

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2002

THESE N° 301/1

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089899 7

PHARMACOVIGILANCE EN GERIATRIE.
ETUDE D'ORDONNANCES DE PERSONNES AGEES
DE PLUS DE SOIXANTE DIX ANS DANS UNE
OFFICINE RURALE.

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 28 Janvier 2002

PAR

Stéphanie BIRON

Née le 20 Juillet 1972 à SAINT MAUR DES FOSSES (94).

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BUXERAUD Jacques

- président

M. le Professeur MERLE Louis

- juge et
directeur de thèse

M. COMBY Francis, Maître de conférence

- juge

A ma maman et à mes sœurs,

que je remercie pour leur soutien et leur patience tout au long de ce travail et de mes études.

A la mémoire de mon père et de mon grand-père,

que nous regrettons tant aujourd'hui ; eux aussi me soutiennent à leur façon.

A Monsieur BONIN et Michel,

sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour.

A mes amis,

Pour leur présence et leur réconfort.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à ce travail.

A Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques,
Professeur de chimie organique- chimie thérapeutique
à la faculté de Limoges.

Vous nous faite l'honneur de présider cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur MERLE Louis,
Professeur de pharmacologie clinique à l'hôpital
Dupuytren de Limoges.
Médecin des hôpitaux.

Pour le plaisir d'avoir pu travailler avec vous.
Nous vous remercions pour toute l'aide que
vous m'avez apporté et la disponibilité dont
vous avez fait preuve.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre
sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur COMBY Francis,
Maître de conférence de chimie thérapeutique
à la faculté de limoges.

Vous nous faite l'honneur de juger cette thèse.
Nous vous remercions pour votre accueil et de votre aide.
Veuillez trouver en ce travail l'expression de notre profond respect.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE BERTRAND	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT**FAURE Monique****PHARMACIE GALENIQUE****PROFESSEUR CERTIFIE****MARBOUTY Jean-Claude****ANGLAIS****ATER****CALLISTE Claude****BIOPHYSIQUE****MARFAK Abdelghafour****BIOPHYSIQUE****RIAH DEHKORDI Homayoun****PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE****TALLET Dominique****PHARMACOLOGIE**

SOMMAIRE

INTRODUCTION

NOTIONS GENERALES SUR LE VIELLISSEMENT

- I- DEFINITION DE LA PERSONNE AGEE
- II- EVOLUTION DEMOGRAPHIQUE
- III- MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES
- IV- OBSERVANCE
- V- POLYMEDICATION
- VI- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

ETUDE

- I- MALADES ET METHODES
- II- RESULTATS ET DISCUSSION ANALYTIQUE DE CHAQUE CAS
- III- DISCUSSION GENERALE

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine et de la thérapeutique médicamenteuse ont largement contribué à l'accroissement de l'espérance de vie. Le sujet âgé est souvent confronté à diverses pathologies chroniques, touchant notamment le système cardio-vasculaire, l'appareil ostéo-articulaire et le système nerveux central, ce qui contribue à accroître la prescription de médicaments. La polymédication fréquente dans cette population peut être responsable d'interactions médicamenteuses, d'erreur dans la prise de médicaments ou, simplement d'un manque d'« observance » thérapeutique c'est à dire le manque de respect par le patient des prescriptions du médecin quant à la posologie et à la durée du traitement.

La première partie de cette thèse est consacrée aux généralités ; après avoir défini la personne âgée, on y présente des notions générales sur les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.

La seconde partie est consacrée à l'étude des médications des personnes âgées de soixante-dix ans et plus dans un intervalle de quinze jours parmi la clientèle d'une officine rurale située dans le Loiret dans un village de mille cent soixante habitants dont la population est essentiellement âgée ; notons également que cette officine délivre les ordonnances des résidants d'une maison de retraite se trouvant à proximité.

Au total 161 cas ont été étudiés, non pas dans un but critique mais au contraire afin d'être plus vigilant au moment de la délivrance des médicaments, de prévenir l'apparition possible d'effets secondaires, de conseiller le malade sur son traitement et si le cas se présente de dialoguer avec le prescripteur sur d'éventuelles contre-indications ou interactions médicamenteuses.

Au regard des résultats de cette enquête, nous proposerons quelques orientations permettant l'amélioration de l'information auprès des personnes âgées.

NOTIONS GENERALES SUR LE VIEILLISSEMENT

I- DEFINITION DE LA PERSONNE AGEE

Selon l'OMS, les personnes âgées sont définies par un âge supérieur à 65 ans mais il est difficile de préciser l'âge exact du vieillissement physiologique car au sein d'une même espèce, tous les individus vieillissent en fonction de l'appartenance à une race, à un peuple, en fonction de l'espérance de vie, de l'hérédité, etc....

II- EVOLUTION DEMOGRAPHIQUE

Dans le courant du XXe siècle, la durée moyenne de vie a augmenté de trente ans. D'ici vingt ans, le nombre de personnes âgées de soixante ans et plus devrait dépasser le milliard dans le monde.(1)
L'analyse par l'INSEE(Institut national de la statistique et des études économiques) du dernier recensement de la France(mars 1999) révèle qu'un Français sur cinq à désormais plus de soixante ans soit 21,3% de la population française(15,9% pour les plus de soixante cinq ans), contre 19,6% en 1990 date du précédent recensement(13,9% pour les plus de soixante cinq ans) ; les plus de soixante quinze ans représentant 7,7% de la population française. (annexe 1)

Les plus de soixante ans sont aujourd'hui au nombre de quinze millions(sur cinquante neuf millions d'habitants en France métropolitaine au premier janvier 2001) , soit deux millions de plus qu'en 1990. En 2006, la génération du « baby-boom » atteindra l'âge de la retraite :on pourra alors parler de « papy-boom ». (16)(annexe 2)
L'analyse des causes du vieillissement de la population française est moins simple qu'elle n'y paraît à première vue.

L'évolution de la natalité, celle de la mortalité et des migrations ont eu des effets variables et complexes au cours des dernières décennies.

1) La natalité

Jusqu'à un passé récent, la diminution des naissances constituait la cause principale et presque unique du vieillissement de la population. Il s'agissait d'un mode de vieillissement par le bas.

Le taux de fécondité (nombre moyen d'enfants par femme) est descendu en dessous de 2 au cours des années soixante dix pour la première fois dans l'histoire et n'a cessé de chuter depuis. Cet indicateur conjoncturel de fécondité progresse depuis trois ans, il est de 1,89 enfants par femme en 2000 contre 1,79 l'année précédente et environ 1,71 il y a cinq ans. Le remplacement des générations, qui exigerait au moins 2,1 enfants par femme n'est donc toujours pas assuré. (18) (annexe 3)

2) La mortalité

Compte tenu de l'accroissement et du vieillissement de la population, si les conditions de mortalité de l'année 2000 avaient été identiques à celles de l'année 1999, six milles cinq cents décès supplémentaires auraient été dénombrés. La baisse du nombre de décès révèle donc un recul encore plus net de la mortalité.

La mortalité infantile se stabiliserait cette année à 4,4 enfants de moins d'un an pour mille naissances vivantes, après une baisse ininterrompue depuis cinquante ans. (annexe 4)

3) L'espérance de vie

La baisse du taux de mortalité quelles qu'en soient les causes encore débattues (progrès médicaux mais aussi amélioration de l'hygiène de vie) favorise le vieillissement de la population par l'augmentation de la longévité.

Pour l'année 2000, elle est estimée à 75,2 années pour les hommes et 82,7 années pour les femmes (91,5 ans est l'espérance de vie des femmes qui auront dépassé la soixantaine en 2050 (34)). (annexe 5)

Actuellement, après le cap de la première année, c'est, pour les hommes, la baisse des taux de mortalité autour de cinquante cinq à soixante cinq ans qui est à l'origine des progrès les plus importants de l'espérance de vie ; pour les femmes, c'est la baisse des taux de mortalité de soixante quinze à quatre vingt cinq ans. Avec la baisse de la mortalité, les centenaires sont de plus en plus nombreux. Environ neuf milles personnes auraient ainsi traversé le vingtième siècle dans sa totalité. On estime qu'ils n'étaient qu'une centaine au premier janvier 1901 à être nés au XVIIIe siècle.

4) Les flux migratoires

La répartition géographique de la population âgée en France n'est pas homogène en raison de la désertification de certaines régions par les populations jeunes actives.

Notons que pour la région Centre, où nous avons mené notre enquête pour l'étude présentée dans la seconde partie de cette thèse, les personnes âgées représentent 23,3% de la population contre 16,6% en Ile-de-France et 29,4% dans le Limousin.(annexe 6,7)

Ces données suffisent à montrer combien la France est un pays vieux et appelé à vieillir plus encore.

III- MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES

1) Modifications pharmacocinétiques (annexe 8,9)

Les effets du vieillissement sur la pharmacocinétique des médicaments sont appréciés par la comparaison, entre sujets jeunes et sujets âgés, des courbes de concentration plasmatique en fonction du temps et des paramètres qui en sont dérivés(T_{max} , C_{max} , aire sous la courbe, demi-vie et clairance plasmatique, volume apparent de distribution). Les modifications de ces paramètres chez le sujet âgé traduisent les effets du vieillissement sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments.(2)

1-1 Absorption

Les modifications de l'absorption orale résultent :

- d'un allongement du temps de la vidange gastrique,
- de l'augmentation du pH gastrique,
- de la diminution de la surface digestive,
- de la diminution de la motilité gastro-intestinale,
- de la diminution du flux sanguin splanchnique,
- de la diminution de l'efficacité de certains systèmes de transports actifs.

En théorie, ces modifications physiologiques pourraient retentir sur la vitesse d'absorption et la quantité de médicaments absorbée. En fait, ces modifications ont des effets opposés rendant compte de l'absence de modification de la biodisponibilité de la majorité des médicaments chez le sujet âgé.

En pratique, le vieillissement de l'appareil digestif interfère assez peu avec l'absorption des médicaments. (2)

En réalité, la biodisponibilité des médicaments, qui dépend de l'absorption et du métabolisme hépatique (après administration orale), n'est pas modifiée en général chez le sujet âgé sauf dans le cas des médicaments qui ont un fort taux d'extraction hépatique.(3)

1-2 Distribution

A poids constant, le vieillissement entraîne une diminution de la masse maigre et de la quantité d'eau ainsi qu'une augmentation(de 30 à 50%) de la masse grasse(3). Il en résulte d'une part une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des médicaments liposolubles (les benzodiazépines voient ainsi leur demi-vie s'allonger de quarante heures chez le sujet jeune à quatre à cinq jours chez le sujet âgé pour le clorazépate dipotassique ou TRANXENE®)(2), et d'autre part une diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles.

De plus la fréquente dénutrition entraîne une hypoalbuminémie qui diminue la fixation des médicaments fortement liés à l'albumine(digitoxine, sulfamides hypoglycémifiants, antivitaminesK, anti-inflammatoires non stéroïdiens,...), augmente leur fraction libre et donc potentiellement leur toxicité.

1-3 Métabolisme hépatique

Les biotransformations hépatiques des médicaments font intervenir des réactions de phase 1 (oxydation, réduction, déméthylation, hydrolyse) et des réactions de phase 2 (glucuro et sulfoconjugaison, méthylation, acétylation) pour lesquelles les effets du vieillissement ont été moins étudiés.

Au cours du vieillissement on observe une diminution :

- des capacités hépatiques à métaboliser un grand nombre de médicaments. Cette diminution s'applique différemment d'un médicament à l'autre. Elle est soumise à des variations interindividuelles (facteurs génétiques, environnementaux, états pathologiques, polymédication, dénutrition),
- de la masse hépatique d'environ un tiers,
- du flux sanguin hépatique, proportionnellement plus importante que la masse hépatique.

Ces deux derniers facteurs expliquent à eux seuls la diminution de la clairance hépatique d'un grand nombre de médicaments chez les sujets âgés.

En pratique, la notion de «vieillissement hépatique » ne justifie pas à elle seule de modification de posologie des médicaments.

1-4 Elimination rénale

La diminution de la filtration glomérulaire chez le sujet âgé rend compte des principales modifications des paramètres cinétiques (augmentation de la demi-vie, diminution de la clairance plasmatique des médicaments à élimination rénale). Elle justifie d'utiliser, pour les médicaments à élimination rénale ou dont le métabolite actif est éliminé par le rein (fluoxétine, morphine), des posologies adaptées à la fonction rénale.

Chez le sujet âgé, cette fonction rénale doit être appréciée sur la clairance de créatinine. Le taux sérique de créatinine n'est pas un bon marqueur de la fonction rénale dans cette population en raison d'une diminution de la production de créatinine, elle même liée à la diminution de la masse musculaire.

Au total, en ce qui concerne les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement :

- les médicaments ne sont pas tous concernés,
- il existe des variations inter-individuelles, les données sont incomplètes, parfois contradictoires,
- le retentissement clinique reste incertain sauf en ce qui concerne le rein.

1-5 Limites des études pharmacocinétiques

La plupart des médicaments n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez les sujets âgés sains ou polypathologiques. Actuellement la prescription de ces produits repose sur des données obtenues le plus souvent à partir d'études chez des volontaires sains ou des patients âgés de moins de soixante cinq ans.(4)

Il a fallu attendre les années quatre vingt dix pour vérifier que les médicaments antihypertenseurs efficaces chez le sujet jeune avaient aussi un intérêt clinique chez le sujet âgé.(5)

L'heure est à la conception de protocoles et d'outils d'évaluation spécifiques pour les nouveaux traitements de la démence, de l'incontinence urinaire ou de l'hémiplégie.(5)

2) Modifications pharmacodynamiques

Les aspects pharmacodynamiques de la thérapeutique chez le sujet âgé ont été moins étudiés que les aspects pharmacocinétiques.(6)

Le vieillissement s'accompagne d'une modification de la sensibilité à de nombreux médicaments(altération de la liaison avec le récepteur ou au niveau post-récepteur). L'interprétation des résultats pharmacodynamiques est rendue complexe par les différences d'états de base entre individus jeunes et âgés, en particulier en ce qui concerne les performances psychomotrices.(5)

Ces altérations pharmacodynamiques peuvent n'avoir aucune manifestation clinique, entraîner un effet indésirable ou une inefficacité thérapeutique.(7)

En ce qui concerne le système cardio-vasculaire, la réponse hypotensive aux antihypertenseurs est plus importante. La sensibilité aux agonistes adrénergiques diminue avec l'âge et l'accélération du rythme cardiaque sous atropine, nifédipine ou dérivés nitrés est moins marquée. L'action α bloquante des phénothiazines, des

antihistaminiques et des antidépresseurs tricycliques est majorée avec hypotension artérielle.

La sensibilité du système nerveux central aux benzodiazépines, au métoclopramide et aux opiacés est augmentée et explique la survenue de syndrômes confusionnels.

La réponse bronchodilatatrice à la théophylline et β mimétiques(à l'exception des bronchodilatateurs inhalés) est diminuée.

Les hypothermies sont plus importantes et plus fréquentes sous phénothiazines, benzodiazépines, opioïdes et antidépresseurs tricycliques.

L'altération de la tolérance glucidique est expliquée par la résistance à l'insuline.(8)

IV- OBSERVANCE

L'observance ou compliance se définit comme « le niveau de concordance entre les recommandations du médecin et le comportement du patient ».(3)

Elle concerne non seulement le protocole de prescription du médicament, mais aussi les conseils de mode de vie et la planification de l'ensemble des soins : consultations, contrôles biologiques, examens complémentaires.

L'exploration de l'observance demeure rudimentaire, sans méthodes de référence. En pratique, l'estimation se limite à une impression subjective fondée sur la relation médecin-malade construite au cours des consultations.

V- POLYMEDICATION

De nombreuses enquêtes de consommation ont montré la grande diversité des médicaments prescrits chez les sujets âgés avec une prépondérance pour les psychotropes, les thérapeutiques cardiovasculaires, les antalgiques et les laxatifs.

L'importance réelle de la consommation médicamenteuse est encore sous estimée, car certaines classes médicamenteuses sont en vente libre et la personne âgée n'hésite pas à s'automédicamenter (AINS et laxatifs)(annexe 10)

Il ne faut pas oublier le nomadisme médical avec possibilité de prescripteurs multiples qui s'ignorent (syncope chez un patient à qui il est prescrit un collyre β bloquant par un ophtalmologiste et en même temps un autre β bloquant prescrit par un cardiologue)(2).

A l'heure actuelle, 80% des personnes âgées prendraient un médicament par jour et 40% au moins cinq.(34)

Il est bien évident que plus le nombre de médicaments administrés augmente plus le risque d'interactions médicamenteuses est grand.

V- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES(annexe 11,12)

A notre connaissance, peu d'études concernant les interactions observées chez les malades âgés ont été publiées. Une interaction médicamenteuse est la réponse (pharmacologique ou clinique) à l'administration d'une association de médicaments différente de celle que l'on pouvait attendre des effets connus de chacun des deux médicaments pris séparément.(9)

Du fait des prescriptions polymédicamenteuses, il existe très souvent des interactions médicamenteuses de mécanismes variés et associés dont les manifestations peuvent revêtir plusieurs aspects. Le plus souvent elles restent potentielles et n'ont pas de manifestations cliniques. Dans d'autres cas elles entraînent une action favorable mise à profit dans un but thérapeutique.

Enfin elles peuvent avoir des effets délétères et conduire à une inefficacité thérapeutique(association de β bloquant et β stimulant) ou à des accidents graves.

Interaction médicamenteuse n'est pas toujours synonyme d'erreur médicale ; l'erreur serait de ne pas repérer l'interaction et de ne pas mettre en place la surveillance qu'elle exige.

Pour prévenir plusieurs interactions, il convient de stimuler les contacts entre thérapeutes de façon à pouvoir échanger des

informations utiles au traitement d'un bénéficiaire. La personne âgée devrait être encouragée à garder en sa possession un carnet de santé dans lequel apparaît son profil de consommation de médicaments. Les intervenants devraient se faire un devoir d'y inscrire la médication prescrite. Le rôle du pharmacien est de donner des renseignements sur l'observance du régime thérapeutique et sur les médicaments de vente libre dont fait usage la personne âgée.

ETUDE

I- MALADES ET METHODES

La population étudiée est composée de 161 malades de plus de soixante-dix ans parmi les clients d'une officine rurale où les plus de soixante dix ans représentent 25% des malades

Toutes les ordonnances présentées par les plus de soixante dix ans dans cette officine ont été étudiées sur une période de trois semaines ; il est important de souligner que cette étude est limitée aux prescriptions, nous n'avons pas eu accès aux dossiers cliniques des malades.

Deux cent huit prescriptions ont été examinées ;les traitements ont été analysés à l'aide du logiciel STAT VIEW 5.0.

Les interactions retenues étaient celles figurant dans le fascicule « interactions médicamenteuses » du dictionnaire VIDAL 2001, seul document révisé et contrôlé par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Dans cet ouvrage, la classification des interactions est la suivante : 1. « association formellement contre indiquée » ; 2. « association déconseillée » correspondant à une contre indication relative ; 3. « association nécessitant des précautions d'emploi », dans ce cas l'association est possible en respectant les recommandations décrites (en particulier un renforcement de la surveillance clinique et biologique) ; 4. « association à prendre en compte », ce libellé est destiné à attirer l'attention sur le risque de l'interaction médicamenteuse.

1) Age (annexe13,14,15)

Ces malades sont âgés de 70 à 94 ans

L'âge moyen a été évalué à 79,5+/-6 ans.

2) Nombre de médicaments (annexe 16)

Les malades prennent entre 1 et 17 médicaments.

La moyenne étant de 6+/-3 médicaments par personne ! ! ! !

3) Sexe (annexe 17,18)

La population étudiée se divise en 95 femmes pour 66 hommes soit 59% de femmes pour 41% d'hommes.

4) Poids

Ces malades pèsent entre 41 et 120 kilogrammes

Le poids moyen étant de 69,3+/-14kg.

Ces chiffres peuvent surprendre ; en effet les personnes âgées sont rarement aussi bien portantes. Il est possible que l'alimentation de la région y soit pour quelque chose !

II- RESULTATS ET DISCUSSION ANALYTIQUE DE CHAQUE CAS

Après avoir répertorié tous les médicaments de chaque malade selon leur classe thérapeutique, on a pu observer les problèmes de surdosage possible, d'interactions médicamenteuses ou de contre-indication.

1) Association β^- / β^+

2 malades présentent cette association, on parle d'antagonisme pharmacologique (association acébutolol/salbutamol).

Les β bloquants sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle depuis environ trente cinq ans, ils sont également prescrits en cas d'insuffisance coronaire (angine de poitrine ou prévention secondaire après infarctus du myocarde), ils sont utilisés dans les traitements des troubles du rythme ou encore dans les myocardopathies obstructives.(11)

La fréquence des effets indésirables est plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes. Les β bloquants réduisent le nombre de décès soudains et préviennent l'apparition chez les survivants d'un infarctus aigu du myocarde.

Dix sept β bloquants (annexe 19) sont à l'heure actuelle disponibles sur le marché. Outre le traitement de l'hypertension les

β bloquants ont plusieurs indications comme l'angine de poitrine, les dysrhythmies.

Les β stimulants entraînent une bronchodilatation efficace dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives caractérisées par une toux et une expectoration chronique quotidienne (plus de trois mois par an et au moins deux ans consécutifs). Le développement de nouveaux médicaments possédant une activité β 2 sélective a permis de diminuer les effets indésirables importants tout en conservant l'efficacité bronchodilatatrice désirée ; en effet ces molécules sont agonistes spécifiques des récepteurs β 2 adrénergiques des muscles lisses des bronches (ils ont une action directe sur la fibre musculaire lisse bronchique) ; ils n'ont pas d'effets vasoconstricteurs (effets alpha 1), à dose modérée ; ils n'ont pas d'effet sur la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables des β 2 stimulants sont principalement cardiovasculaires et centraux, ils peuvent apparaître à doses thérapeutiques. Ces effets indésirables sont plus nombreux et plus importants avec un traitement par voie orale, parentérale ou avec un nébuliseur qu'à la suite de l'emploi d'un inhalateur. Aux doses recommandées, tous les bronchodilatateurs β adrénergiques peuvent produire une augmentation du débit cardiaque de 20% et une réduction de la résistance vasculaire périphérique de 18%.(9)

Ces effets cardiovasculaires doivent être bien évalués chez les sujets âgés d'autant plus si cette personne est traitée en même temps par des β bloquants.

Les β bloquants inhibent l'action des catécholamines au niveau des récepteurs adrénergiques alors que les β mimétiques les stimulent. L'utilisation des β bloquants peut donc non seulement détériorer la capacité respiratoire du vieillard mais aussi exacerber les problèmes respiratoires existants ; ces facteurs doivent donc être bien contrôlés

avant d'entreprendre un traitement médicamenteux, on utilisera de préférence des β bloquants cardioselectifs (acébutolol-aténolol-métoprolol) tout en restant vigilant : (annexe 19)

- surveillance périodique de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle,

- prévenir le malade de ne pas augmenter le nombre ou la fréquence des inhalations sans consulter le médecin,

- revoir le traitement si le malade réclame plus de médicaments, cela peut être un signe de détérioration de la condition respiratoire du malade.

Les β adrénergiques sont utilisés dans le traitement de fond des bronchopathies chroniques obstructives.

2) Effets atropiniques potentialisés par les opiacés

11 malades présentent cette association dont 2 présentent un autre problème de pharmacovigilance.

Par exemple : ANAFRANIL® / DIANTALVIC®

LAROXYL®/DIANTALVIC®

LAROXYL®/TRAMADOL®.

Dans le système nerveux on peut distinguer deux subdivisions fonctionnelles majeures. Le système nerveux autonome ou système nerveux végétatif qui est en grande partie indépendant dans la mesure où ses activités ne sont pas directement sous un contrôle conscient ; il est concerné au premier chef par des fonctions viscérales (débit cardiaque, flux sanguins aux divers organes, digestion, élimination...) nécessaire pour la vie.

L'autre composant majeur du système nerveux, le système nerveux somatique ou volontaire, est en grande partie non autonome et il est impliqué dans les fonctions contrôlées par la conscience, comme la locomotion, la respiration et les attitudes.

Le système nerveux autonome est lui même divisé en système nerveux sympathique dont les médiateurs chimiques sont l'adrénaline et la noradrénaline, et le système nerveux parasympathique dont le médiateur chimique est l'acétylcholine.

La synapse parasympathique périphérique est constituée :

- de l'extrémité de la fibre parasympathique post ganglionnaire,
- d'une fente synaptique,
- de récepteurs postsynaptiques appelés récepteurs muscariniques ; ces récepteurs sont définis par le fait que l'action de l'acétylcholine y est inhibée par l'atropine.

L'acétylcholine contracte les muscles lisses et provoque ainsi une bronchoconstriction, une augmentation du tonus et du péristaltisme intestinal (estomac et intestins), un relâchement des sphincters, une contraction du muscle détrusor de la vessie facilitant ainsi la miction, une augmentation des sécrétions lacrymales, salivaires et sudorales. De plus l'acétylcholine par contraction du muscle ciliaire diminue la pression intraoculaire(PIO) ce qui facilite le drainage de l'humeur aqueuse par le canal de schlemm ; l'humeur aqueuse étant un liquide incolore et limpide sécrété au niveau des procès ciliaires à partir des éléments du sang. L'humeur aqueuse grâce à la PIO qu'elle engendre permet de maintenir la forme de la chambre antérieure de l'œil ; elle est animée de mouvements incessants créant des courants de la chambre postérieure vers la chambre antérieure et des courants de convection dans cette dernière.

Chez le sujet non glaucomateux près de 90% de l'humeur aqueuse s'écoule hors de l'œil au travers du filtre trabéculaire vers le canal de schlemm et ses efférents à savoir : veines épisclérales, veines orbitaires et jugulaires ; le reste est éliminé au travers de l'iris, du corps ciliaire, de la choroïde et de la sclère. Il existe au niveau du trabéculum et de la paroi interne du canal de schlemm une résistance normale à l'écoulement qui est vaincu grâce à un processus de vacuolisation cellulaire entretenue par un gradient de hydrostatique.

L'on considère comme théoriquement normale une PIO statistiquement de l'ordre de 15 ± 6 mmhg ; cette valeur est supérieure chez les sujets glaucomateux, à savoir qu'il existe deux types de glaucome, le glaucome primitif à angle ouvert (GAO) qui s'oppose au glaucome aigu par fermeture d'angle (GFA). (annexe 20,21)

Les substances parasympatholytiques sont des substances qui s'opposent aux effets muscariniques de l'acétylcholine et aux effets de l'excitation du système nerveux parasympathique. L'atropine à dose

suffisante s'oppose à toute action agoniste muscarinique, vis à vis de laquelle elle exerce un antagonisme compétitif.

On observe donc mydriase, constipation, tachycardie, rétention vésicale, confusion mentale favorisée par la prise simultanée de plusieurs médicaments anticholinergiques.

Les contre-indications à la prescription et à la délivrance des médicaments atropiniques sont donc entre autre le risque de glaucome à angle fermé et le risque de rétention urinaire par obstacle uréthroprostatique (comme l'adénome prostatique ou une hypertrophie bénigne de la prostate).

A propos du GFA, il représente entre 10 et 20% des glaucomes et ne survient que sur des globes oculaires prédisposés de par leur conformation anatomique.(35)

Le GFA est dans la majorité des cas un accident survenant chez un sujet à risque présentant une étroitesse constitutionnelle de l'angle irido cornéen due, par exemple, à une hypermétropie ou à un cristallin volumineux. L'augmentation de l'épaisseur du cristallin est normale au cours du vieillissement mais, dans le cas présent, elle va favoriser un blocage pupillaire. Il s'agit d'une affection aiguë et douloureuse qui constitue une urgence ophtalmique. Le globe oculaire est dur, la cornée perd son brillant avec larmoiement et mydriase. Ces signes s'accompagnent de photophobie et d'une diminution brutale de la vision sur un œil rouge et douloureux. L'humeur aqueuse sécrétée en permanence par les procès ciliaires ne peut s'évacuer en raison d'un accollement de l'iris sur le cristallin au niveau pupillaire. Il en résulte une accumulation de l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure avec augmentation de la PIO. Sous la poussée, il y a renflement de l'iris qui s'adosse à la cornée, ce qui explique la fermeture de l'angle irido cornéen. Dans ces conditions l'humeur aqueuse ne peut s'évacuer par le trabéculum, celui-ci se trouvant isolé de la chambre antérieure. (annexe 22,23)

Il existe des facteurs déclenchants comme : le stress, l'angoisse, l'émotion, l'accommodation, l'obscurité mais ce sont surtout les médicaments capables de provoquer une mydriase :

-parasympholytiques(antispasmodiques, antisécrétoires,antiparkinsoniens,phénothiazines, antidépresseurs tricycliques),

- α sympathomimétiques
(bronchodilatateurs, antiasthmatiques, IMAO, antiparkinsoniens
dopaminergiques).

Ces médicaments représentent de par leur mécanisme d'action le
risque majeur.

Il faut donc bien avoir à l'esprit que la mention « contre - indiqué en
cas de risque de glaucome » concerne le GFA et non le GAO.

Il est donc nécessaire de prévenir les patients de ces éventuels effets
indésirables surtout si comme dans ces cas ci il sont potentialisés par
les opiacés.

3) Association IDARAC® (floctafénine)/ β bloquant

1 malade présente cette association.

Cette association est contre-indiquée ; en effet cette association
médicamenteuse aggrave le pronostic de chocs anaphylactiques à la
floctafénine (diminution par les β bloquants des réactions cardio-
vasculaires de compensation). Dans le cas où le malade est traité par
un β bloquant il convient de choisir un autre antalgique.

4) Association IEC/hyperkaliémiants ou K

8 malades présentent cette association (association déconseillée).

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
73	M	120	ODRIK® 1/j	ALDALIX® 2/j	Ica=MONO- TILDIEM300® 1/j
					Veinotonique= CYCLO3® 2/j
					anticoagulant= SINTROM® 1/j
					antiinflamma- toire= VOLTARENE EMULGEL® 3/j
					Antiinflamma- toire= BIPROFENID® 2/j
					AH2= RANIPLEX® 2/j
					Hypolipidémiant= SECALIP300® 1/j
					Antidiabétique orale= GLUCOPHAGE 850® 2/j

Nombre total de médicaments = 10

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
79	M	79	CIBACENE® 1/j	KALEORID 1000® 1/j	Diurétique hypokaliémiant= LASILIX40®1/j
					Dérivé nitré= RISORDAN20® 2/j
					Vasculotrope= TORENTAL LP400® 2/j
					Ica=LOXEN50® 2/j
					Antiagrégant plaquettaire= KARDEGIC160® 1/j
					Antidiabétique orale= STAGID® 1/j
					Hypolipidémiant= CHOLSTAT0,1® 1/j
					Antidiabétique orale= GLUCOR50® 3/j
					Anticancéreux= VERCYTE25® 3/j

Nombre total de médicaments = 11

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
80	F	75	FOZITEC 10® 3/j	ALDALIX® 1/j	Tonicardiaque= HEMIGOXINE® 1/j
				KALEORID LP1000®1/j	Dérivé nitré= NITRIDERM5® 1/j
					β bloquant= VISKENQUINZE® 1/J
					Anticoagulant = PREVISCAN® 1/j
					AH1 =AGYRAX® 1/j
					Benzodiazépine = ROHYPNOL® 1/j
					Benzodiazépine = SERESTA 10® 3/j
					Anxiolytique= ATRIUM® 1/2/j

Nombre total de médicaments = 11

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
86	F	73	RENITEC 20® 1/j	ALDALIX® 1/j	Tonicardiaque= DIGOXINE® 1/j
					Hypolipidémiant=S ECALIP300®1/J

Nombre total de médicaments = 4

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
83	M	85	RENITEC 20® 1/j	DIFFUK® 2/j	Diurétique hypokaliémiant= LASILIX 40® 2/j
				Diurétique hyperkaliémiant= ALDACTONE 50® 1/2/j	Antiangoreux= CORVASAL4® 3/j
					Tonicardiaque= HEMIGOXINE® 1/J
					Ica=AMLOR®1/j
					Vasculotrope= PRAXILENE® 2/j
					Anticoagulant= SINTROM® 1/j
					Hypnotique non sédatif = STILNOX® 1/j
					Antalgique = DIANTALVIC® 6/j

Nombre total de médicaments = 11

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
82	M	90	RENITEC 20® 1/j	ALDACTAZINE® Association diurétique hyperkaliémiant et hypokaliémiant	Antagoniste α = SERMION10® 3/j
					Antiaagrégant plaquettaire= PERSANTINE® 2/j
					Antigouteux = ZYLORIC100® 1/j
					Antiinflammatoire= VOLTARENE LP100® 1/j

Nombre total de médicaments = 6

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyper-kaliémiant	Traitement associé
80	F	69	GOPTEN2® 2/j	ALDACTAZINE®1/ j Association diurétique hyperkaliémiant et hypokaliémiant	Veinotonique = DIOVENOR 600® 1/j
					Antiulcéreux =ULCAR® 2/j
					Hypolipidé-miant = MAXEPA® 2/j
					Antidiabétique orale= GLUCOPHAGE 850® 2/j
					Antidiabétique orale= GLIBENESE® 1/j
					Vitamine E = TOCO500® 1/j

Nombre total de médicaments = 8

Age	Sexe	Poids	IEC	Hyperkaliémiant	Traitement associé
73	M	65	GOPTEN2® 2/j	MODURETIC® 1/j Association diurétique hyperkaliémiant hypokaliémiant	et Antalgique = DIANTALVIC® 6 /j
					Antigoutteux = ZYLORIC100® 1/j
					Hypolipidé-miant = ZOCOR® 1/j
					Antigoutteux = COLCHIMAX® 1/j
					Antiinflam- -matoire = VOLTARENE LP100® 1/j

Nombre total de médicaments = 7

Cette association risque une hyperkaliémie potentiellement létale en particulier chez l'insuffisant rénal donc chez la personne âgée ; sauf s'il existe chez le malade une hypokaliémie.

Les IEC favorisent une rétention du potassium par inhibition de la sécrétion d'aldostérone. Cette hyperkaliémie peut apparaître chez les sujets présentant une insuffisance rénale (rappelons que tous sujets âgés est insuffisant rénal) ou chez ceux qui reçoivent des diurétiques épargnant potassique, un supplément potassique, ou un substitut du sel. L'arrêt de toute prescription de diurétiques épargnants le potassium et de suppléments potassiques est indiqué chez ces malades et doit être accompagné d'une surveillance de la kaliémie en début de traitement.

5) Association Inhibiteur calcique/ diurétique/IEC

4 malades présentent cette association.

Age	Sexe	Poids	Ica	IEC	Diurétique	Traitement associé
83	M	85	AMLOR® 1/j	RENITEC 20® 1/j	LASILIX 40® 2/j	Tonicardiaque = HEMI- GOXINE® 1/j
					ALDACTONE 50® 1/2/j	Antiangoreux= CORVASAL4® 3/j
						Vasculotrope= PRAXILENE® 2 /j
						Anticoagulant= SINTROM®1/j
						Hypnotique non sédatif= STILNOX® 1/ j
						Antalgique= DIANTALVIC® 6/j
						Potassium= DIFFUK® 2 /j

Nombre total de médicaments = 11

Age	Sexe	Poids	Ica	IEC	Diurétique	Traitement associé
73	M	120	MONO TILDIEM 300® 1/j	ODRIK2 1/j	ALDALIX® 2/J	Veinotonique= CYCLO3® 2/j
						Antiinflammatoire =VOLTARENE EMULGEL® 3/j
						Antiinflammatoire = BIPROFENID 150® 3/j
						Anticoagulant= SINTROM®1/j
						AH2= RANIPLEX® 2/j
						Hypolipédémiant= SECALIP300®1/j
						Antidiabétique orale= GLUCOPHAGE 850® 2/j

Nombre total de médicaments = 10

Age	Sexe	Poids	Ica	IEC	Diurétique	Traitement associé
79	M	79	LOXEN 50® 2/j	CIBACENE® 1/j	LASILIX 40® 1/j	Vasculotrope= TORENTAL LP400® 2/J
						Potassium= KALEORID600® 1/j
						Anticancéreux= VERCYTE® 3/j
						Antiagrégant plaquettaire= KARDEGIC160® 1/j
						Derivé nitré= RISORDAN20® 2/j
						Hypolipidémiant= CHOLSTAT0,1® 1/j
						Antidiabétique orale = GLUCOR50® 3/j
						Antidiabétique orale= STAGID® 1/J

Nombre total de médicaments = 11

Age	Sexe	Poids	Ica	IEC	Diurétique	Traitement associé
91	M	51	ICAZ2,5® 1/j	FOZIRE- TIC® 1/j	TENS- TATEN® 1/j	Veinotonique= DIOSMINE300®2/j
						<i>Analeptique cardiovasculaire</i> = HEPTAMIL® 2/j
						Antiangoreux= CORDARONE® 1/j
						Hypnoyique non sédatif= IMOVANE® 1/J
						AH2= AZANTAC300® 1/j
						Paracétamol= DAFALGAN® 6 /j
						Antireflux= GAVISCON® 3/j
						Laxatif= FORLAX® 2/j
						Laxatif= LUBENTYL® 2/j
						Laxatif= MODANE® 1/J
						Antibiotique= CILOXAN®
						Lavage oculaire= DACUDOSE®
						Vaccin antitétanique
						αbloquant= XATRAL LP5® 2/j

Nombre total de médicaments = 17

Les associations d'antihypertenseurs peuvent être mises à profit dans certaines associations, cependant la sensibilité accrue des personnes âgées à ces médicaments augmente le risque d'accidents.

On peut observer une hypotension et/ou des troubles du rythme dus à l'association de plusieurs antihypertenseurs et antiarythmiques dont les effets indésirables s'additionnent (addition des effets vasodilatateurs entraînant une hypotension orthostatique). Pour lutter contre cet effet indésirable le médecin peut associer lors de sa prescription des analeptiques cardiovasculaires ; parmi nos huit patients un seul prend ce type de médicament.

6) Association AINS/ antihypertenseurs

Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale en début de traitement notamment chez les malades âgés ou déshydratés et en coprescription avec les diurétiques, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Une surveillance attentive de la diurèse et de la fonction rénale doit donc être réalisée en cas de prescription d'AINS d'autant plus si ce malade a également un traitement antihypertenseur.

De plus l'inhibition de la synthèse des prostaglandines due aux AINS, a pour effet une diminution de l'action antihypertensive des antihypertenseurs ; il faudra donc surveiller également que la tension artérielle est bien maîtrisée.

A l'aide du logiciel STATVIEW nous constatons que treize malades présentent l'association AINS/ antihypertenseur parmi lesquels certains ont plusieurs antihypertenseurs associés entre eux :

- six malades prennent un AINS et un antihypertenseur
- six malades prennent un AINS et deux antihypertenseurs
- un malade prend un AINS et trois antihypertenseurs

Age : 82 ans

Sexe : masculin

Poids : 90 Kg

AINS : VOLTARENE® (1/jour)

Antihypertenseur 1 : β bloquant = BETAGAN® (1/jour)

Antihypertenseur 2 : IEC = RENITEC 20® (1/jour)

Antihypertenseur 3 : diurétique = ALDACTAZINE® (1/jour)

Traitement associé :

α bloquant = SERMION 10 MG® (3/jour)

antiagrégant plaquettaire(aap)=PERSANTINE® (2 /jour)

corticoïde = FLIXOTIDE® (2 /jour)

antigoutteux = ZYLORIC 100mg® (1/ jour)

antiglaucomateux = PILO®

Dans le cas où seraient associés plusieurs antihypertenseurs et un AINS le risque d'insuffisance rénale est augmenté et la tension artérielle est moins bien maîtrisée ; dans ce cas la surveillance du malade sera accrue mais si cela est possible on préférera le paracétamol à l'AINS sachant qu'il n'aura qu'une action antalgique.

7) Associations médicamenteuses risquant d'entraîner une hypotension orthostatique

Le vieillissement physiologique entraîne une sensibilité particulière des sujets âgés à l'hypotension orthostatique.(22)

Classiquement ce phénomène se manifeste par une lipothymie lors du lever rapide et même par des chutes avec malaises d'allure vagale. L'hypotension peut aussi survenir plusieurs minutes après le lever, notamment lors de la période post-prandiale et du pic d'activité d'un médicament à effet vasodilatateur. Les mécanismes en jeu sont liés à la conjonction de plusieurs éléments :

- réduction de la réponse de l'arc baroréflexe à l'orthostatisme par une réactivité diminuée du système nerveux autonome. L'émoussement de la tachycardie réflexe est essentiellement lié à la réduction de la sensibilité des récepteurs adrénérgiques, alors que la concentration des catécholamines circulantes est maintenue, voire augmentée (24,25) ;
- réduction de la compliance artérielle par le remaniement progressif de la média du à la modification du collagène et à la présence de sels de calcium. Cette rigidité artérielle réduit la capacité vasomotrice et augmente l'amplitude de la différentielle (23) ;
- diminution relative de la volémie surtout en période de chaleur, à l'effort ou lors de la période prandiale qui favorise une redistribution des débits sanguins locaux(22).

L'hypotension orthostatique survient fréquemment lors de l'administration d'agonistes dopaminergiques, d'inhibiteurs de la recapture des catécholamines comme les phénothiazines ou les imipraminiques, des diurétiques, d'antihypertenseurs centraux (antagonistes alpha-adrénérgiques) ou des antagonistes des récepteurs bêta-adrenergiques (bêtabloquants).(26)

La méta-analyse de Leipzig et al. confirme le lien significatif entre la survenue de chutes et l'utilisation de psychotropes chez les sujets de plus de soixante ans.(27,28)

Les mêmes auteurs trouvent un lien entre chutes et utilisation de diurétiques ou de certains antiarhythmiques. Lorsqu'ils analysent les sujets prenant quotidiennement trois ou quatre médicaments, le risque de chutes est très significatif.(27,28)

En plus du vieillissement physiologique et de la prise de médicaments interférant sur la régulation tensionnelle, les maladies du système nerveux autonome expliquent souvent l'hypotension orthostatique ;en terme de fréquence, c'est surtout le diabète, la maladie de Parkinson et l'amylose, qui sont les maladies les plus courantes chez les sujet âgés avec atteinte du système nerveux autonome.(29)

Après avoir répertorié les principaux médicaments responsables d'hypotension orthostatique chez le malade âgé (annexe 24), nous avons examiné les ordonnances de nos malades et vingt deux d'entre

eux prennent un ou plusieurs de ces médicaments, ce qui implique une prévention auprès de ces malades. Ce rôle revient au pharmacien au moment de la délivrance de l'ordonnance en conseillant à la personne âgée de se lever doucement le matin de son lit de se relever doucement d'une chaise, de prendre son temps en montant les escaliers...

Parmi nos malades nous nous sommes aperçus qu'un grand nombre prenaient un, deux, trois, quatre même cinq médicaments responsables d'hypotension orthostatique en même temps :

Nombre de malades	nombre de médicaments responsables d'hypotension orthostatiques associés
3	1
11	2
2	3
4	4
1	5

Examinons plus particulièrement le malade prenant cinq médicaments responsables d'hypotension orthostatique :

Age :79 ans

Sexe : Féminin

Poids : 80 Kg

Médicaments en cause : 1- antidépresseur imipraminique

= LAROXYL®

2-β bloquant

= DETENTIEL®

3-derivé nitré

= NITRIDERM®

4-diurétique

= EURELIX®

5- Ica

= AMLOR®

Traitement associé : -antalgique=DIANTALVIC®

-antispasmodique=DUSPATALIN®

- pansement digestif=ACTAPULGITE®

-antireflux=GAVISCON®

-potassium=DIFFUK®

-cataracte=CATARSTAT®

-corticoïde=CORTANCYL20®

-hypnotique=NOCTRAN®

-antiagrégant plaquettaire=kardegic 160®

-veinotonique=ETIOVEN30®

Dans ce cas le risque d' hypotension orthostatique et de chute est grand et peut entraîner des fractures (la masse osseuse diminuant chez le sujet âgé) souvent difficilement récupérables pouvant aboutir à d'énormes complications pour la personne âgée. Notons que pour lutter contre ce risque aucun hypotenseur a été associé au traitement, ni aucun des quatre malades prenant quatre médicaments responsables d'hypotension orthostatique.

8) Association dérivés nitrés/ antihypertenseurs (ATH)

16 malades présentent cette association dont 6 ont deux antihypertenseurs associés et 2 ont trois antihypertenseurs associés ; intéressons nous à ces deux derniers malades :

Age	Sexe	Poids	Dérivé nitré	ATH1	ATH2	ATH3
80	F	75	NITRIDERM5® 1/j	Diurétique= ALDALIX® 1/j	β bloquant =VISKEN QUINZE® 1/j	IEC= FOZITEC 10® 3/j

Traitement associé : - tonocardiaque : HEMIGOXINE® 1/j
 -anticoagulant : PREVISCAN® 1/j
 -benzodiazépine : ROHYPNOL® 1 /j
 -benzodiazépine : SERESTA10® 3/j
 -anxiolytique : ATRIUM® 1/2/j
 -potassium=KALEORID1000®1/j
 -AH1=AGYRAX®1/j

Nombre total de médicaments= 11

Age	Sexe	Poids	Dérivé nitré	ATH1	ATH2	ATH3
79	M	79	RISORDAN20® 2/j	Diurétique= LASILIX® 1/j	IEC= LOXEN50® 2/j	IEC= CIBACE- -NE® 3/j

Traitement associé : - anticancéreux=VERCYTE®3/j
 -vasculotrope=TORENTALLP400®2/j
 -potassium=KALEORID600®1 /j
 -antiagrégantplaquettaire
 =KARDEGIC160®1/j
 -antidiabétique orale=STAGID®1/j
 -antidiabétique orale=GLUCOR50®3/j
 -hypolipédiant=CHOLSTAT0,1®1/j

Nombre total de médicaments =11

Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs à prédominance veineuse dont les actions hémodynamiques entraînent une réduction des besoins en oxygène du myocarde : la dilatation veineuse entraîne une meilleure perfusion des zones ischémiques sous endocardiques secondaire à la baisse de la pression ventriculaire télédiastolique et à forte dose vasodilatation artériolaire avec diminution de la pression artérielle voir hypotension. La dilatation veineuse augmente la compliance du système veineux entraînant une diminution brutale du retour veineux et du remplissage cardiaque pouvant entraîner chez la personne âgée un malaise avec ou sans chute. Ce risque est accru lorsque le malade prend en plus un antihypertenseur ; il devient majeur si le malade en prend plusieurs.(35)

III) DISCUSSION GENERALE

Les résultats de ce travail montrent que les interactions médicamenteuses peuvent être fréquentes ; nous en avons donné quelques exemples seulement mais nous constatons que leur fréquence augmente avec le nombre de médicaments prescrits.

Le nombre de médicaments pris en moyenne par malade (6 ± 3) est élevé comparé aux chiffres retrouvés dans la littérature (entre 2,1 et 6).(19,14,21)

Comme nous Williamson et Chopin(21) ainsi que Manchon et Bercoff(14) n'ont pas trouvé de différence significative dans le nombre de médicaments prescrits chez les malades de plus ou moins quatre-vingts ans.

A partir des résultats de ce travail un point de vue semble intéressant à discuter : quels sont les médicaments les plus retrouvés dans une interaction ? Bien qu'aucune conclusion statistique ne puisse être tirée du fait de la petite taille des effectifs, nous pouvons constater que ce sont les antihypertenseurs et les psychotropes qui se retrouvent le plus souvent impliqués dans une interaction médicamenteuse dans notre population, alors que Manchon et Bercoff(14) ont constaté que les digitaliques, les antiarythmiques, les anticoagulants, les psychotropes et les diurétiques intervenaient le plus souvent dans les interactions médicamenteuses. D'autres auteurs(30,31,32,33) ont constaté que

quatre fois sur cinq les interactions observées chez les malades étaient dues aux digitaliques, aux AVK ou aux diurétiques hypokaliémiants.

Mais il est important de souligner que les différences de résultats sont dues à une méthodologie différente. En effet nous avons travaillé sur des ordonnances de patients ambulatoires limitées à six prescripteurs. Ces malades étaient tous atteints de pathologies chroniques. Dans les travaux trouvés dans la littérature, les ordonnances étudiées sont souvent des ordonnances de malades hospitalisés ayant pour certains des pathologies lourdes nécessitant cette hospitalisation avec un traitement complexe à des posologies souvent élevées comparé à un traitement ambulatoire et pour d'autres, leur hospitalisation à pour cause un accident iatrogène(21) mettant en jeu des interactions médicamenteuses majeures (associations formellement déconseillées) mettant leur vie en danger alors que les interactions médicamenteuses que nous avons rencontrées dans notre étude sont pour la plupart des interactions médicamenteuses relatives, nécessitant une précaution d'emploi ou simplement une association à prendre en compte.

Tout ceci permettrait d'expliquer pourquoi suivant la population choisie on ne retrouve pas les mêmes résultats.

Néanmoins il y a toujours des interactions de façon plus ou moins nombreuses et importantes selon plusieurs facteurs :

- le nombre de médicaments prescrits, lié à la polypathologie et à l'obligation de donner beaucoup de médicaments vis à vis des malades demandeurs,
- la fragilité du malade,
- la classe des médicaments prescrits.

Ceci doit conduire à une vigilance dans les prescriptions gériatriques, au choix des produits les plus importants pour limiter au maximum les problèmes de pharmacovigilance sans négliger les traitements nécessaires, et à une explication des précautions d'emploi.

CONCLUSION

Si la vulnérabilité particulière des personnes âgées à la iatrogénie (c'est à dire l'ensemble des effets indésirables des médicaments avec ou sans mauvais usages de ceux-ci), et aux interactions médicamenteuses en particulier, peut s'expliquer par les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres à l'âge, on peut espérer une diminution de la fréquence et de la gravité de ces interactions par : 1) la réduction de la prescription médicamenteuse (on sait que l'observance médicamenteuse diminue au delà de quatre spécialités (34)), 2) une vigilance particulière lors de la prescription des classes thérapeutiques suivantes : digitaliques et antiarythmiques, diurétiques, anticoagulants et psychotropes.

Il est conseillé au prescripteur de consulter les documents officiels à sa disposition et en particulier le livret du Vidal sur les interactions médicamenteuses. Cependant ce document ne mentionne que rarement les risques spécifiques chez le sujet âgé alors que l'on peut raisonnablement penser que, comme pour les effets indésirables des médicaments isolés, le retentissement des interactions médicamenteuses soit plus grave que chez le sujet jeune. D'ailleurs certains résultats évoquent que les associations ne nécessitant qu'une précaution d'emploi sont responsables d'autant d'effets indésirables que les associations contre-indiquées de façon relative ou absolue(13). Il faut aussi privilégier l'attitude préventive sur les interactions médicamenteuses les plus fréquentes. S'il est difficile de remettre en question la prescription de certaines associations qui comporte une action synergique positive indiscutable(diurétiques+digitaliques, diurétiques+dérivés nitrés, inhibiteurs calciques+dérivés nitrés, diurétiques+inhibiteurs calciques, IEC+diurétiques...), on peut plus discuter le bien fondé d'associations dont les indications ne justifient pas la fréquence de prescription relativement importante(benzodiazépine+benzodiazépine, benzodiazépine+neuroleptique, benzo diazépines+antidépresseur, diurétiques+diurétiques, IeC+potassium...).

Enfin il faut bien entendu éviter certaines associations médicamenteuses qui, bien que dangereuse, sont prescrites parfois sans discernement(AINS+IEC,AINS+diurétique+IEC, antihypertenseur central+antihypertenseur tricyclique, quinidine+digoxine).

Avec l'augmentation de la durée de vie, les seniors sont de plus en plus présents dans la clientèle des pharmacies, être à leur écoute et bien les conseiller requiert toute la vigilance de l'équipe officinale car ce sont souvent des personnes polymédiquées. La iatrogénie médicamenteuse est fréquente, grave et dans bon nombre de cas évitable. Elle ne doit pas pour autant être systématiquement assimilée à une erreur médicale compte tenu de la difficulté de manier la prescription des médicaments chez les personnes âgées aux multiples pathologies.

La fréquence et la gravité des interactions médicamenteuses augmentent avec l'âge et la polymédication ; les éviter et les minimiser doit être le premier souci du médecin prescripteur et du pharmacien dispensateur qui dans son exercice quotidien devra porter un regard différent sur la personne âgée au niveau de l'accueil, de l'écoute et de la prise en compte des problèmes sociaux. Sa participation au maintien et soins à domicile sera de plus en plus sollicitée. Le pharmacien a un rôle fondamental au niveau de l'optimisation de la dispensation des prescriptions gériatriques, de la prévention et du conseil pharmaceutique, avec pour objectif l'assurance qualité de l'acte pharmaceutique.

Seul le pharmacien d'officine peut visualiser l'ensemble des prescriptions notamment grâce à l'informatique si le patient vient régulièrement pour toutes ses ordonnances dans la même officine. Cet outil indispensable peut en effet lui permettre de faire un historique médicamenteux et de donner éventuellement un avis pharmaceutique concernant une interaction médicamenteuse, un effet secondaire, une contre-indication ou même aller jusqu'au refus de validation de l'ordonnance en attendant de recontacter le médecin prescripteur.

ANNEXES

Répartition de la population par groupe d'âges

Année	Population au 1 ^{er} janvier, en milliers (1)			Proportion, en %			
	Total	Moins de 20 ans	De 20 à 64 ans	65 ans ou plus	Moins de 20 ans	De 20 à 64 ans	65 ans ou plus
1980	53 731,4	16 418,6	29 771,7	7 541,0	30,6	55,4	14,0
1985	55 157,3	16 091,8	32 013,5	7 051,9	29,2	58,0	12,8
1990	56 577,0	15 719,6	32 985,8	7 871,5	27,8	58,3	13,9
1995	57 752,5	15 084,4	33 981,7	8 686,5	26,1	58,9	15,0
1998	58 299,0	15 026,9	34 107,7	9 164,3	25,8	58,5	15,7
1999	58 496,6	15 017,9	34 193,4	9 285,3	25,7	58,4	15,9
2000 (p)	58 757,7	15 014,7	34 321,8	9 421,2	25,6	58,4	16,0
2001 (p)	59 053,3	15 006,4	34 520,5	9 526,4	25,4	58,5	16,1

1. Après ajustement au recensement de la population de 1999 (cf. encadré)

(p) Résultats provisoires

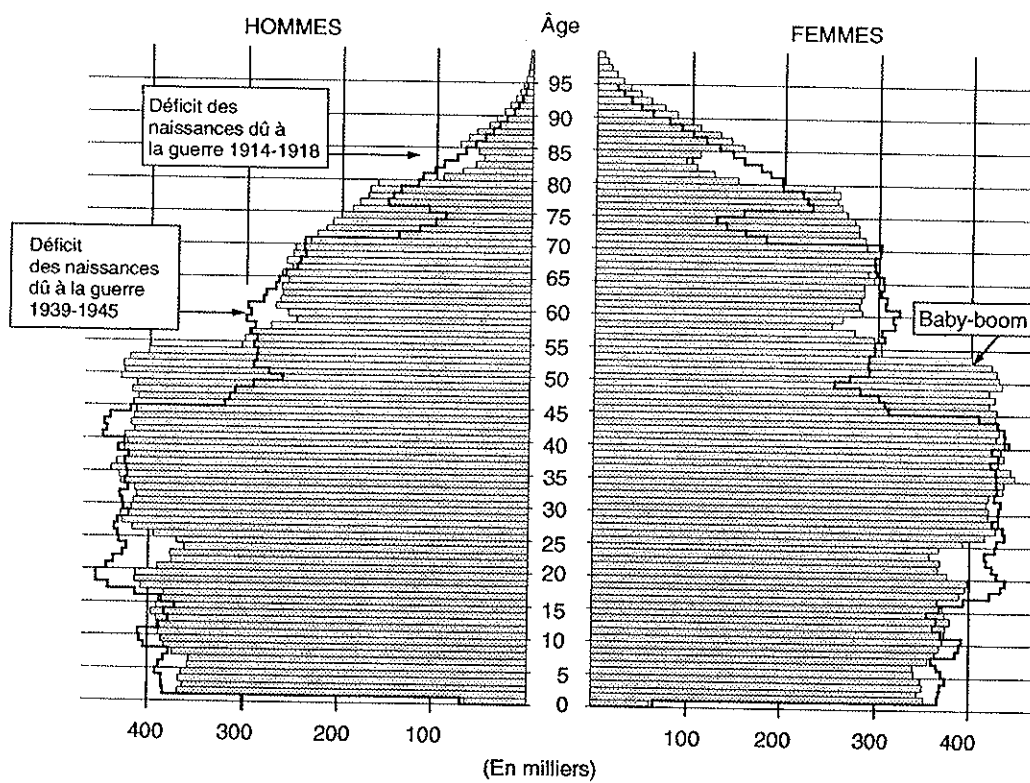
Sources : Statistiques de l'état civil et enquête "Villes", Insee

Un français sur cinq a plus de 60 ans

	1962		1999	
	Effectif en millions	%	Effectif en millions	%
0 à 19 ans	14,957	32,2	14,381	24,6
20 à 39 ans	12,357	26,6	15,468	28,1
40 à 59 ans	10,748	23,1	15,193	26
60 et plus	8,398	18,1	12,478	21,3

Source : Libération, 10 novembre 2000

Pyramide des âges de la France métropolitaine en 1999
(en trait continu, la pyramide de 1990)



Le recensement ayant été effectué en mars, l'âge "0" est incomplet

Source : Recensements de la population, Insee

Fécondité selon l'âge, pour 100 femmes

Année	Indicateur conjoncturel de fécondité			Âge moyen des mères (1)
	Total	dont part des âges		
		15 - 29 ans	30 ans et +	
1980	194,5	141,8	52,7	26,8
1985	181,4	124,9	56,5	27,5
1990	177,8	110,7	67,1	28,3
1995	171,3	97,3	74,0	29,0
1996	173,3	96,1	77,2	29,1
1997	172,6	94,2	78,4	29,2
1998	176,4	94,4	81,9	29,3
1999 (p)	179,3	95,0	84,3	29,3
2000 (p)	188,9	98,7	90,2	29,4

(1) Age moyen calculé à partir des taux de fécondité

(p) Résultats provisoires

Lecture : 100 femmes, qui auraient à tous les âges, tout au long de leur vie, les conditions de fécondité de 2000 mettraient au monde 188,9 enfants.

Sources : Statistiques de l'état civil et enquête "Villes", Insee

Évolution générale de la population

Année	En milliers						Taux pour 1 000 habitants				Taux de mortalité infantile pour 1 000 nés vivants
	Population en milieu d'année (1)	Mariages	Naissances vivantes	Décès	Solde naturel	Solde total	Nuptialité	Natalité	Mortalité	Variation naturelle	
1980	53 880,0	334,4	800,4	547,1	253,3	297,2	6,2	14,9	10,2	4,7	10,0
1985	55 284,3	269,4	768,4	552,5	215,9	253,9	4,9	13,9	10,0	3,9	8,3
1990	56 708,8	287,1	762,4	526,2	236,2	316,2	5,1	13,4	9,3	4,2	7,3
1995	57 844,2	254,7	729,6	531,6	198,0	238,0	4,4	12,6	9,2	3,4	4,9
1996	58 026,0	280,1	734,3	535,8	198,6	233,6	4,8	12,7	9,2	3,4	4,8
1997	58 207,5	284,0	726,8	530,3	196,4	236,4	4,9	12,5	9,1	3,4	4,7
1998	58 397,8	271,4	738,1	534,0	204,1	249,1	4,6	12,6	9,1	3,5	4,6
1999 (p)	58 620,4	285,4	744,1	541,6	202,5	247,5	4,9	12,7	9,2	3,7	4,3
2000 (p)	58 891,9	304,3	778,9	538,3	240,6	295,6	5,2	13,2	9,1	4,1	4,4

1. Après ajustement au recensement de la population de 1999 (cf. encadré)

(p) Résultats provisoires

Sources : Statistiques de l'état civil et enquête "Villes", Insee

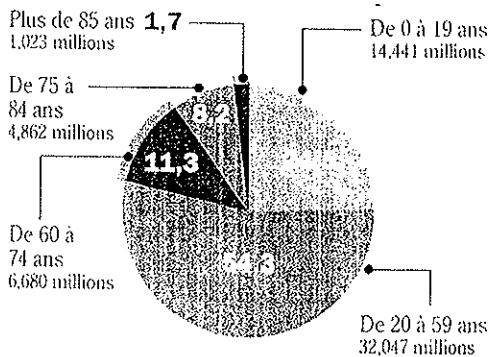
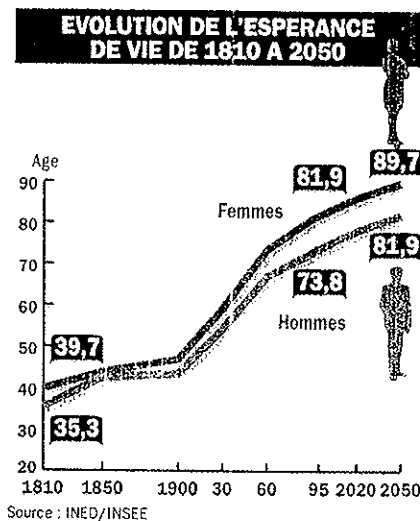
Espérance de vie à divers âges

Année	Hommes					Femmes				
	0 an	1 an	20 ans	40 ans	60 ans	0 an	1 an	20 ans	40 ans	60 ans
1980	70,2	70,0	51,8	33,3	17,3	78,4	78,1	59,6	40,3	22,4
1985	71,2	70,9	52,5	34,0	17,9	79,4	79,0	60,4	41,1	23,0
1990	72,7	72,4	53,9	35,5	19,0	80,9	80,4	61,8	42,4	24,2
1995	73,9	73,3	54,7	36,3	19,6	81,9	81,2	62,5	43,2	24,9
1996	74,1	73,5	54,9	36,4	19,7	82,0	81,4	62,6	43,3	25,0
1997	74,5	73,9	55,4	36,7	19,9	82,3	81,6	62,9	43,5	25,2
1998	74,8	74,2	55,5	36,8	20,0	82,4	81,7	63,0	43,6	25,3
1999 (p)	74,9	82,4
2000 (p)	75,2	82,7

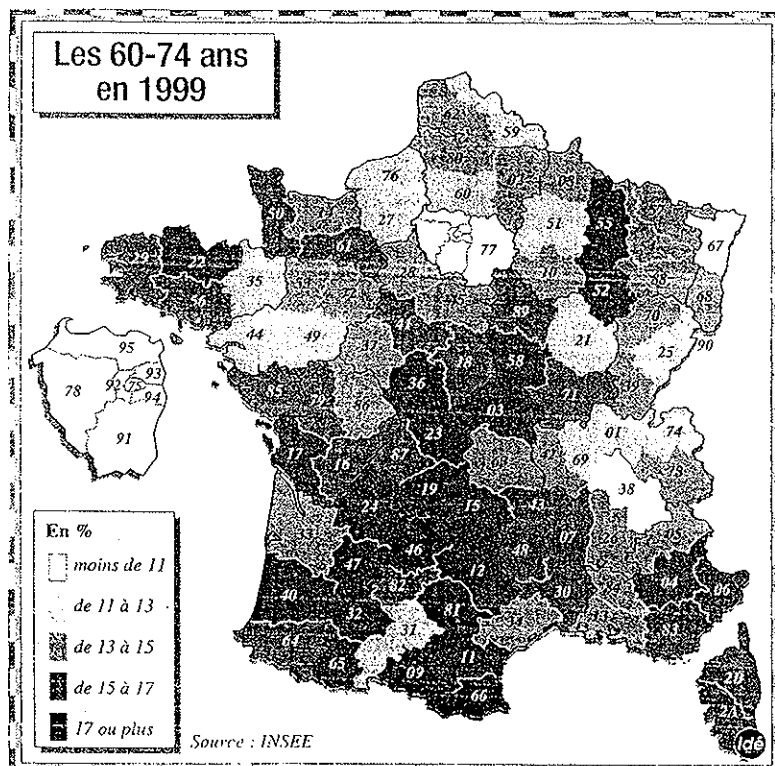
(p) Résultats provisoires

Lecture : En 1998, l'espérance de vie des hommes de 60 ans est de 20 ans. Ce chiffre représente le nombre moyen d'années restant à vivre aux hommes de 60 ans, avec les conditions de mortalité à chaque âge observées en 1998.

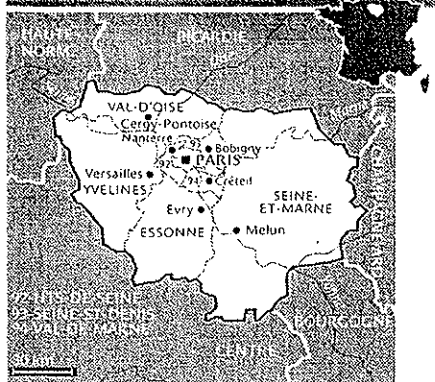
Sources : Statistiques de l'état civil et enquête "Villes", Insee



LA POPULATION FRANÇAISE PAR GRANDS GROUPES D'ÂGE EN 2005
(en pourcentage)

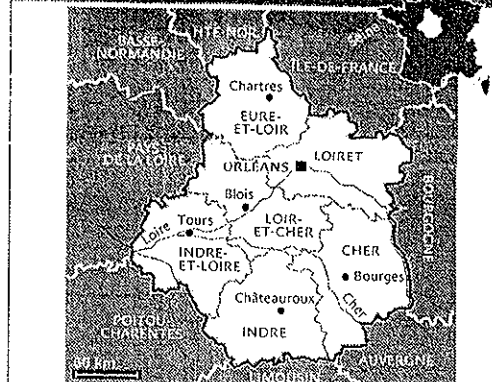


Ile-de-France



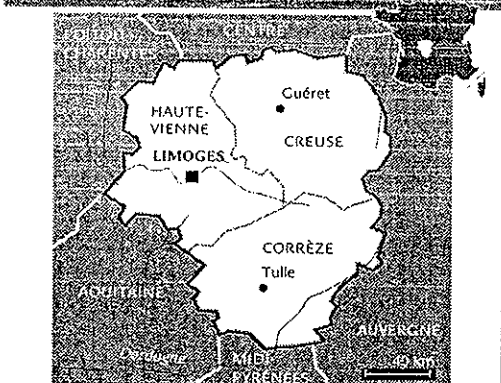
POPULATION	10 951 136 hab.	rappel 1990 : 10 661 937
PART DES - 20 ANS	25,2%	
PART DES + 60 ANS	16,6%	
La population active employée	4 846 564	
HOMMES	2 544 113	
FEMMES	2 302 451	
CHÔMAGE (mars 1999)	11,5%	
HOMMES	11,3%	
FEMMES	11,8%	
L'immigration	1 301 386	
ÉTRANGERS DE L'UE	32,6%	
ÉTRANGERS HORS UE	67,4%	
La population étudiante	1 070 306	
SANS AUCUN DIPLÔME	14,2%	
AVEC DIPLÔME DU SUPÉRIEUR	24,5%	
Le logement	5 082 655	
LOGEMENTS NEUFS (-10 ans)	9,1%	
LOG. SANS AUCUN CONFORT	1,5%	
PIB/habitant 1998	215 017 francs	

Centre



POPULATION	2 439 962 hab.	rappel 1990 : 2 371 085
PART DES - 20 ANS	24,1%	
PART DES + 60 ANS	23,3%	
La population active employée	977 755	
HOMMES	537 851	
FEMMES	439 904	
CHÔMAGE (mars 1999)	11,5%	
HOMMES	9,5%	
FEMMES	13,9%	
L'immigration	98 658	
ÉTRANGERS DE L'UE	41,1%	
ÉTRANGERS HORS UE	58,9%	
La population étudiante	203 852	
SANS AUCUN DIPLÔME	18,8%	
AVEC DIPLÔME DU SUPÉRIEUR	12,4%	
Le logement	1 183 007	
LOGEMENTS NEUFS (-10 ans)	9,6%	
LOG. SANS AUCUN CONFORT	1,2%	
PIB/habitant 1998	129 012 francs	

Limousin

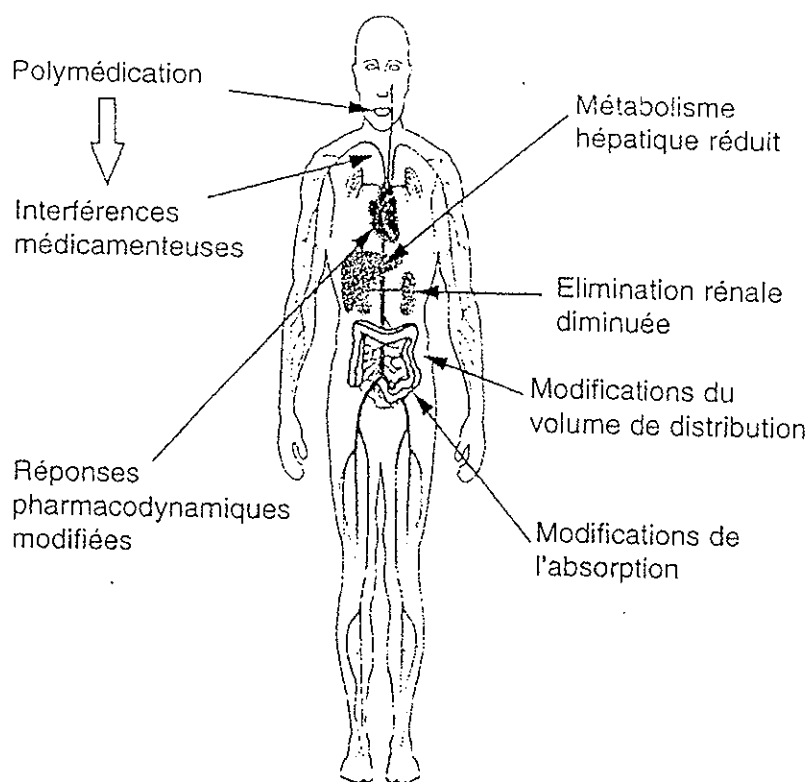


POPULATION	710 792 hab.	rappel 1990 : 722 901
PART DES - 20 ANS	19,5%	
PART DES + 60 ANS	29,4%	
La population active employée	271 511	
HOMMES	147 970	
FEMMES	123 541	
CHÔMAGE (mars 1999)	10,8%	
HOMMES	8,7%	
FEMMES	13,1%	
L'immigration	20 090	
ÉTRANGERS DE L'UE	43,4%	
ÉTRANGERS HORS UE	56,6%	
La population étudiante	58 197	
SANS AUCUN DIPLÔME	16,8%	
AVEC DIPLÔME DU SUPÉRIEUR	11,6%	
Le logement	401 687	
LOGEMENTS NEUFS (-10 ans)	7,9%	
LOG. SANS AUCUN CONFORT	2,2%	
PIB/habitant 1998	115 481 francs	

Source : Le monde, 11 novembre 2000

Tableau 1. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge

Absorption	Métabolisme
Diminution de la vidange gastrique	Diminution du métabolisme hépatique des médicaments à forte extraction hépatique
Augmentation du pH gastrique	Diminution de la masse hépatique
Diminution de la motilité gastro-intestinale	Diminution du débit sanguin hépatique
Diminution du flux sanguin splanchnique	
Diminution de l'efficacité de systèmes de transport actifs	Excrétion rénale
	Diminution du flux sanguin rénal
Distribution et transport	Diminution de la filtration glomérulaire
Diminution du compartiment hydrique	Diminution de la sécrétion tubulaire
Augmentation de la masse grasse	Diminution de la réabsorption tubulaire
Diminution de la masse maigre ou musculaire	
Diminution de l'albuminémie	



MÉDICAMENTS EN VENTE LIBRE ET INTERACTIONS

Médicaments en vente libre	Médicaments sur prescription	Effets observés
antiacides	tétracyclines	↘ effets des antibiotiques
phényléphrine	antihypertenseurs	↗ tension artérielle
vitamine C vitamine E	warfarine warfarine	↗ effet anticoagulant ↗ effet anticoagulant
ibuprofène	autre AINS anticoagulants lithium diurétiques antihypertenseurs méthotrexate	↗ risque ulcérogène et hémorragique digestif ↗ hémorragique ↗ lithémie risque d'insuffisance rénale aiguë chez le patient déshydraté ↘ effet antihypertenseur ↗ toxicité hématologique
huile de paraffine	vitamines liposolubles (A,D,E,K) AVK	↘ de leur absorption ↗ effet anticoagulant
aspirine	sulfamides hypoglycémiantes AVK, héparine, AINS	majoration de leurs effets
vitamine B6	levodopa	↘ effet de la levodopa
antiH1 sédatifs	médicaments contenant alcool, ou substances atropiniques dépresseur du SNC : antidépresseurs sauf IMAOA, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques.	majoration de l'effet des antiH1 additionné des effets indésirables atropiniques (rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche) majoration de la dépression centrale

Interactions cliniquement significatives

Interactions	Résultats et conduite à tenir
* Aminosides + agents bloquants neuro-musculaires (tubocurarine)	Potentialisation de la dépression neuro-musculaire. Surveillance accrue des patients pendant une chirurgie et durant la période postopératoire.
* Amiodarone + warfarine	Augmentation de l'effet anticoagulant ¹ pouvant persister plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone
Captopril + AINS	Diminution de l'efficacité du captopril (hausse de tension). Surveillance de la tension artérielle et réévaluer le traitement aux AINS.
Captopril + furosémide	Si le furosémide est ajouté au captopril, hypotension sévère dans les heures qui suivent les premières doses. Administrer le furosémide à faible dose au début et surveiller la tension artérielle.
* Chlorpropanamide + alcool	Hypoglycémie et effet de type «antabuse». Déséquilibre du diabète.
Cimétidine + diazépam	Augmentation de l'effet du diazépam. Utiliser oxazépam ou lorazépam ou remplacer la cimétidine par la ranitidine. Réévaluer la dose de diazépam à l'arrêt de la cimétidine.
* Cimétidine + lidocaïne	Augmentation de la toxicité de la lidocaïne (arythmies). Utiliser la ranitidine à la place de la cimétidine.
Cimétidine + phénytoïne	Toxicité possible à la phénytoïne. Remplacer la cimétidine par la ranitidine et surveiller les taux sériques de phénytoïne à l'arrêt de la cimétidine.
Cimétidine + propranolol	Augmentation de l'effet du propranolol (hypotension et bradycardie). Réduire la dose de la cimétidine ou utiliser ranitidine ou un β -bloquant cardio-sélectif (météprolol).
Cimétidine + théophylline	Toxicité à la théophylline. Surveiller la théophyllinémie et remplacer la cimétidine par la ranitidine.
Cimétidine + warfarine	Diminution de l'effet anticoagulant. Remplacer la cimétidine par la ranitidine.
Digoxine + vérapamil	Augmentation de la toxicité de la digoxine. Ajustement des doses de digoxine et surveillance des concentrations plasmatiques.
Diurétiques conservateurs de potassium + potassium	Hyperkaliémie. Association à éviter chez les sujets âgés, sauf dans des cas très particuliers (hypokaliémie résistante).

* Bien que cliniquement significative, cette interaction est généralement peu fréquente chez les gens âgés.

¹ Les patients développant une hyperthyroïdie suite à la prise d'amiodarone sont particulièrement exposés à une augmentation importante des effets anticoagulants.

Interactions	Résultats et conduite à tenir
Hypoglycémiant oral ou insuline + β -bloquant	Prolongation de la réponse à l'hypoglycémie induite par les hypoglycémiantes ou l'insuline, hypertension masquée et suppression de la tachycardie induite par l'hypoglycémie. Prévenir le malade et utiliser un β -bloquant cardiosélectif.
* Hypoglycémiant + phénylbutazone	Hypoglycémie importante. Éviter l'emploi de la phénylbutazone chez la personne âgée.
* Méthotrexate + salicylates	Excrétion du méthotrexate inhibée par les salicylates avec augmentation de la toxicité (pancytopenie). Éviter les salicylates et remplacer par de l'acétaminophène.
* Méthotrexate + vaccins	Le méthotrexate diminue l'efficacité du système de défenses. Les vaccins (vivants) devraient être évités.
Phénytoïne + triméthoprime	Toxicité possible à la phénytoïne. Ajustement des doses de phénytoïne nécessaire.
Quinidine + digoxine	Augmentation des taux sériques de digoxine. Ajuster les doses de digoxine ou utiliser la procainamide, disopyramide ou mexilétine.
Tétracycline + antiacides ou produits laitiers	Inhibition de l'absorption de la tétracycline de 50 %. Espacer l'horaire d'administration de deux heures entre la tétracycline et les antiacides ou les produits laitiers.
Théophylline + érythromycine	Augmentation de la théophyllinémie après quelques jours. Surveillance de la théophyllinémie. Ajustement de la posologie si nécessaire.
Théophylline + phénytoïne	Diminution de l'efficacité de la théophylline. Surveillance de la théophyllinémie et ajustement des doses si nécessaire.
* Thiazide + lithium	Augmentation des concentrations sériques de lithium. Réduire les doses de lithium si nécessaire.
Warfarine + clofibrate	Augmentation de l'effet anticoagulant. Éviter l'association.
* Warfarine + cholestyramine	Diminution de l'effet anticoagulant. Éviter l'administration de warfarine avec la cholestyramine ou espacer les doses de trois à six heures.
* Warfarine + érythromycine	Augmentation de l'effet anticoagulant. Ajuster les doses de warfarine.
Warfarine + salicylates	Augmentation de l'effet anticoagulant même avec de faibles doses d'AAS. Remplacer l'AAS par de l'acétaminophène.
Warfarine + sulfamidés	Augmentation de l'effet anticoagulant. Association à éviter.

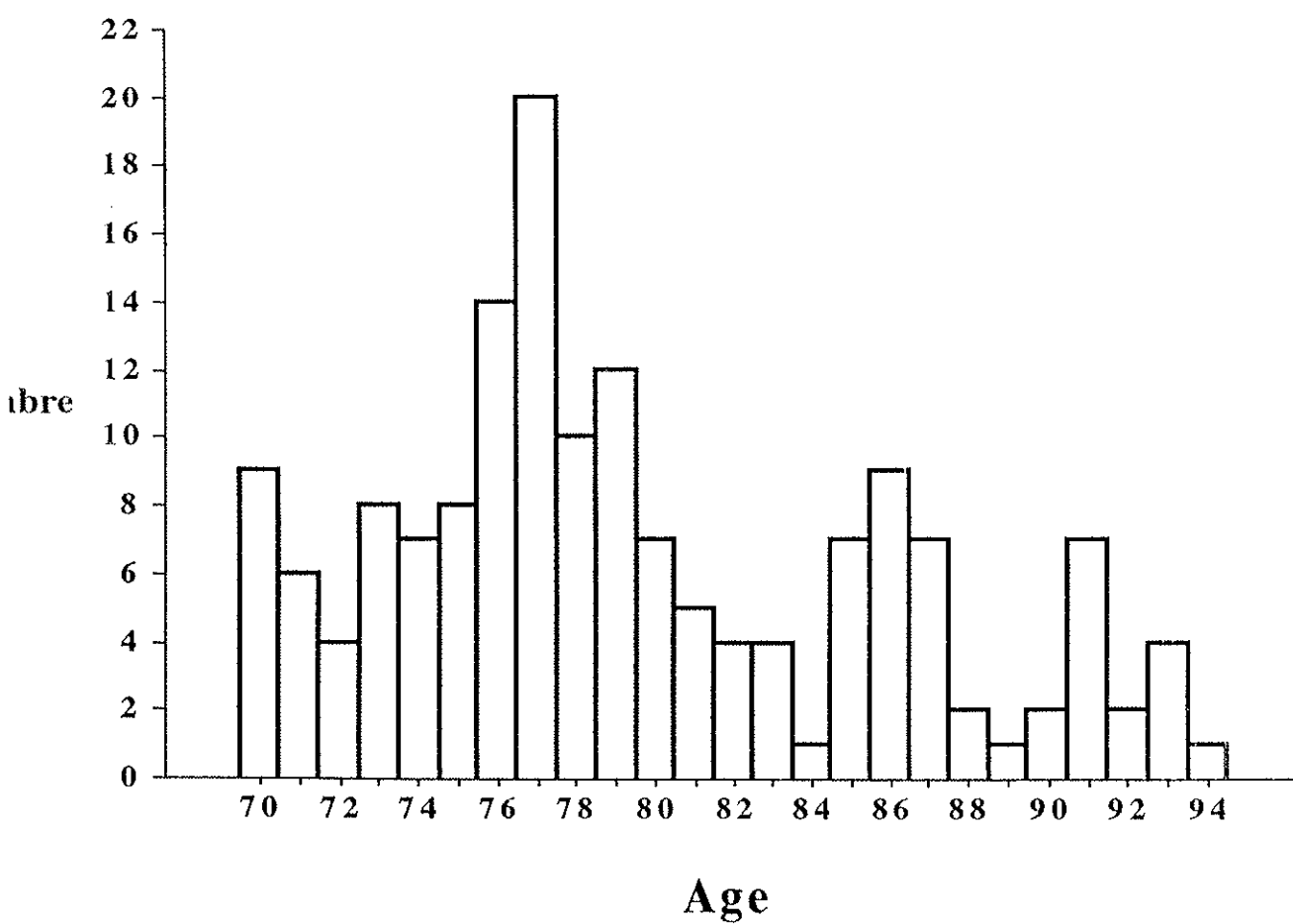
Distribution en fréquence pour Age
classé par : Sexe

	Total Nombre	Total Pourcentage	F Nombre	F Pourcentage	M Nombre	M Pourcentage
0	9	5,59	9	9,47	0	0,00
1	6	3,73	1	1,05	5	7,58
2	4	2,48	1	1,05	3	4,55
3	8	4,97	4	4,21	4	6,06
4	7	4,35	4	4,21	3	4,55
5	8	4,97	4	4,21	4	6,06
6	14	8,70	7	7,37	7	10,61
7	20	12,42	11	11,58	9	13,64
8	10	6,21	7	7,37	3	4,55
9	12	7,45	6	6,32	6	9,09
10	7	4,35	5	5,26	2	3,03
11	5	3,11	3	3,16	2	3,03
12	4	2,48	2	2,11	2	3,03
13	4	2,48	2	2,11	2	3,03
14	1	,62	1	1,05	0	0,00
15	7	4,35	4	4,21	3	4,55
16	9	5,59	6	6,32	3	4,55
17	7	4,35	4	4,21	3	4,55
18	2	1,24	2	2,11	0	0,00
19	1	,62	0	0,00	1	1,52
20	2	1,24	1	1,05	1	1,52
21	7	4,35	4	4,21	3	4,55
22	2	1,24	2	2,11	0	0,00
23	4	2,48	4	4,21	0	0,00
24	1	,62	1	1,05	0	0,00
Total	161	100,00	95	100,00	66	100,00

Statistiques descriptives

	Age1
Moy.	79,48
Dév. Std	6,24
Erreur Std	,49
Nombre	161
Minimum	70,00
Maximum	94,00
# Manquants	0

Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5 .0

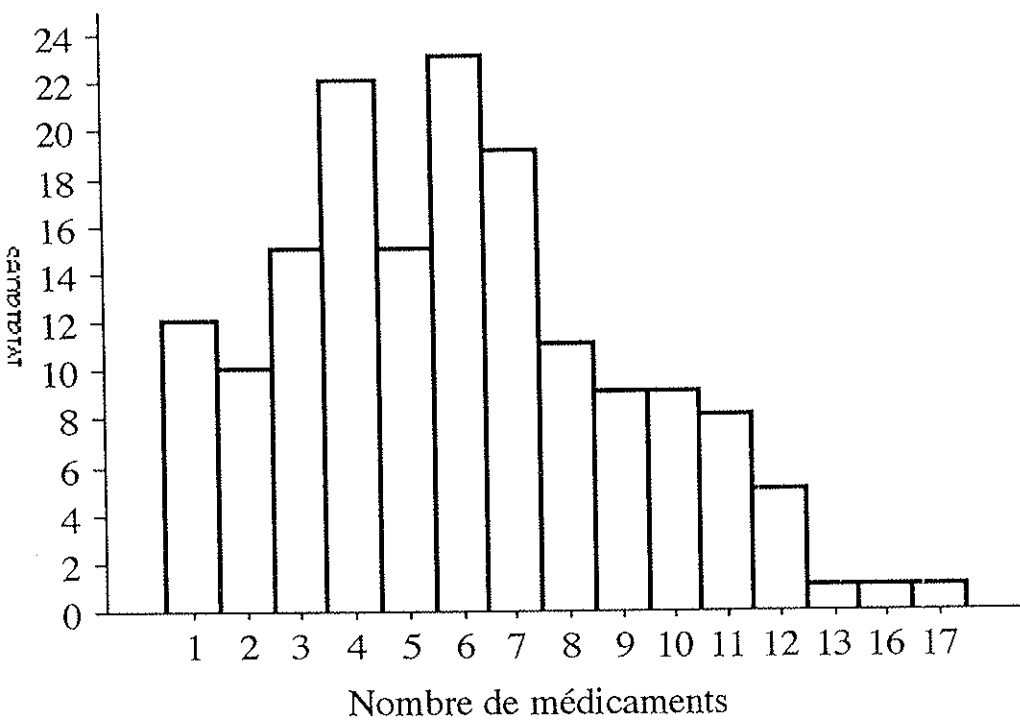


Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5.0

tribution en fréquence pour Age

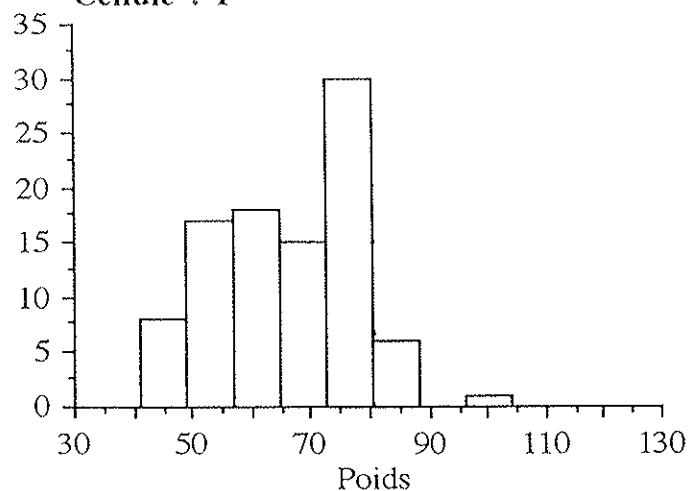
(≥)	à(<)	Nombre
70,00	71,00	9
71,00	72,00	6
72,00	73,00	4
73,00	74,00	8
74,00	75,00	7
75,00	76,00	8
76,00	77,00	14
77,00	78,00	20
78,00	79,00	10
79,00	80,00	12
80,00	81,00	7
81,00	82,00	5
82,00	83,00	4
83,00	84,00	4
84,00	85,00	1
85,00	86,00	7
86,00	87,00	9
87,00	88,00	7
88,00	89,00	2
89,00	90,00	1
90,00	91,00	2
91,00	92,00	7
92,00	93,00	2
93,00	94,00	4
94,00	95,00	1
	Total	161

Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5 .0



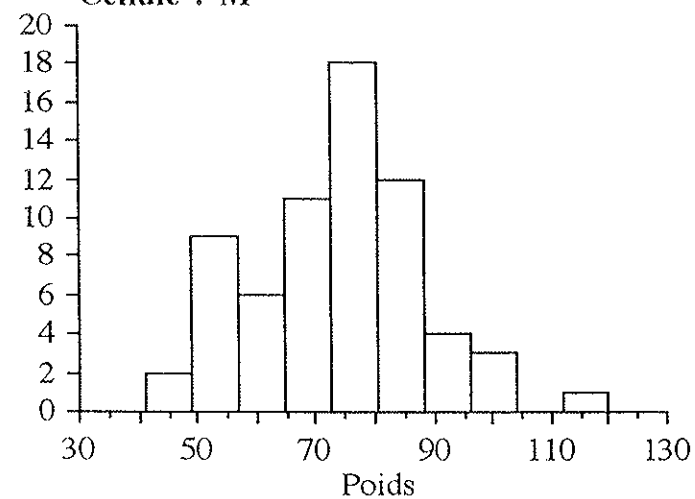
Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5 .0

Histogramme
Eclaté par : Sexe
Céllule : F



Statistiques descriptives
Eclaté par : Sexe

Histogramme
Eclaté par : Sexe
Céllule : M

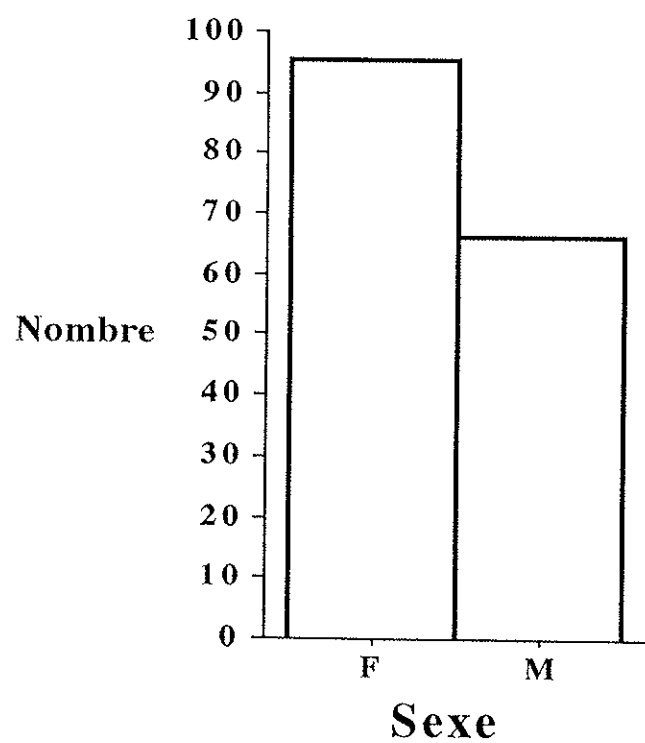


	Poids, Total	Poids, F	Poids, M
Moy.	69,31	65,95	74,15
Dév. Std	13,72	11,99	14,66
Erreur Std	1,08	1,23	1,80
Nombre	161	95	66
Minimum	41,00	41,00	47,00
Maximum	120,00	100,00	120,00
# Manquants	0	0	0

Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5.0

Distribution en fréquence pour Sexe

	Nombre	Pourcentage
F	95	59,01
M	66	40,99
Total	161	100,00



Source : résultats de l'enquête obtenus par STAT VIEW 5 .0

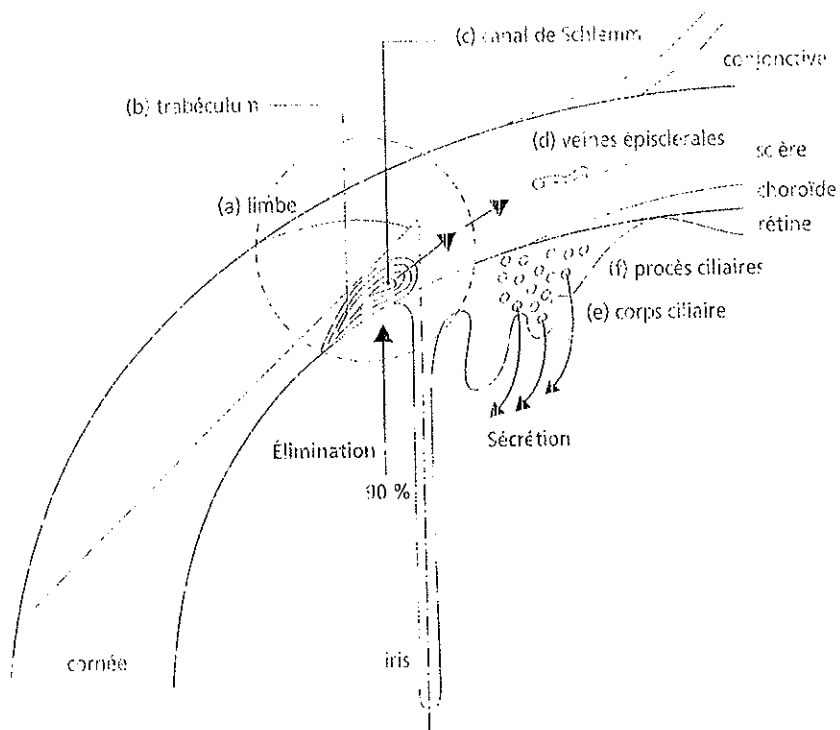
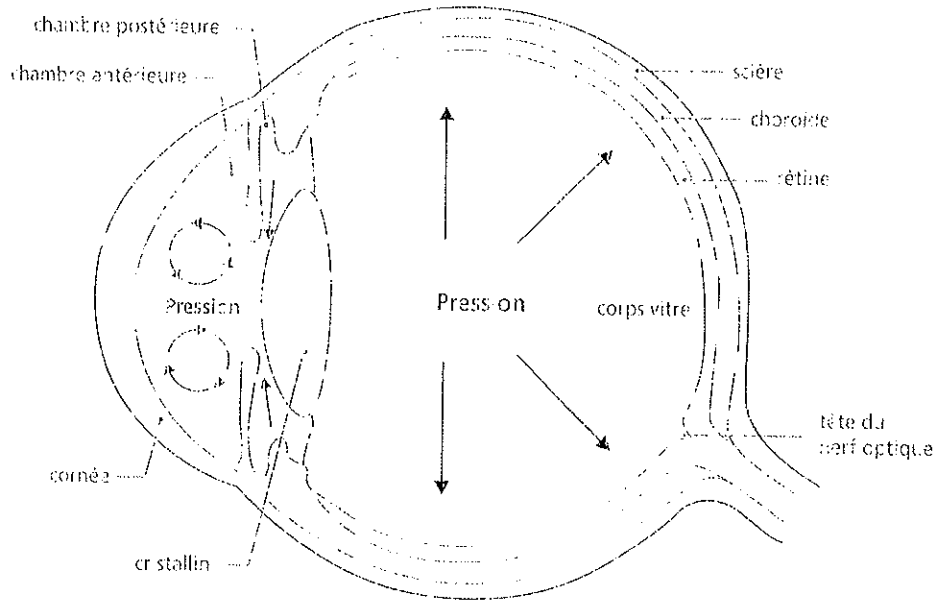
LISTE DES β BLOQUANTS UTILISES AUJOURD'HUI
EN THERAPEUTIQUE

DCI	SPECIALITE	CARDIOSELECTIVITE	ELIMINATION
acébutolol	Sectral®	+	mixte
aténolol	Ténormine®	++	rénale
bétaxolol	Kerlone®	++	rénale
bisoprolol	Détensiel® Soprol®	+++	rénale
cartéolol	Mikélan®	0	rénale
céliprolol	Célectol®	+	mixte
esmolol	Brevibloc inj®	+	rénale
labétalol	Trandate®	0	mixte
métoprolol	Lopressor® Seloken®	+	hépatique
nadolol	Corgard®	0	rénale
oxyprénolol	Trasicor®	0	rénale
penbutolol	Betapressine®	0	mixte
pindolol	Visken®	0	mixte
propranolol	Avlocardyl®	0	hépatique
sotalol	Sotalex®	0	rénale
tertatolol	Artex®	0	rénale
timolol	Timacor®	0	rénale

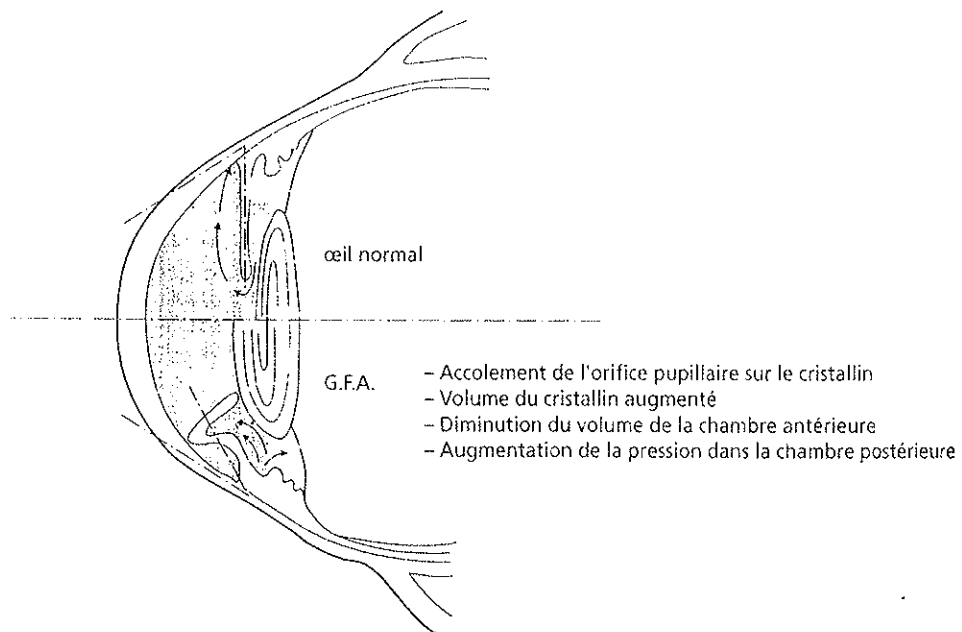
SYSTEME NERVEUX VEGETATIF OU AUTONOME
MISE EN JEU AUTOMATIQUE

SYMPATHIQUE	PARASYMPATHIQUE
<p><u>Intervention globale permettant l'effort et son entretien (travail, lutte, fuite, stress)</u></p> <p>Vasoconstriction cutanée Sudation en zones de peau glabre Pilo-érection - Mydriase Exophtalmie Vasoconstriction splanchnique Vasodilatation musculaire</p> <p>Tube digestif et voies urinaires : - diminution du péristaltisme - contraction des sphincters</p> <p>Augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaques</p> <p>Bronchodilatation</p> <p>Stimulation métabolique (glycolyse, lipolyse...)</p> <p>Sécrétion d'adrénaline</p>	<p><u>Intervention localisée : il est replié sur l'intérieur</u></p> <p>Myosis Contraction des muscles ciliaires Vasodilatation en territoires lingual et pharyngé : sécrétion des glandes salivaires</p> <p>Tube digestif et voies urinaires : - augmentation du péristaltisme et des sécrétions - ouverture des sphincters</p> <p>Diminution de la fréquence cardiaque</p> <p>Bronchoconstriction</p>

Conception : Dr Y. Nouaille Centre régional de Pharmacovigilance CHU de Niogès.

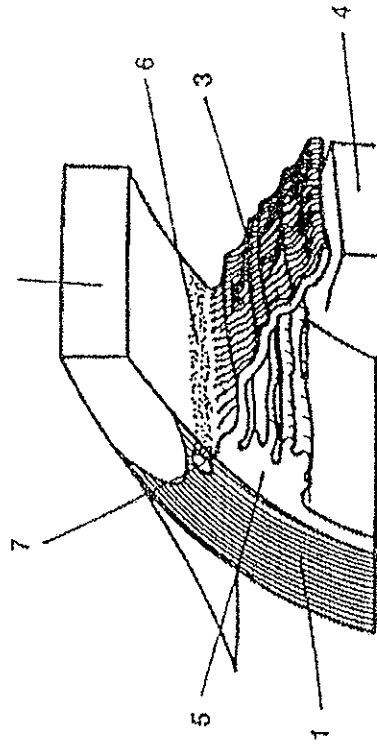


ANNEXE 21(35)



ANGLE OUVERT

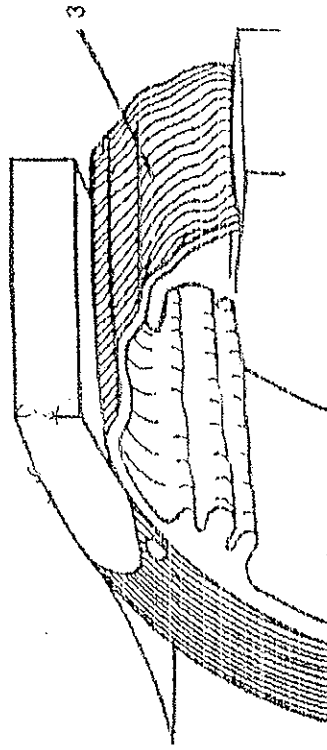
L'humeur aqueuse passe librement entre l'iris et le cristallin. Elle parvient au trabeculum, qui l'évacue vers le canal de Schlemm.



- | | | |
|---------------|-------------------|--------------------|
| 1-sclérotique | 4-cristalin | 7-canal de Schlemm |
| 2-cornée | 5-corps ciliaires | |
| 3-iris | 6-trabeculum | |

ANGLE FERME

L'humeur aqueuse est bloquée par le contact entre l'iris et le cristallin. Elle s'accumule derrière l'iris, qu'elle fait bomber vers l'avant. L'iris s'applique contre le trabeculum. L'humeur aqueuse ne peut plus être évacuée.



PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES
D' HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE
CHEZ LE MALADE AGE

MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES :

- antihypertenseurs d'action centrale
- alphabloquants
- betabloquants
- diurétiques
- IEC
- Inhibiteurs calciques
- Dérivés nitrés

MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

- antidépresseurs imipraminiques
- IMAO (IMAO A et IMAO non sélectifs)
- Neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénone, thioxanthènes, benzamides, rispéridone, loxapine, dibenzodiazépines)
- Antiparkinsoniens dopaminergiques (Ldopa, agonistes dopaminergiques, IMAO B)

BIBLIOGRAPHIE

- 1- communiqué OMS/19 du 060499,1-3
- 2- LE COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS DE GERIATRIE.
Corpus de gériatrie.
Montmorency :2M2,2000 ;121-129
- 3- DOUCET J.,MASSOL J.
Thérapeutique de la personne âgée.
Paris : Maloine, 1998.-685p.
- 4- GURWITZ JH., AVORN J.
The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions.
Ann. Int. Med.,1991,114,956-966
- 5- SCHEEN AJ.
Particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé.
Rev. Med. Liège,1997,52,201-204
- 6- FEELY J.
Altered pharmacodynamics in the ederly.
Clin. Ger. Med., 1990,6,269-283
- 7- ROCHON PA., GURWITZ JH.
Drug therapy.
Lancet,1995,346,32-36
- 8- DOUCET J., CAPET C.
Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé :
épidémiologie et prévention.
Presse méd., 1999,28,1789-1793

9- BARBEAU, GUIMOND, MALLET

Médicaments et personnes âgées.

QUEBEC :EDISEM,1991.-576p.

10- SCHENCHERY J., MARTIN F.

La personne âgée.

Moniteur pharm.,1998,2273,p12

11- DOROSZ PH.

Guide pratique des médicaments.

Paris :Maloine,2000.-1778p.

12- NOUAILLE Y.

Formation OCP.

Les médicaments chez le sujet âgé.

Orléans :2000,-30p.

13- DOUCET J., CHASSAGNE P.

Drug interactions related to hospital admissions in older adults :a perspective study of 1000 patients.

J.Am.Ger.Soc.,1996,44,944-948

14- MANCHON ND, BERCOFF E

Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades.

Rev.Med.int.,1989,10,521-525

15- DICTIONNAIRE VIDAL DES SPECIALITES

Interactions médicamenteuses.

Paris :Vidal,2001.-110p

16- INSEE PREMIERE

Novembre 2000,746

17-ARCAND M., HEBERT R.

Précis pratique de gériatrie.

Canada :Edisem,1997.-902p

18- INSEE PREMIERE

Février 2001,757

19- Congy F, Jeny C, Devernois JF, Emerit J, Loeper J, Moulias R.
Pathologie iatrogène à l'admission des personnes âgées à l'hôpital.
Une étude prospective.
Nouv. Presse med.,1982,11,3136-7

20- Le Bihan G, Birembaut JC, Bercoff E, Boureille J.
Pathologies iatrogènes à l'admission dans un service de médecine
interne. Etude de cent dossiers consécutifs.
Ouest Med.,1983,36,323-6

21- Williamson J, Chopin JM.
Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly : a multicentre
investigation.
Age Aging,1980,9,73-80

22- Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly.
N. Engl. J. Med., 1989,321,952-7

23- Gonthier R, Cathebras P.
Polypathologie du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à
éviter.
Presse méd.,1999,28,1780-1787

24- Hugues FC, Le Jeune CI, Munera Y.
Réponses cardiovasculaires à l'orthostatisme passif et actif des sujets
sains en fonction de l'âge.
Pathol. Biol.,1991,39,674-80

25- Bertal O, Buhler FR, Kjowoki w, Lütald BE.
Decreased beta adenosine receptor responsiveness as related to age, blood
pressure and plasma catecholamines in patients with essential
hypertension.
Hypertension,1980,2,130-8

- 26- Mets TF.
Drug-induced orthostatic hypotension in older patients.
Drugs Aging,1995,6,219-28
- 27- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME.
Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis :I.Psychotropic dugs.
J. Am. Geriatr. Soc.,1999 ,47,30-9
- 28- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME.
Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis :II. Cardiac and analgesic drugs.
J. Am. Geriatr. Soc.,1999,47,40-50
- 29- Blétry O.
Aspects étiologiques des hypotensions orthostatiques.
Rev.Med.interne,1992,13,430-7
- 30- Greenlaw CW, Zellers DD.
Computerized drug-drug interaction screeming system.
Am.J.Hosp.Pharm.,1978,35,567-70
- 31- Mitchell GW, Stanaszek WF, Nichols NB.
Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients.
Am.J.Hosp.Pharm.,1979,36,653-7
- 32- Tesh DE, Beeley L,Clewett AJ, Walker JF.
Errors of drug prescribing.
Br.J.Clin.Pharmacol.,1975,2,403-9
- 33- Hall MRP.
Drug interactions in ederly.
Gerontology,1982,28(suppl 1),18-24
- 34- Decroix MO, Guelfi MC.
Génération mamy-boom.
Moniteur Pharm.,1996,2189,14-19

35- Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T., Tchiakpé L.
Pharmacie clinique et thérapeutique.
Paris :Masson,2000.-1065p.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	p5
INTRODUCTION.....	p6
NOTIONS GENERALES SUR LE VIELLISSEMENT.....	p7
I- DEFINITION DE LA PERSONNE AGEE.....	p7
II- EVOLUTION DEMOGRAPHIQUE.....	p7
1) La natalité.....	p8
2) La mortalité.....	p8
3) L'espérance de vie.....	p8
4) Les flux migratoires.....	p9
III- MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES.....	p9
1) Modifications pharmacocinétiques.....	p9
1-1 Absorption.....	p10
1-2 Distribution.....	p10
1-3 Métabolisme hépatique.....	p11
1-4 Elimination rénale.....	p11
1-5 Limites des études pharmacocinétiques...	p12
2) Modifications pharmacodynamiques.....	p12
IV- OBSERVANCE.....	p13
V – POLYMEDICATION.....	p13
VI- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	p14
ETUDE.....	p16
I – MALADES ET METHODES.....	p16
1) Age.....	p16
2) Nombre de médicaments.....	p16
3) Sexe.....	p17
4) Poids.....	p17
II – RESULTATS ET DISCUSSION ANALYTIQUE DE CHAQUE CAS.....	p17
1) Association β^-/β^+	p17

2) Effets atropiniques potentialisés par les opiacés.....	p19
3) Association IDARAC® (floctafénine)/β.....	p22
4) Association IEC/hyperkaliémiant ouK.....	p22
5) Association inhibiteurcalcique/diurétique/IECp22	
6) Association AINS/ antihypertenseurs.....	p34
7) Association médicamenteuse risquant d'entraîner une hypotension orthostatique.....	p35
8) Association dérivé nitré/ antihypertenseur.....	p39
III- DISCUSSION GENERALE.....	p40

CONCLUSION.....	p42
------------------------	------------

ANNEXES.....	p44
---------------------	------------

ANNEXE 1.....	p45
ANNEXE 2.....	p46
ANNEXE 3.....	p47
ANNEXE 4.....	p48
ANNEXE 5.....	p49
ANNEXE 6.....	p50
ANNEXE 7.....	p51
ANNEXE 8(2)	p52
ANNEXE 9(5).....	p53
ANNEXE 10.....	p54
ANNEXE 11(10).....	p55
ANNEXE 12(10).....	p56
ANNEXE 13.....	p57
ANNEXE 14.....	p58
ANNEXE 15.....	p59
ANNEXE 16.....	p60
ANNEXE 17.....	p61

ANNEXE 18.....	p62
ANNEXE 19.....	p63
ANNEXE 20.....	p64
ANNEXE 21(35).....	p65
ANNEXE 22(35).....	p66
ANNEXE 23(13).....	p67
ANNEXE 24.....	p68

BIBLIOGRAPHIE.....	p69
---------------------------	------------

TABLE DES MATIERES.....	p74
--------------------------------	------------



- Au revoir Madame. Meilleure santé et à très bientôt.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



- Eh bien ! j'espère ! ... Qu'est-ce que vous allez vous régaler !

BON A IMPRIMER N° 301.

LE DOCUMENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les traitements médicamenteux de 161 malades de plus de soixante dix ans ont été étudiés parmi la clientèle d'une officine rurale. La prise médicamenteuse moyenne était de 6+ /-3 médicaments par malade entraînant des problèmes de pharmacovigilance.

Les familles thérapeutiques les plus fréquemment en cause sont les antiaritmiques, les diurétiques, les antihypertenseurs et les psychotropes. Des précautions simples permettraient de diminuer la fréquence de ces interactions.

DISCIPLINE

Thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie

MOTS-CLES

- pharmacovigilance
- personnes âgées
- interactions médicamenteuses

Université de Limoges
Faculté de pharmacie
2, rue du docteur Marcland
87000 Limoges.