.health.fgov.be/antibiotics
9. Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG). Recommandations de bonne pratique. <http://www.ssmg.be>
10. Wetenschappelijke Vereniging Vlaamse Huisartsen (WVVH). Aanbevelingen voor goede praktijkvoering. <http://wvvh.be>
11. Clinical Evidence. The international source of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. <http://www.clinicalevidence.com>
12. Fiches de Transparence. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). <http://www.cbip.be>
13. Minerva. Revue d'Evidence-Based Medicine. <http://www.minerva-ebm.be>
14. Evidence-Based Medicine. <http://ebm.bmjournals.com/>
15. Evidence-Based Mental Health. <http://ebmh.bmjournals.com/>
16. ACP Journal Club. <http://www.acpjc.org/>
17. Journal Watch. <http://general-medicine.jwatch.org/>
18. Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>
19. British Medical Journal. <http://bmj.bmjournals.com/>
20. Annals of Internal Medicine. <http://www.annals.org/>
21. New England Journal Medicine. <http://content.nejm.org/>
22. Lancet. <http://www.thelancet.com/>
23. JAMA. <http://jama.ama-assn.org/>
24. Archives of Internal Medicine. <http://archinte.ama-assn.org/>
25. Journal of the American Geriatrics Society. <http://www.blackwell-synergy.com/loi/jgs>
26. ISDB. The International Society of Drug Bulletins. <http://www.isdbweb.org>
27. Folia Farmacotherapeutica. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). <http://www.cbip.be/fofia/index.cfm?FoliaWelk=RECENT>
28. La Revue Prescrire. <http://www.prescrire.org/>
29. Geneesmiddelenbulletin. <http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/>
30. Drug & Therapeutics Bulletin. <http://www.dtb.org.uk/dtb/>
31. Australian Prescriber. <http://www.australianprescriber.com/>
32. Der Arzneimittelbrief. <http://www.der-arzneimittelbrief.de>
33. Arznei-Telegramm. <http://www.arznei-telegramm.de/>
34. Therapeutics Initiative. www.ti.ubc.ca
35. Répertoire Commenté des Médicaments 2006. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). <http://www.cbip.be>
36. Farmacotherapeutisch Kompas 2006. College voor Zorgverzekeraars. Nederland. <http://www.fk.cvz.nl>
37. British National Formulary 2006. <http://www.bnf.org/bnf/> (inscription gratuite)
38. Martindale. The Complete Drug Reference (Book with CD-ROM), 34th Edition by Sean C. Sweetman.
39. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Edited By Jeffrey K. Aronson.
40. Semla TP, Beizer JL, Higbee MD. Geriatric Dosage Handbook. 9th Edition. Lexi-Comp Inc. 2004.

41. Hansten & Horn. Managing Clinically Important Drug Interactions. UA Scott Health Sci Library, 2002.
42. AHFS Drug Information. UA Scott Health Sci Library, 2004.
43. INAMI. Réunions de consensus - Rapports du jury.
<http://www.riziv.be/drug/fr/pharmanet/consensus/>
44. Compendium pharma.be. <http://pharmavet.microsite.be/login.asp?language=FR>
45. van Driel M. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. Minerva, 2003.
46. Formulaire Thérapeutique Magistral. SPF Santé publique. DG3 Médicaments.
<http://www.afigp.fgov.be/New/FR/Informations%20utiles/TMF.htm>
47. Qualité Médico-Pharmaceutique (QMP). <http://www.qmp.be/fr/index.htm>
48. Crataegus. <http://www.crataegus.be>

Prescription appropriée chez la personne âgée

Afin d'optimiser la prescription chez la personne âgée et de minimiser les risques d'effets indésirables, il est utile de prendre les éléments suivants en considération:

- prioriser les pathologies à traiter selon le processus évolutif
- évaluer le rapport bénéfice-risque des médicaments prescrits
- revoir les mesures pharmacologiques selon les résultats recherchés et obtenus.

Certains médicaments sont considérés comme n'étant pas appropriés pour les personnes âgées, parce que les risques liés à leur utilisation l'emportent sur les bénéfices.

Comme alternative ou complément aux prescriptions médicamenteuses, des options non médicamenteuses doivent également toujours être envisagées, par exemple une alimentation plus équilibrée, des exercices physiques, une attention plus importante à la personne,...

1. Considérations pour la prescription appropriée des médicaments

Problèmes potentiels	Questions à se poser en pratique et commentaires
Sur-médication et traitement chronique	<p>Présence d'une indication valable pour tous les médicaments pris par le patient? Nécessité de poursuivre le traitement de manière continue et/ou chronique?? En début de traitement, une concertation avec le patient peut éventuellement avoir lieu quant à la durée de celui-ci.</p> <p>La prise de certains médicaments peut-elle être suspendue à terme après concertation avec la personne concernée et les soignants? Si le recours à un ou plusieurs médicaments pour améliorer certains problèmes peut être évité, les risques associés à la polymédication sont diminués. Les problèmes les plus fréquents de traitement chronique et/ou de sur-médication, chez la personne âgée (vivant en maison de repos et de soins ou non) concernent les benzodiazépines et les neuroleptiques</p>
Sous-médication	<p>Y a-t-il des problèmes médicaux qui ne soient pas traités de manière optimale, en prenant en compte l'état de santé général et les souhaits du patient? Dans des études effectuées dans d'autres pays, l'incidence de sous-médication semble élevée chez les patients âgés. Les exemples cités sont: fibrillation auriculaire et absence d'anti-coagulation ou de traitement antiagrégant; insuffisance cardiaque et absence d'IEC, infarctus du myocarde et absence d'acide acétylsalicylique ou de β-bloquant. Nous ne possédons pas de données, en Belgique, sur ce sujet.</p>
Choix du médicament	<p>Le choix du médicament est-il judicieux et a-t-il montré un bon rapport bénéfice-risque? Existe-t-il une alternative plus appropriée ou de même rapport bénéfice-risque et moins coûteuse? Les mêmes résultats pourraient-ils être obtenus à l'aide de mesures non pharmacologiques?</p>
Choix de la forme	<p>La voie d'administration et la forme sont elles appropriées?</p>
Posologie	<p>La posologie est elle appropriée pour le patient? La posologie devrait toujours être adaptée en fonction des caractéristiques du patient, y compris de sa fonction rénale et d'éventuels effets secondaires. Pour rappel, la posologie (élevée) utilisée dans les grandes études cliniques n'est</p>

	fréquemment pas tolérée et peut entraîner des effets indésirables chez la personne âgée. Les notices médicamenteuses proposent rarement des ajustements posologiques en gériatrie.
Effet indésirable	Les signes et symptômes ou les problèmes médicaux présentés par le patient sont-ils associés à la médication, à l'âge ou à une affection traitée ou non? Tout d'abord, le risque d'effets indésirables est directement lié au nombre de médicaments pris par le patient. Il est donc essentiel de rationaliser le traitement en ce sens. Ensuite, les effets indésirables se manifestent souvent de façon différente chez les personnes âgées par rapport aux plus jeunes, et il n'est pas toujours aisé de les identifier comme étant des effets indésirables du médicament. Aussi, leurs conséquences risquent-elles d'être plus néfastes et la récupération plus difficile que chez les plus jeunes.
Interaction médicamenteuse	Y a-t-il une interaction entre un médicament et un autre médicament, une pathologie, un aliment, un produit naturel ou un test diagnostique? Si oui, cette interaction est-elle cliniquement significative?
Observance	Le patient est-il fidèle à son traitement médicamenteux? Si non, quelles en sont les causes (coût, incompréhension de la thérapie, effets indésirables ou autres)?

2. Réflexions: éviter une poly-médication inutile et potentiellement dangereuse

Lors de la prescription des médicaments aux personnes âgées, la «cascade médicamenteuse» est un problème fréquent. Afin d'éviter cette poly-médication, il faut toujours, chez une personne âgée, évaluer si les signes et symptômes présentés par le patient sont les conséquences de l'ajout d'un médicament ou d'une modification de dose. La «cascade médicamenteuse» débute lorsqu'un effet indésirable est interprété comme étant un nouveau problème médical, et qu'un nouveau médicament est introduit. La prescription de lévodopa suite à des effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques en est l'exemple type.

Si les signes et symptômes sont les conséquences de l'ajout d'un médicament, il faudra envisager une alternative (par exemple, l'arrêt du médicament en cause ou un changement de posologie). Cette option est à préférer à l'initiation d'un autre médicament.

La polymédication, un âge avancé, une comorbidité et la prise de doses élevées sont les facteurs les plus fréquentes d'interactions cliniques importantes (*Bogaert M. Geneesmiddeleninteracties 2005. Tijdschr Geneeskd 2005;61:1478-9*).

3. Réflexions: l'introduction d'un nouveau médicament

Débuter à faible dose et construire un traitement progressivement

Compte tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de la possibilité d'interactions médicamenteuses et du risque accru d'iatrogénicité, un médicament devrait être débuté à posologie réduite chez une personne âgée. De manière générale il faudrait débuter au quart ou à la moitié de la posologie initiale habituellement recommandée chez l'adulte. Cela permet souvent d'éviter les effets indésirables.

Pour cette raison et lorsque la condition de la personne âgée le permet, on préfère ajouter, stopper ou modifier un médicament à la fois et s'accorder une période d'observation adéquate avant de poursuivre l'ajustement de la thérapie.

4. Réflexions: l'arrêt d'un médicament

- Déterminer l'application réelle par le patient de son traitement théorique.
- Si possible, diminuer ou stopper un seul médicament à la fois, selon la priorité des problèmes.
- Procéder au retrait graduel et progressif du médicament (sauf en cas d'effets indésirables dangereux).
- Surveiller l'apparition de symptômes de sevrage ainsi que la réapparition du problème qui était traité par le médicament. De même, si le médicament arrêté était en interaction avec un autre médicament, un problème peut surgir: une modification du métabolisme de ce dernier médicament est supprimée et un déséquilibre de la condition traitée par ce deuxième médicament peut voir le jour. L'arrêt de certains médicaments peut mener à un syndrome de sevrage ou entraîner la décompensation d'un problème de santé si cet arrêt est trop brutal: antiangoreux (β -bloquants en particulier), antihypertenseurs (clonidine et méthyldopa plus particulièrement), anticholinergiques, anticonvulsivants (gabapentine en particulier), antidépresseurs, antiparkinsoniens, antipsychotiques, benzodiazépines, glucocorticoïdes (à hautes doses), inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Dans la mesure du possible tout changement de traitement devrait être discuté avec la personne âgée et sa famille d'une part, mais aussi en concertation avec le personnel soignant dont l'apport est essentiel pour l'information du patient et le recueil des données quotidiennes concernant l'évolution et les effets indésirables possibles. De plus les motivations de ces changements ainsi que la liste des médicaments pris par le patient doivent figurer dans le dossier du patient. Ces efforts de communication font partie intégrante de toute stratégie visant à optimiser la prescription des médicaments.

Couper ou broyer un médicament, des gestes pas si anodins...

Nous sommes parfois amenés à couper des médicaments, p.ex. pour administrer des doses plus faibles que celles contenues dans les formes commerciales. Un autre motif peut être de diminuer le coût des médicaments (prendre la moitié d'un médicament quand le dosage requis et le doublement dosé sont de prix équivalents).

Nous envisageons également de broyer des médicaments pour en faciliter la prise chez des patients présentant des problèmes de déglutition.

Avant de couper ou de broyer des médicaments, il est indispensable de s'enquérir de l'existence d'autres présentations orales plus adéquates (formes liquides, poudre, etc.).

Recommandations pratiques concernant la sécabilité des médicaments

1. Regarder si le comprimé est rainuré, ce qui permet de le couper pour administrer la dose souhaitée. S'il ne l'est pas, ne pas le couper sauf mention explicite contraire dans la notice ou sur la boîte.
2. Vérifier s'il s'agit d'une forme à libération conventionnelle. Si ce n'est pas le cas, ne pas couper le comprimé sauf mention expresse dans la notice.
3. Vérifier que le médicament se casse correctement et qu'il ne s'effrite pas. Eventuellement utiliser un ustensile de découpe en respectant bien son mode d'emploi.
4. Etre particulièrement vigilant lors de la scission de médicaments à faible marge thérapeutique.
5. Ne pas négliger la conservation du médicament coupé.

Recommandations pratiques concernant le broyage des médicaments

1. Toujours bien vérifier que le comprimé à broyer n'est pas une forme à libération modifiée; recourir éventuellement selon les cas (vérifier les notices!), à une dispersion dans un liquide ou dans de la nourriture ou encore à une autre forme galénique plus adéquate (liquide p.ex.).
2. Eventuellement utiliser un ustensile de broyage en respectant bien son mode d'emploi.

1. Couper les médicaments

D'une manière générale, les meilleurs candidats à la découpe sont les comprimés entaillés, avec une rainure bien nette au milieu du comprimé, dont la libération du principe actif n'est pas modifiée, et avec une large marge thérapeutique.

Il faut néanmoins souligner que même les comprimés rainurés ne se cassent pas systématiquement en deux morceaux équivalents. Il arrive que le comprimé se casse en plus de deux morceaux, que la scission ne soit pas bien nette, qu'il s'effrite, ...

Le recours à des ustensiles de découpe n'est pas toujours une réponse adéquate car ces derniers exigent une certaine dextérité pour placer correctement le médicament, une bonne compréhension du mode d'emploi d'une part, et d'autre part, parce que même les plus sophistiqués ne s'adaptent pas à l'ensemble des formes de médicaments commercialisées.

Une étude publiée dans le JAMA montre que la scission imparfaite des comprimés entraîne une variation de la dose entre 9% et 37% de la valeur théorique. Ces fluctuations importantes de la dose administrée (sous ou surdosage) peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif en particulier pour des médicaments avec une marge thérapeutique étroite tels que la warfarine, la digoxine ou la théophylline.

Un des derniers aspects à examiner, très important, est le type de libération du principe actif de la forme à couper. Ce point crucial et complexe sera abordé un peu plus loin avec le broyage des médicaments, au travers de certains exemples.

Enfin, il ne faut surtout pas négliger la conservation des médicaments coupés sortis de leur emballage original, tout particulièrement lors de la préparation des médicaments à l'avance dans des semainiers. Un médicament coupé peut continuer à se dégrader par exposition à l'air, à la lumière, à l'humidité ou encore par effritement; il est important de respecter ses conditions de stockage.

2. Couper, broyer en fonction du type de libération du principe actif

Avant de couper ou de broyer un médicament, il convient d'être particulièrement vigilant dès qu'il s'agit d'une forme à libération modifiée. Face aux innombrables possibilités de formes commercialisées, il est impossible de dresser une liste exhaustive des médicaments que l'on peut couper ou broyer. On peut éclairer le lecteur grâce à certaines lignes directrices tout en gardant en mémoire qu'il faut souvent faire du cas par cas...

Une modification délibérée de la libération du principe actif est obtenue par mise en œuvre d'une formulation et/ou d'un procédé de fabrication spéciaux.

Pour ces formes à libération modifiée, la vitesse de libération du principe actif est différente (inférieure, différée, supérieure) de celle de la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

• Formes à libération prolongée

La destruction de la forme galénique du produit occasionne la libération brutale d'une dose massive destinée initialement à être libérée progressivement sur une période prolongée et risque donc de mener à un surdosage et à des effets toxiques.

Broyer ce type de médicament est contre-indiqué. Par contre, la libération prolongée n'interdit pas systématiquement la sécabilité; dans ce cas, la notice le mentionne explicitement.

Quelques médicaments ne pouvant être broyés:

Adalat Oros®, Augmentin Retard®, Biclair UNO®, Codicontin®, Ms contin®, Pediaphyllin®, Selozok®, Tegretol CR®, Theolair®, Kalium duresettes®.

Certains de ces médicaments peuvent être coupés: Pediaphyllin®, Selozok®, Tegretol CR®, Theolair®.

NB. Les composants inertes, insolubles d'Adalat Oros® et de Kalium duresettes® sont excrétés intacts dans les selles; il est important de prévenir le patient car il pourrait craindre une inactivité du médicament.

Cas particuliers

Les gélules «classiques» qui contiennent des microgranules à action prolongée peuvent être, si la notice le mentionne, ouvertes et les microgranules mélangés à de la nourriture ou à une boisson (de préférence de l'eau) en veillant à ce que l'entière du médicament soit pris et que l'intégrité des microgranules soit préservée (ne pas les mâcher, ni les croquer).

Ex: Kapanol®, Lasix P®, Redomex Diffucaps®.

• Formes à libération retardée (libération différée du principe actif)

On utilise des enrobages appelés gastrorésistants ou entériques, de manière à maintenir l'intégrité du principe actif jusqu'à sa libération au niveau de l'intestin. Cette formulation permet d'administrer des principes actifs irritants pour l'estomac (ex: acide acétylsalicylique), détruits en milieu gastrique acide (ex: substances protéiques), ou encore d'amener un principe actif directement au niveau de son site d'action (ex: Dulcolax bisacodyl®).

La destruction de ces formes galéniques peut mener, selon les principes actifs, à des effets indésirables gastriques ou à une perte d'activité thérapeutique. Broyer ou scinder ce type de médicament est contre-indiqué.

Ex.: Acenterine®, Cardioaspirine®, Dulcolax bisacodyl®, Losec MUPS®.

Cependant, certains peuvent être dispersés dans de l'eau (mais non pas avec une boisson alcoolisée telle le lait, qui solubiliserait l'enrobage). Pour les mêmes raisons, l'administration concomitante d'antacide est contre-indiquée.

Ex.: Losec MUPS®, Nexiam®.

Cas particuliers

Les gélules «classiques» qui contiennent des microgranules à libération retardée peuvent être, si la notice le mentionne, ouvertes et les microgranules mélangés à de la nourriture ou à une boisson (de préférence de l'eau) en veillant à ce que l'entièreté du médicament soit prise et que l'intégrité des microgranules soit préservée (ne pas les mâcher, ni les croquer).

Ex.: Creon®, Dakar®.

• **Formes à libération accélérée (vitesse de libération du principe actif supérieure)**

Ce type de formulation comprend les formes effervescentes, les formes lyophilisées et «Instant», étudiées soit pour des patients présentant des problèmes de déglutition soit pour des patients qui ont quelque difficulté à prendre leurs médicaments avec des boissons.

Pour ce type de formulation, le broyage n'a pas de sens. La division peut être envisagée, selon les comprimés mais avec un risque important de détérioration de la moitié restante (grande sensibilité à l'humidité), si les conditions de stockage ne sont pas correctes.

Dans cette catégorie, on retrouve aussi les formes sublinguales pour lesquelles le site d'absorption est d'une importance primordiale. Ces médicaments doivent être maintenus sous la langue où ils libèrent leur principe actif qui est absorbé par la muqueuse buccale sans subir l'effet de premier passage hépatique. Avaler le médicament peut lui faire perdre une partie, voire la totalité de son efficacité. Ces formes ne peuvent être broyées mais, dans certains cas (voir notice), elles sont sécables (ex: Cedocard® comprimés sublinguaux).

NB. Pour certains médicaments le fait de les couper ou de les broyer représente un risque toxique pour la personne qui les manipule (p.ex. cytostatiques, immuno-suppresseurs). Les femmes enceintes seront averties du risque de manipulation de la finastéride (Proscar®) et de la dutastéride (Avodart®) (tératogènes).

Sources utilisées

- Marriott JL, Nation RL. Splitting tablets. Aust Prescriber 2002;25:133-5.
- Peek BT, Al-Achi A, Coombs SJ. Accuracy of tablet splitting by elderly patients. JAMA 2002;288:4512.
- Journal of the American Pharmacists Association: <http://www.aphanet.org>
- Notes de galénique (Prof Delattre, ULG) et informations du Service de Galénique et de biopharmacie de l'ULB (Prof Amighi).
- Compendium pharma.be 2005.
- Anonymous. Formes pharmaceutiques orales solides à ne pas écraser, ni mâcher. Folia Pharmacotherapeutica 1998;25:86.
- Documentation du pharmacien Jan Mannaerts, ZiekenhuisNetwerk, Antwerpen.
- Documentation fournie par le VZA Werkgroep (Vereniging Ziekenhuis Apothekers).
- Werkgroep pletmedicatie: www.pletmedicatie.be

Interactions pharmacocinétiques liées au cytochrome P 450

(Source: Répertoire Commenté des Médicaments. CBIP 2007)

- Les *interactions entre médicaments* peuvent être d'origine pharmacodynamique (modifications de sensibilité des organes cibles) ou pharmacocinétique (modifications du devenir du médicament). Les interactions pharmacocinétiques se produisent surtout au niveau du métabolisme hépatique, et l'inhibition ou l'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) joue ici un rôle important. Chez l'homme, ce sont surtout les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments couramment utilisés.

Le tableau ci-dessous reprend une liste non exhaustive de médicaments qui sont des substrats pour ces isoenzymes, ainsi que des inhibiteurs et des inducteurs de ces isoenzymes. Toutefois, toutes les interactions possibles ne sont pas cliniquement significatives. Par la suite dans le répertoire (*ndlr: comme dans le Formulaire MRS*), seules les interactions ayant un impact clinique sont mentionnées. Dans certains cas, l'administration concomitante de médicaments présentant des interactions est contre-indiquée; cela n'est souvent pas le cas, mais une adaptation de la posologie et une surveillance adéquate sont toutefois nécessaires. Il faut surtout être attentif aux interactions qui impliquent des médicaments dont la marge entre les effets thérapeutiques et toxiques est étroite, tels les antiépileptiques, les glycosides cardiotoniques, les antagonistes de la vitamine K, certains antibiotiques. La prudence s'impose spécialement chez les personnes âgées et les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique.

- *Des interactions entre des médicaments d'une part, et la nourriture, l'alcool ou des plantes d'autre part* sont aussi possibles. La nourriture peut influencer surtout la résorption des médicaments. Certains constituants du jus de pamplemousse, par inhibition du CYP3A4, peuvent augmenter la biodisponibilité de certains médicaments avec un effet de premier passage important (par ex. certains antagonistes du calcium et certaines statines, le cisapride, la ciclosporine, les benzodiazépines midazolam et triazolam). Les interactions avec l'alcool peuvent avoir lieu au niveau pharmacocinétique (p. ex. métabolisme hépatique accéléré ou ralenti) ou au niveau pharmacodynamique (p. ex. effet accru sur le système nerveux central).

Allongement de l'intervalle QT

(Source: Répertoire Commenté des Médicaments. CBIP 2007)

En ce qui concerne les effets indésirables, il existe une attention particulière à propos du risque d'*allongement de l'intervalle QT* par des médicaments, avec risque de torsades de pointes. Pour certains médicaments, le risque d'allongement de l'intervalle QT est bien établi: antiarythmiques de classe I et III, cisapride, kétansérine, certains neuroleptiques, l'amphotéricine B, la pentamidine, l'érythromycine par voie intraveineuse et peut-être la clarithromycine et la télitromycine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, la méthadone. Il y a quelques années, les antihistaminiques H1 terfénaire et astémizole ont été retirés du marché en raison de problèmes d'allongement de l'intervalle QT, et un tel risque ne peut être exclu avec certains autres antihistaminiques. L'association de plusieurs médicaments qui allongent l'intervalle QT augmente davantage encore le risque. L'utilisation concomitante d'un médicament avec un risque d'allongement du QT et d'un autre médicament qui inhibe son métabolisme peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques, avec pour conséquence une augmentation du risque. Les facteurs de risque généraux d'allongement de l'intervalle QT sont: la bradycardie, les troubles électrolytiques (surtout l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie), l'allongement de l'intervalle QT congénital, la prise de diurétiques, le surdosage et les affections cardiaques.

Principales isoenzymes CYP, et leurs principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs

	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2	Caféine, clozapine, duloxétine, imipramine, olanzapine, rasagiline, ropinirole, théophylline, tizanidine	Cimétidine, ciprofloxacine, fluvoxamine, ticlopidine	Barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, oméprazole, primidone, rifabutine, rifampicine, tabagisme
CYP2C8	Répaglinate, rosiglitazone	Triméthoprim	Rifampicine
CYP2C9	Anti-inflammatoires non stéroïdiens, fluvastatine, phénytoïne, S-warfarine	Amiodarone, cimétidine, fluconazole, fluvoxamine, isoniazide, miconazole, sulfaméthoxazole, phénylbutazone, voriconazole, zafirlukast	Barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, ritonavir
CYP2C19	Citalopram, clomipramine, diazépam, ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, phénytoïne, proguanil	Cimétidine, ésomeprazole, fluoxétine, fluvoxamine, oméprazole, ticlopidine	Phénobarbital, phénytoïne
CYP2D6	Antiarythmiques: flécaïnide, propafénone, mexilétine Antidépresseurs: amitriptyline, clomipramine, désipramine, duloxétine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, venlafaxine Antipsychotiques: aripiprazole, halopéridol, rispéridone, zuclopenthixol β-bloquants: métoprolol, timolol Divers: codéine, dextrométorphan, tramadol	Amiodarone, bupropion, cimétidine, duloxétine, fluoxétine, paroxétine, propafénone, quinidine, ritonavir, terbinafine	Inconnu
CYP3A4	Antiarythmiques: amiodarone, disopyramide, lidocaïne, quinidine Agents anti-infectieux: clarithromycine, éfavirenz, érythromycine, fluconazole, les inhibiteurs des protéases, itraconazole, kétoconazole, névirapine Benzodiazépines: alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam Antagonistes du calcium: dihydropyridines, diltiazem, vérapamil Statines: atorvastatine, simvastatine Divers: alfentanil, aprépitant, aripiprazole, budésônide, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, cisapride, dexaméthasone, dihydroergotamine, élitriptan, ergotamine, éthinylestrodiol, évérolimus, halopéridol, imatinib, irinotécan, méthadone, méthylprednisolone, pimozide, quetiapine, réboxétine, sibutramine, sildénafil, sirolimus, solifénacine, tacrolimus, tadalafil, théophylline, tramadol, trazodone, vardénafil, vincristine	Amiodarone, cimétidine, ciprofloxacine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, imatinib, les inhibiteurs des protéases, itraconazole, jus de pamplemousse, kétoconazole, norfloxacine, téli-thromycine, vérapamil, voriconazole	Aprépitant, barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, millepertuis, névirapine, phénytoïne, primidone, rifabutine, oxcarbazépine, rifampicine, topiramate

(Source intégrale: Répertoire commenté des Médicaments. CBIP 2007)

Prescription en DCI

(Source: site web INAMI: <http://riziv.fgov.be/drug/fr/news/news05/index.asp>)

Les médecins ont désormais la possibilité de prescrire les médicaments sous leur Dénomination Commune Internationale.

Pour être valide et permettre un remboursement, la prescription doit comporter, outre les données administratives habituelles:

1. La dénomination générale: dénomination du principe actif tel que figurant dans l'Anatomical Therapeutical Chemical Classification (code ATC) ou dénomination générale courante
2. La forme d'administration
3. La concentration
4. La dose journalière
5. Le nombre d'unités d'utilisation par conditionnement (et le nombre de conditionnements si plusieurs sont autorisés sur la même ordonnance), ou la mention de la durée de la thérapie en semaines et/ou en jours (mention souhaitée, obligatoire à partir du 01.10.2006).

Lorsque la prescription est imprécise ou incomplète en ce qui concerne la taille du conditionnement, la règle générale suivante s'applique aux spécialités remboursables: le conditionnement remboursable délivré doit être le plus proche possible du nombre prescrit d'unités d'utilisation, mais ne peut en aucun cas dépasser ce nombre. Si le nombre d'unités d'utilisation n'est pas déterminé, le conditionnement remboursable de la plus petite taille sera délivré.

Exemples prescription en DCI

R/ Amoxicilline comprimés 1 g
S/ 3 x 1 g par jour
Traitement de 5 jours

R/ Lorazépam comprimés sécables 1 mg
S/ ½ compr. en cas d'agitation, maximum 2 compr. par jour
Traitement de 20 jours

R/ Carbonate de calcium comprimés effervescents 1,25 g
S/ 2 compr. par jour
Traitement de 30 jours

