



HAL
open science

Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : cas pratiques en gériatrie

Lise-Caroline Gonce

► **To cite this version:**

Lise-Caroline Gonce. Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : cas pratiques en gériatrie. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00628609

HAL Id: dumas-00628609

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00628609>

Submitted on 3 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Lise-Caroline GONCE
Née le 24 septembre 1987 à Croix (59)



Université Joseph FOURIER

Faculté de pharmacie de Grenoble

Année 2011

Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie
Diplôme d'Etat

Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : Cas pratiques en gériatrie

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble le 30 septembre
2011 devant le jury composé de :

Président Directeur de thèse :

Pr. CALOP Jean, Professeur de pharmacie clinique UFR de pharmacie de Grenoble, praticien hospitalier et responsable du service pharmacie clinique au CHU de Grenoble

Membres du jury :

Docteur GAVAZZI Gaëtan, Maître de Conférences, praticien hospitalier, Clinique de Médecine gériatrique, CHU Grenoble, UFR de médecine

Mme JOYEUX-FAURE Marie, Enseignant chercheur, Maître de Conférences à l'UFR de pharmacie

Mme BENISTAND-FUSTINONI Carol, Docteur en pharmacie, Pharmacie de Villard-de-Lans

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Jean CALOP qui a initié et soutenu ce projet de thèse. Tout au long de cette année il a su orienter mes recherches au travers de ses conseils avisés.

J'adresse aussi mes remerciements au Docteur Gaëtan GAVAZZI, chef de service de l'unité « court séjour » en gériatrie au CHU de Grenoble, pour m'avoir permis d'avancer dans ce travail de thèse dans la continuité de mon stage dans son service.

Merci aux autres membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail, dont Marie JOYEUX-FAURE et Carol BENISTAND-FUSTINONI, sans oublier Céline VILLIER à la pharmacovigilance.

Je voudrais aussi remercier mes parents et ma sœur Sandra pour leur soutien et leur contribution dans ce projet.

Je tiens également à adresser mes remerciements les plus sincères à Jacques GALLET pour cette année de compréhension, de soutien et d'entraide. Merci pour ta présence.

Je n'oublie pas non plus mes amies, notamment Elsa MURRY, Maud ROUGIER, Elise et Maryse MARTIGNY, qui ont joué un rôle très important pour moi cette année.

Table des matières

Liste des tableaux et figures.....	4
Glossaire.....	6
Introduction générale.....	7
1) Rappels bibliographiques	8
1.1) Généralités sur les interactions médicamenteuses	8
1.2) Particularités du sujet âgé.....	12
1.3) Prévision et détection des interactions médicamenteuses.....	15
1.4) Optimisation de la prescription chez le sujet âgé.....	17
2) Matériel et Méthode	25
3) Résultats.....	31
4) Discussion.....	46
Conclusion générale.....	51
Bibliographie.....	52
Annexes.....	55
Serment des Apothicaires.....	67

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- **Tableaux :**

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée.....	31
Tableau II : Nombre de médicaments et d'interactions.....	32
Tableau III : Niveaux de contrainte des interactions.....	33
Tableau IV : Effets indésirables des interactions.....	34
Tableau V : Interactions médicamenteuses à l'origine d'hospitalisations ?.....	37
Tableau VI : Niveaux de contrainte des interactions potentiellement à l'origine d'hospitalisation.....	38
Tableau VII : Motif d'hospitalisation des interactions potentiellement à l'origine d'hospitalisation.....	39
Tableau VIII : Origine des chutes.....	40
Tableau IX : Détection, Analyse, Gestion des interactions médicamenteuses.....	50

- Figures :

Figure 1 : Optimisation de la prescription chez le sujet du sujet âgé, d'après (7).....	18
Figure 2 : Tableau de recueil de l'avis des gériatres quant aux interactions.....	26
Figure 3 : Interactions les plus rencontrées selon les gériatres.....	27
Figure 4 : Niveaux de contrainte des interactions en général.....	33
Figure 5 : Effets indésirables des interactions en général.....	35
Figure 6 : Hospitalisations potentiellement dues aux interactions médicamenteuses.....	37
Figure 7 : Niveaux de contrainte des hospitalisations potentiellement dues aux interactions médicamenteuses.....	38
Figure 8 : Motifs des hospitalisations potentiellement dues aux interactions médicamenteuses.....	39
Figure 9 : Origine des chutes potentiellement dues aux interactions médicamenteuses.....	40
Figure 10 : Médicaments les plus fréquemment incriminés dans la survenue de chutes dans les interactions médicamenteuses.....	43

Glossaire :

- Accident iatrogène médicamenteux (selon l’OMS) : « Tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d’un médicament utilisé chez l’Homme à des fins prophylactiques, diagnostiques, thérapeutiques ou pour modifier des fonctions physiologiques ». Cette définition suppose donc une prescription et une administration appropriée (aux doses usuelles d’un médicament). Ces événements peuvent être évitables (erreur médicamenteuse) ou inévitables (effet indésirable) quand l’utilisation du médicament est conforme aux RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)
- Sujet âgé (selon HAS) : Personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans atteint de polypathologies
- Interaction médicamenteuse (selon le Guide Prescrire des Interactions médicamenteuses 2011) : On parle d’interaction médicamenteuse lorsque l’administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d’au moins un de ces médicaments.
Selon l’AFSSAPS, pour être retenue, une interaction doit avoir « une traduction clinique, décrite ou potentiellement grave, c’est-à-dire susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables ou d’entraîner, par réduction de l’activité, une moindre efficacité du traitement »
- Iatrogène (selon Larousse 2010) : trouble, maladie provoqués par un acte médical ou par les médicaments, même en l’absence d’erreur du médecin.

Introduction générale:

En 2010, la population française compte 64,7 millions d'habitants dont 22,6% de 60 ans ou plus, et dans cette population, 8,8% des personnes ont 75 ans ou plus.

Le pourcentage de personnes âgées dans la population est en constante augmentation. En effet, en 20 ans, le nombre de personnes âgées a augmenté de 1,7 millions soit une hausse de 45% (1).

De plus la population âgée est une population très hétérogène. Certains sujets sont valides, d'autres en perte d'autonomie, d'autres déments.

Il est important de noter que les médicaments sont une chance pour les sujets âgés mais peuvent également constituer un risque.

On constate que la consommation médicamenteuse est six fois plus élevée à 80 ans qu'à 20 ans. En effet, une ordonnance de médecin traitant comporte en moyenne neuf médicaments par ordonnance pour une personne âgée de plus de 65 ans (les femmes consomment plus que les hommes quelque soit l'âge).

On note également que l'iatrogénie médicamenteuse entraîne une augmentation des échecs thérapeutiques, des hospitalisations, des soins ambulatoires ainsi qu'une morbidimortalité significative. Aussi, la part des dépenses concernant les médicaments s'accroît avec l'âge. Par conséquent l'iatrogénie médicamenteuse est devenue un enjeu de Santé Publique (2).

Dans ce contexte, on peut se demander dans quelle mesure les interactions médicamenteuses peuvent-elles être à l'origine d'hospitalisation en gériatrie ?

L'objectif étant d'évaluer le rôle des interactions médicamenteuses dans l'hospitalisation des sujets âgés et d'informer les professionnels de santé de ces interactions afin de les éviter au maximum.

1) Rappels bibliographiques :

1.1) Généralités sur les interactions médicamenteuses

Il existe deux grands types d'interactions médicamenteuses : les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

PHARMACODYNAMIQUES :

- Association de deux agonistes (médicaments jouant sur les mêmes récepteurs)
- Association de deux antagonistes (ex : effets anticholinergiques)
- Association d'un agoniste et d'un antagoniste (ex : neuroleptiques et lévodopa)

PHARMACOCINETIQUES :

- Modification de l'absorption digestive par:
 - modification du pH gastrique ou digestif
 - formation d'un complexe non résorbable (tétracycline et calcium)
 - accélération ou ralentissement du transit (laxatifs, anticholinergiques)
 - impact du cytochrome P3A4 et de la glycoprotéine P (PGP) : la PGP est une protéine de transport de la membrane cellulaire, située notamment dans l'intestin, ayant un rôle de détoxification et de protection du milieu intracellulaire en rejetant les molécules de ce milieu hors de la cellule (anticancéreux). L'absorption est donc modifiée par un effet de premier passage intestinal
- Modification de la distribution :
 - pour les médicaments acides, fortement liés à l'albumine plasmatique (la forme liée n'est pas distribuée aux tissus). L'association de deux médicaments acides tend à augmenter la forme libre donc l'effet thérapeutique. C'est généralement le médicament à la posologie la plus élevée qui déplace l'autre

- Rôle des transporteurs comme la PGP et les OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) présents notamment au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE)
- Modification de la métabolisation : le métabolisme hépatique peut conduire à la création de métabolites actifs (exemple du clopidogrel : si l'on ajoute un inhibiteur de la pompe à protons, il sera moins efficace, si l'on ajoute de la rifampicine, il sera plus efficace)
- Modification de l'élimination :
 - Par biotransformation hépatique : on retrouve les inhibiteurs enzymatiques qui retardent l'élimination du médicament associé (attention à l'accumulation du médicament), et les inducteurs enzymatiques qui favorisent l'élimination de la substance (diminution de l'effet thérapeutique). L'inhibition enzymatique se manifeste en 24 à 48 heures, contrairement à l'induction enzymatique qui s'installe généralement en une à deux semaines
 - Rénale : par modification de la physiologie rénale, du pH urinaire, des phénomènes de filtration, sécrétion, réabsorption tubulaires
 - Rôle de la PGP

Les médicaments à risque sont donc : les médicaments à marge thérapeutique étroite (Anti-vitamines K : AVK, digitaliques, lithium, insuline...), les médicaments acides (AVK, sulfamides antibactériens et hypoglycémiants, phénytoïne, Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS...), les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (3).

De plus, il s'agit d'être vigilant avec les médicaments récemment mis sur le marché. En effet, les essais thérapeutiques de phase III (précédant l'autorisation de mise sur le marché) incluent souvent des malades avec une seule pathologie, un seul médicament, excluant donc les personnes âgées (4).

Il faut également porter attention aux interactions avec les plantes, les médicaments non prescrits, ceux procurés par un tiers ou les médicaments anciens restant dans l'armoire à pharmacie.

Selon l'AFSSAPS, il existe quatre niveaux de contrainte pour qualifier une interaction :

- Contre-indiquée : contre-indication absolue, l'association entraînant des conséquences graves et fréquentes.
- Déconseillée : contre-indication relative, l'association est à éviter sauf si l'on met en œuvre des mesures adaptées, dans certaines situations
- Précaution d'emploi : l'association est possible, en respectant les recommandations décrites
- A prendre en compte : l'association est possible, en déterminant le rapport bénéfice/risque pour le patient.

Différents éléments sont pris en compte pour élaborer le niveau de contrainte et la conduite à tenir pour une interaction : Nature du médicament et de la pathologie traitée, nature et gravité du risque, intensité de l'effet inhibiteur ou inducteur, possibilité de surveillance ou de prévention, existence d'alternative thérapeutique (5).

Toutes les voies d'administration des médicaments sont concernées par les interactions médicamenteuses :

- Voie cutanée (phénylbutazone et AVK)
- rectale (glucocorticoïdes et insuline)
- oculaire (Bétabloquants et floctafénine)
- respiratoire (béta 2 mimétiques et insuline)
- vaginale (6)

En fait, derrière le terme « interactions » on retrouve des effets (qui s'ajoutent ou s'opposent) et une forme active d'un médicament, dont la concentration peut être modifiée par l'introduction d'un autre médicament.

Le résultat peut s'avérer bénéfique (diminution d'effets indésirables, économie sur certains médicaments très chers) ou défavorable car cela peut entraîner l'apparition d'un effet toxique, une diminution ou augmentation d'un effet thérapeutique (5).

1.2) Particularités du sujet âgé :

L'âge en soi n'est pas une contre-indication. Cependant, le vieillissement entraîne des situations physiopathologiques pouvant nécessiter une adaptation des modalités de traitement ou même modifier le rapport bénéfice/risque d'une thérapeutique (7).

Les sujets âgés souffrent fréquemment de pathologies chroniques et par conséquent cette population est souvent poly-médicamentée, ce qui constitue un facteur majorant le risque iatrogène (7).

On constate que les effets indésirables sont deux fois plus fréquents après 65 ans. Selon le Vidal Recos, 30 à 60 % des effets indésirables seraient prévisibles et évitables grâce à une gestion de l'ordonnance optimisée.

Les interactions médicamenteuses sont considérées comme responsables de 15 à 20 % de ces effets indésirables (7).

Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer les modifications des effets des médicaments chez la personne âgée : (8)

- Influence de l'âge sur la pharmacocinétique :
- Absorption modifiée, notamment : diminution de la vidange gastrique, de la motilité gastro-intestinale et augmentation du pH gastrique
- Distribution modifiée : augmentation de la masse grasse (risque de surdosage) et diminution de la masse maigre et de l'albuminémie ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre active et du risque d'interaction (pour les composés à fortes liaisons protéiques)
- Métabolisation modifiée : la capacité à métaboliser un grand nombre de médicaments décroît en vieillissant. En effet on observe une diminution de la masse hépatique de 35%, du flux sanguin hépatique, de l'activité enzymatique. Par contre les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques ne sont pas modifiés

- Excrétion rénale modifiée : diminution du flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire ainsi que des phénomènes de sécrétion, réabsorption tubulaires. Par conséquent, la demi-vie et la clairance plasmatique augmentent
- Altération de l'homéostasie : On note plus de retentissement concernant notamment les hypotensions, anémies, hypoglycémies ... à 80 ans qu'à 30 ans
- Comorbidités : Les phénomènes de déshydratation (augmentation de la clairance plasmatique), de dénutrition (augmentation de la fraction libre), l'insuffisance hépatique, l'hypotension engendrent une augmentation de la survenue d'effets indésirables
- Erreurs d'observance (handicaps physiques, psycho sociaux) : Concerneraient environ 60% des personnes âgées
- Médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) : Selon la FDA (Food and Drug Administration), un médicament a une MTE lorsque le rapport Concentration minimale toxique/ Concentration minimale effective dans le sang est inférieur à 2, et ce quelque soit l'âge. Cependant, on peut dire que les conséquences d'un surdosage sont plus dramatiques chez la personne âgée fragilisée.
- Manque de coordination entre les différents prescripteurs : Exemple de l'ophtalmologiste qui prescrit des collyres bétabloquants qui peuvent avoir une action systémique

En effet, le manque de coordination entre les différents prescripteurs entraîne un cumul d'ordonnances qui risque de potentialiser un même effet indésirable, d'augmenter le risque d'interaction médicamenteuse et de ne pas rattacher un symptôme à un effet indésirable d'un médicament présent sur une autre ordonnance (4).

Attention aussi aux changements de prescription et au changement de vie (deuil...) ainsi qu'au retour d'hospitalisation qui sont des circonstances à risque de survenue d'accident iatrogène médicamenteux (2).

Selon C. Bentot, « L'élément déterminant de la survenue d'un effet indésirable répertorié à l'admission d'un malade âgé est le nombre de médicaments consommés. » (9)

En effet, comme la plupart des médicaments sont métabolisés par les cytochromes 2D6, 3A4, 2C19, la poly médication augmente fortement le risque d'interaction médicamenteuse (10).

1.3) Prévision et détection des interactions médicamenteuses :

Il existe différents moyens de prévision et de détection des interactions médicamenteuses.

Les prévisions peuvent être fondées sur des considérations théoriques comme l'appartenance à une classe pharmacologique, mais cela est insuffisant car les molécules d'une même classe ont différents métabolismes, efficacités, toxicités.

Aussi, les prévisions peuvent se baser sur les résultats d'expérimentations animales et d'études *in vitro*. Ceci permet de déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules (demi-vie, résorption, distribution...) et d'identifier les principales voies de métabolisation. On peut ainsi identifier certaines populations à risque mais l'extrapolation concernant les conséquences cliniques reste difficile.

Pour finir, les essais cliniques permettent de définir plus précisément le profil des interactions médicamenteuses de la molécule.

Concernant la détection des interactions médicamenteuses par les systèmes informatiques, on constate que les recommandations signalées sont peu suivies par les médecins. En effet, l'informatique interrompt fréquemment le travail du professionnel de santé, ce qui peut entraîner un phénomène de rejet si les informations transmises ne sont pas pertinentes (recommandations non applicables, informations redondantes...) (11)

Par conséquent, au même titre que certains ouvrages comme le « Stockley », la détection d'interactions par informatique peut servir de références, mais les recommandations doivent être fondées sur un travail pluridisciplinaire entre gériatres, infirmiers, pharmaciens... (12).

Cependant certaines interactions sont parfois difficiles à détecter, notamment quand le traitement est prescrit en « si besoin », dans ce cas le médecin ne sait pas forcément si le patient prend ou non les médicaments. De plus, beaucoup d'interactions médicamenteuses potentielles n'entraînent pas forcément un effet indésirable.

On note que le fait de prescrire en DCI (dénomination commune internationale) permet de faciliter la détection d'interactions médicamenteuses (20).

Les interactions médicamenteuses doivent être interprétées avec prudence car elles sont d'importances cliniques différentes et surtout les bases de données ne sont pas spécifiques à la gériatrie (12).

Il s'agit de garder à l'esprit qu'un symptôme (confusion, chute, hypotension...) peut masquer une interaction médicamenteuse. En effet, les effets indésirables sont fréquemment attribués à des maladies et par conséquent le lien entre effet indésirable et interaction médicamenteuse est souvent sous-estimé. Si le symptôme est mal interprété, c'est-à-dire attribué à une maladie, le médecin rajoutera des traitements qui augmenteront le risque d'interaction. C'est ce qu'on appelle la « cascade de prescriptions » (12).

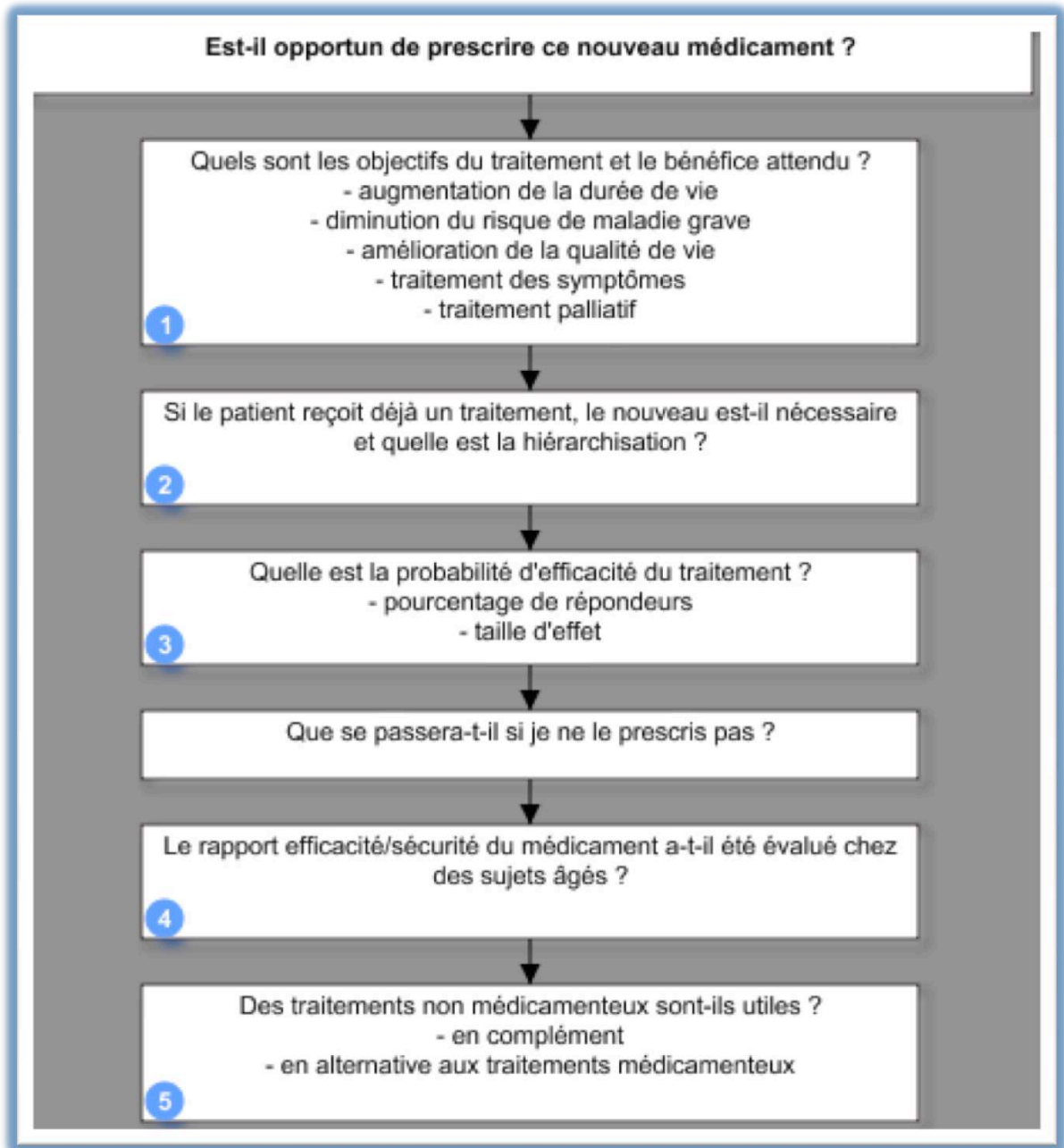
Cependant, certaines associations peuvent s'avérer nécessaires, par conséquent il s'agit parfois d'apporter d'autres solutions que le renoncement (13).

Pour finir, il s'agit de bien distinguer les interactions déjà décrites dans la littérature de celles qui ne le sont pas encore, mais qui sont néanmoins prévisibles dès lors que l'on connaît la pharmacologie des produits.

1.4) Optimisation de la prescription chez le sujet âgé :

Devant une altération de l'état de santé chez le sujet âgé, une cause médicamenteuse doit systématiquement être étudiée, c'est-à-dire qu'il faut considérer tout nouveau symptôme comme un probable effet indésirable (7).

Quelques questions contribuent au bon usage du médicament en gériatrie : (7)



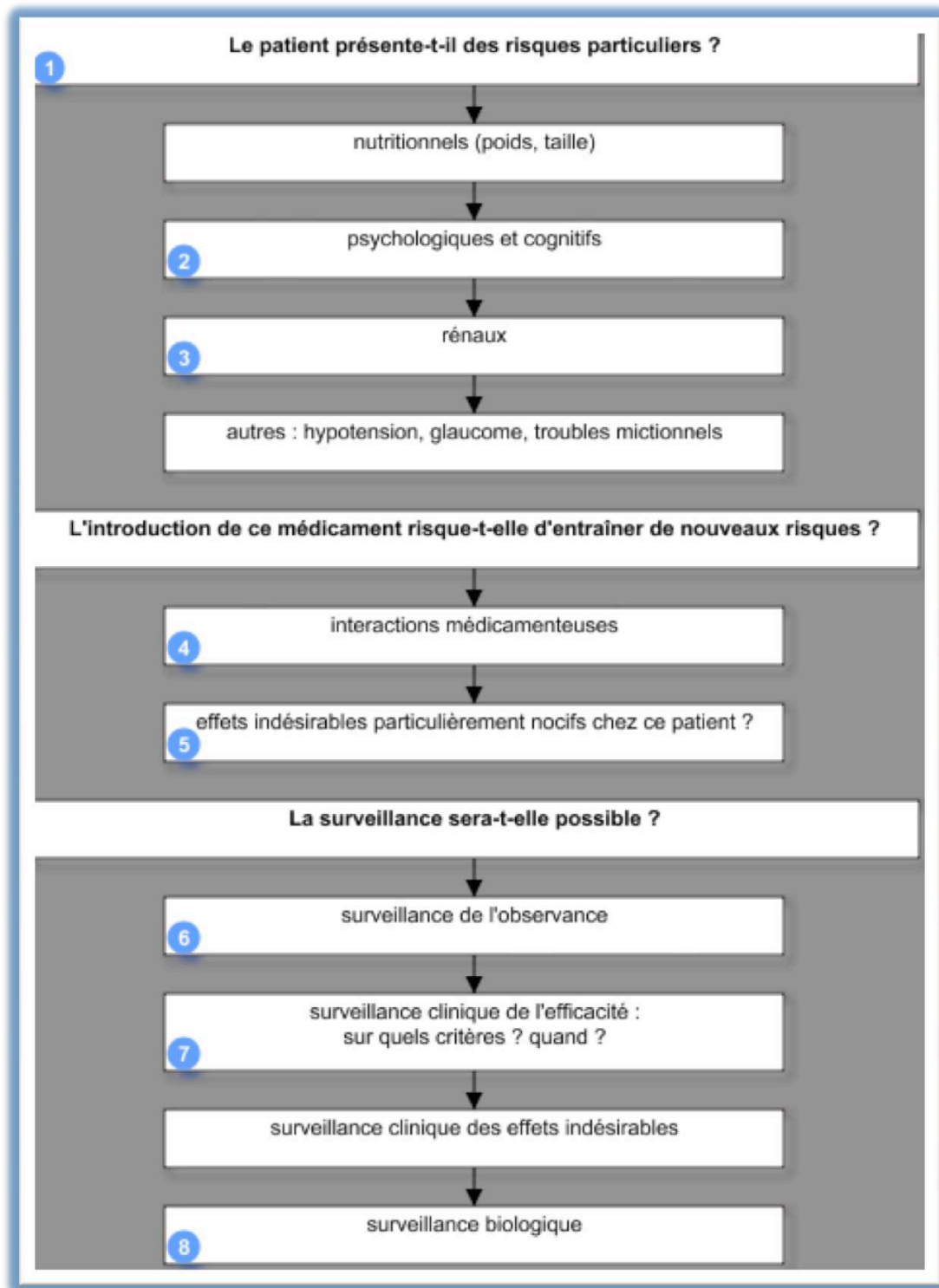


Figure 1 : d'après (7)

Une prescription est fonction du prescripteur, du patient et de l'environnement mais les besoins du patient sont les premiers déterminants d'une prescription.

On note que la recherche des interactions médicamenteuses doit être systématique et doit se faire en étudiant toutes les ordonnances du patient sans oublier l'automédication (14).

Les médicaments inappropriés aux personnes âgées : (15) (voir annexe 1)

Il s'agit en fait de médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable ou dont l'efficacité est douteuse par rapport aux autres traitements plus surs.

La qualification de « prescription inappropriée » peut être en relation avec des médicaments particuliers (exemple des benzodiazépines à longue demi-vie : Urbanyl® Clobazam), une interaction maladie/médicament (anticholinergiques en cas de rétention urinaire) ou d'interactions médicaments/médicaments. En effet cette liste recense plusieurs associations à éviter chez la personne âgée, notamment:

- 2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- 2 psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques...) de la même classe thérapeutique : Comme pour l'association de 2 AINS, cela génère plus d'effets indésirables sans amélioration de l'efficacité
- 2 anticholinergiques
- 1 anticholinergique et un anticholinestérasique (inefficacité de l'anticholinestérasique et aggravation des troubles cognitifs)

Aussi l'utilisation des « evidence based » thérapies, c'est-à-dire de la médecine basée sur les résultats d'études cliniques, contribue à faire en sorte que la prescription soit appropriée.

Il a été démontré que le fait d'inciter les personnes âgées à parler de leurs médicaments avec les professionnels de santé peut réduire l'incidence des interactions (2), et le fait de détecter ces interactions et donc d'améliorer les thérapeutiques en gériatrie permet une meilleure qualité de vie pour le patient, un bon état de santé ainsi qu'une diminution des coûts de santé (12).

« Pharmaceutical Care » : (16)

Le terme « Pharmaceutical care » correspond à la présence du pharmacien dans les staffs médicaux ainsi qu'au lit du patient.

Dans un contexte d'évaluation gériatrique aigue (hospitalisation en médecine aigue), le « pharmaceutical care » contribue à augmenter l'utilisation des médicaments appropriés ainsi qu'à diminuer les mésusages, les sous et sur-prescriptions.

Lorsqu'un pharmacien revoit le traitement d'un patient, la prescription chez les sujets âgés est améliorée pendant l'hospitalisation et les effets persistent après la sortie du patient.

Pour gérer les interactions médicamenteuses, il s'agit de les anticiper, de se focaliser sur les pathologies et les médicaments essentiels, de choisir des alternatives thérapeutiques, d'adapter les doses au patient, de modifier le plan de prise des médicaments, d'effectuer une surveillance clinique et des dosages (13).

Critères Start/Stop : (17) + (voir annexe 2)

En gériatrie, une prescription doit prendre en compte plusieurs éléments : sous et sur-médication, choix du médicament (liste de Beers*), de la forme galénique, de la posologie, de la durée du traitement, des effets indésirables, des interactions et de la compliance au traitement.

*La liste de Beers correspond à une liste de médicaments inappropriés chez le sujet âgé (USA, 91). Cette liste peut aider à la prescription en gériatrie, cependant de nombreux médicaments ne sont pas enregistrés en Europe ou peu utilisés, certains ne sont pas complètement contre-indiqués (amiodarone...) et la liste ne prend pas en compte d'autres critères nécessaires à la prescription comme les sur / sous-médications.

Le projet Irlandais-Anglais Stopp/Start permet d'optimiser la prescription chez le sujet âgé. C'est un outil facile à utiliser, ayant une meilleure sensibilité et pertinence que la liste de Beers. Ce projet correspond à une liste complète, validée, reflet d'un consensus d'experts, qui inclue les interactions médicamenteuses.

- Stopp : « Screening Tool of Older Persons Prescriptions » : 65 critères de prescription potentiellement inappropriée chez le sujet âgé. Les critères Stopp permettent de minimiser le risque d'effets indésirables. En fait il s'agit de déprescrire les médicaments ayant un rapport bénéfice/risque défavorable (par exemple arrêter les antidépresseurs tricycliques chez un patient dément). Les médicaments doivent être diminués ou arrêtés selon la priorité des problèmes et il s'agit de surveiller un éventuel syndrome de sevrage
- Start : « Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment » : 22 indicateurs « evidence-based » de prescription pour les pathologies gériatriques courantes. Il s'agit en fait de débiter un traitement qui a un rapport bénéfice/risque favorable, pour que les sujets âgés soient aussi bien traités que les sujets plus jeunes (par exemple introduire une statine en cas de risque cardio-vasculaire majeur). Le traitement doit être débuté à faibles doses (généralement à demi-doses)

L'adaptation en langue francophone de ces critères apparaît aussi attractive, logique et fiable que l'outil original (18).

Cependant, les critères Stopp/Start ne suffisent pas pour évaluer si une prescription est appropriée ou non. Cela peut permettre d'améliorer une prescription mais ne peut remplacer un avis clinique (19).

Pour éviter les erreurs de prescription, plusieurs questions doivent se poser.

D'abord concernant les patients, il s'agit de voir s'il existe des pathologies non traitées, si le symptôme présenté peut être en relation avec un effet indésirable d'un médicament et il faut aussi demander l'avis du patient sur son traitement.

Il s'agit aussi de se poser des questions concernant l'indication, la dose, les modalités de traitement, les interactions médicamenteuses ou avec les pathologies, la facilité pour le patient, le cout, la durée du traitement et les redondances pharmacologiques.

De plus, il est important de valoriser la continuité des soins afin d'éviter une iatrogénie chez les sujets âgés. Cette continuité des soins s'organise à l'arrivée du

patient en service hospitalier : constitution d'un historique médicamenteux et d'un plan de prise mais aussi à la sortie de l'hôpital en communiquant les informations au patient et en informant les autres professionnels de santé. La continuité des soins est donc pluridisciplinaire et implique le médecin traitant, le pharmacien, la personne qui gère les médicaments au domicile... (19).

La capacité de gestion des conséquences d'une interaction dépend à la fois des soignants mais aussi du patient et de son entourage (20).

D'autre part, il existe des formulaires MRS (Maison de Repos et de Soins) pour aider à prescrire en gériatrie (21).

Pour éviter les effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses, il est nécessaire d'effectuer un entretien avec le patient. En effet, cela permet de savoir quels sont les médicaments consommés, sur prescription, en conseil ou en automédication ainsi que détecter les groupes pharmacologiques et les situations cliniques à risque d'interaction.

Selon la revue Prescrire, il existe sept principes pour une bonne pratique face au risque d'interaction (20) :

- Tout d'abord, on note que la conséquence la plus fréquente et la plus inquiétante d'une interaction est l'addition des effets thérapeutiques ou indésirables des médicaments. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une interaction peut aussi entraîner une diminution d'efficacité du traitement médicamenteux
- Les conséquences d'une interaction peuvent bien sûr apparaître lors de l'ajout d'un médicament mais aussi lors de l'arrêt d'un traitement
- Le fait d'éviter les associations de médicaments à risque d'interaction permet de prévenir les conséquences cliniques graves. On note que la majorité des effets indésirables graves dus à des interactions survient chez des sujets âgés
- Lorsque qu'un bénéfice est démontré, les conséquences d'une interaction peuvent être acceptables si une surveillance médicale adéquate est possible.

Cependant il est très difficile de prévoir l'ampleur de ces interactions car les susceptibilités individuelles sont très variables (capacités rénales, enzymatiques...) et les conséquences de ces interactions sont peu étudiées avant la mise sur le marché du médicament

- Certaines populations comme les personnes âgées sont plus à risque d'interactions que d'autres
- Selon le mécanisme de l'interaction et le médicament en cause, les durées de période de surveillance différent. En effet, les conséquences d'une induction enzymatique peuvent apparaître plusieurs semaines après l'introduction du médicament inducteur enzymatique
- Pour finir, le patient doit être averti du risque d'interactions médicamenteuses.

Pour diminuer le nombre de médicaments prescrits en gériatrie, il s'agit de réévaluer fréquemment le traitement afin de détecter les médicaments qui n'ont plus d'indication, ceux qui ont un SMR (service médical rendu) insuffisant et d'être vigilant quant aux redondances pharmacologiques (22).

En effet, le simple renouvellement de traitement sans adaptation risque d'induire une iatrogénie. C'est pourquoi il faut éviter les ordonnances renouvelables sur de longues périodes (23).

En conclusion, il est important pour les pharmaciens d'entretenir de bonnes relations avec leurs patients afin d'évaluer l'observance, d'effectuer un historique de tous les traitements pris par les patients, de détecter les médicaments métabolisés par le cytochrome P450, de suggérer des médicaments à plus faible risque d'interactions médicamenteuses, de déclarer les effets indésirables ainsi que de pratiquer l'éducation thérapeutique afin de minimiser les risques d'interaction médicamenteuse en gériatrie.

2) Matériel et méthode :

Ce travail de thèse a débuté lors d'un stage hospitalier dans l'unité de court séjour gériatrique Chatin 1 (P08), d'Avril 2010 à Juin 2010 au CHU de Grenoble qui compte environ 1800 lits.

Ce service de spécialité comprend 40 lits dédiés aux soins spécifiques de la personne âgée, dont une vingtaine destinés à la médecine aigue, les autres aux soins de suite. En moyenne, on compte deux entrées par jour en médecine aigue.

Afin de se faire une idée concernant la fréquence des interactions en gériatrie, une étude a été réalisée à l'été 2010. Neuf gériatres ont été interrogés par mail concernant dix interactions médicamenteuses prédéfinies (par estimation de fréquence et d'impact clinique). Ils ont donné leur avis en répondant par « Pas du tout d'accord, pas d'accord, d'accord, accord fort, ne sait pas ». Les résultats ont été transcrits sous forme de tableaux.

Rang	Interactions médicamenteuses	PAS DU TOUT D'ACCORD	PAS D'ACCORD	D'ACCORD	ACCORD FORT	NE SAIT PAS	TOTAL AVIS
1	AVK + AINS forte dose			1	8		9
2	AINS + IEC ou ARA II			1	8		9
3	Association de médicaments néphrotoxiques			1	8		9
4	Néphrotoxiques + Diurétiques, IEC ou ARA II			1	8		9
5	AVK + miconazole		1		8		9
6	AVK + inhibiteurs enzymatiques			2	7		9
7	Bradycardisants +- hypokaliémiants +- médicaments allongeant le QT			2	7		9
8	Diurétiques + IEC ou ARA II			1	7	1	9
9	AVK + Antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides...)			2	6	1	9
10	AVK + paracétamol > 4g/j >4 jours			4	4	1	9
		9	9	9	9	9	

Figure 2

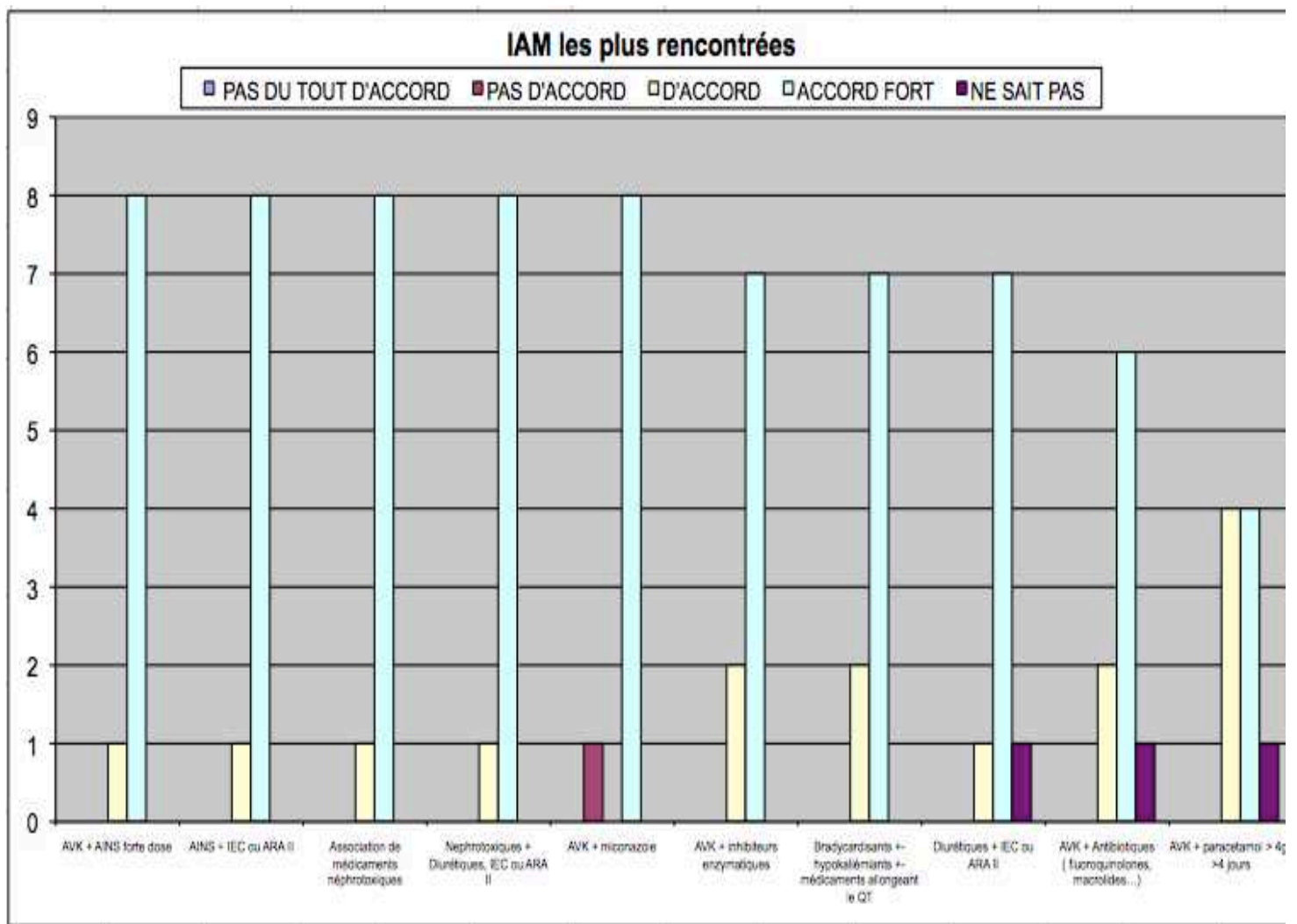


Figure 3

Nous pouvons d'ores et déjà constater que les gériatres interrogés s'accordent à dire que les interactions suivantes :

- AINS fortes doses + AVK ou IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion)/ARA II (Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II)
- Néphrotoxiques + IEC/ARA II/diurétiques ou autres néphrotoxiques

Sont bien des interactions significatives rencontrées en gériatrie.

Concernant les autres interactions :

- AVK + antibiotiques ou paracétamol >4g/j ou inhibiteurs enzymatiques
- Bradycardisants + hypokaliémiants + médicaments allongeant le QT
- Diurétiques + IEC/ARAII

Les gériatres sont également d'accord pour dire que ces interactions sont significatives même si l'on compte moins d'« accords forts ».

On note qu'un gériatre sur neuf n'est pas d'accord concernant l'interaction miconazole + AVK.

L'étude qui suit a pour but de déterminer la fréquence et les caractéristiques des interactions médicamenteuses dans le service de gériatrie du CHU de Grenoble afin d'établir un état des lieux des hospitalisations iatrogènes en gériatrie. Ainsi, médecins et pharmaciens pourront passer plus de temps à examiner les ordonnances comportant des médicaments fortement incriminés dans les interactions médicamenteuses.

Critères d'inclusion : tous les patients entrant dans les services de Gériatrie Chatin 1 et Soins de suite et réadaptation 1 à Grenoble entre le 22/03/11 et le 06/06/11, y compris ceux dont l'ordonnance ne comporte pas d'interactions ou de médicaments.

Les réadmissions sont considérées comme de nouvelles entrées.

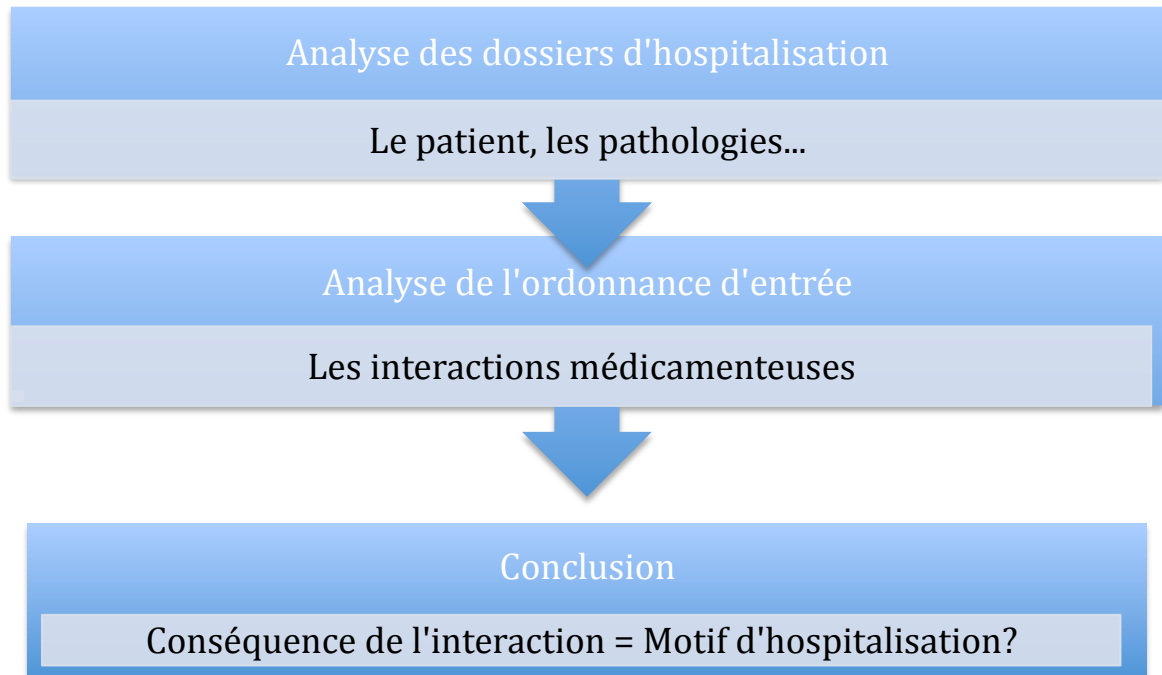
Ainsi, chaque dossier patient et ordonnance d'entrée dans le service sont analysés une fois par semaine (le lundi).

La détection des interactions médicamenteuses est réalisée grâce au site internet Thériaque (« analyse des interactions médicamenteuses »).

Les informations sont recueillies dans un fichier Excel qui recense : **(Voir Annexe 3)**

- **Initiales du patient**: pour pouvoir le retrouver facilement si l'on doit rechercher des informations dans son dossier.
- **Date**: Date d'entrée dans le service
- **Service**: MA pour Médecine Aigue ou SSR pour Soins de Suite et de Réadaptation
- **Age du patient**
- **Sexe**: M pour Masculin ou F pour Féminin
- **Fonction rénale**: car l'insuffisance rénale peut faciliter ou aggraver une interaction médicamenteuse.
Stade 1 pour insuffisance rénale légère (Clairance >60mL/min selon Cockcroft),
2 pour IRn modérée (30<Cl<59), 3 pour IRn sévère (15<Cl<29), 4 pour IRn terminale (Cl<15)
- **Nombre de médicaments**: Nombre de médicaments prescrits sur l'ordonnance d'entrée, afin de voir la corrélation entre le nombre de médicaments sur l'ordonnance et les interactions médicamenteuses
- **Motif d'hospitalisation**: motif principal
- **Médicament A**: Premier médicament impliqué dans l'interaction médicamenteuse, en DCI (Dénomination Commune Internationale)
- **Médicament B**: Deuxième médicament de l'interaction (DCI)
- **Médicament C**: Troisième médicament de l'interaction (DCI)
- **Niveau IM**: niveau de gravité de l'interaction médicamenteuse : CI Contre-indiquée, Déc : déconseillée, PE : précaution d'emploi, PEC : à prendre en compte
- **Conséquence clinique**: de l'interaction (conséquence éventuelle, décrite dans la littérature)
- **Conclusion**: "oui" l'interaction médicamenteuse est potentiellement la cause de l'hospitalisation "non" l'interaction n'est pas à l'origine de l'hospitalisation
- Les colonnes suivantes synthétisent le nombre d'interactions avec leur niveau de contrainte par ordonnance, et permettent de conclure quant à l'imputabilité des interactions médicamenteuses concernant l'hospitalisation du patient.

Synthèse



Le but de ce recueil est de mettre en évidence:

- Une moyenne du nombre de médicaments par ordonnance
- Une moyenne du nombre d'interactions par ordonnance pour chaque niveau de contrainte
- Les risques les plus fréquents dus aux interactions en gériatrie
- Les médicaments les plus impliqués dans les interactions médicamenteuses chez les personnes âgées

3) Résultats :

Etude menée dans le service de Gériatrie: (Voir annexe 3)

- **Généralités**

Nous avons recueillis 100 cas.

L'âge moyen des patients de l'étude est de 86 ans.

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

<u>Patients</u>	<u>%</u>
<u>Hommes</u>	33
<u>Femmes</u>	67
<u>Service SSR</u>	23
<u>Service MA</u>	77
<u>IRn 1</u>	16
<u>IRn 2</u>	59
<u>IRn 3</u>	25
<u>IRn 4</u>	0

La population étudiée comporte majoritairement des femmes du service de médecine aigüe, en insuffisance rénale modérée.

Tableau II : Nombre de médicaments et d'interactions

<u>Ordonnances</u>	<u>Total</u>	<u>Par ordonnance</u>
<u>Nombre de médicaments</u>	746	7
<u>Nombre d'interactions</u>	197	2

Les ordonnances d'entrée dans le service de gériatrie comportent en moyenne 7 médicaments et 2 interactions médicamenteuses.

On note qu'à l'entrée dans le service, 72% des patients sont exposés à au moins une interaction médicamenteuse.

- **Résultats généraux (toutes entrées confondues) :**

Tableau III : Niveaux de contrainte des interactions

<u>Niveau de contrainte</u> <u>général</u>	<u>Nombre total</u>	<u>% des</u> <u>interactions</u>
<u>CI</u>	1	0,50%
<u>Déconseillée</u>	20	10%
<u>PE</u>	73	37%
<u>PEC</u>	103	52%

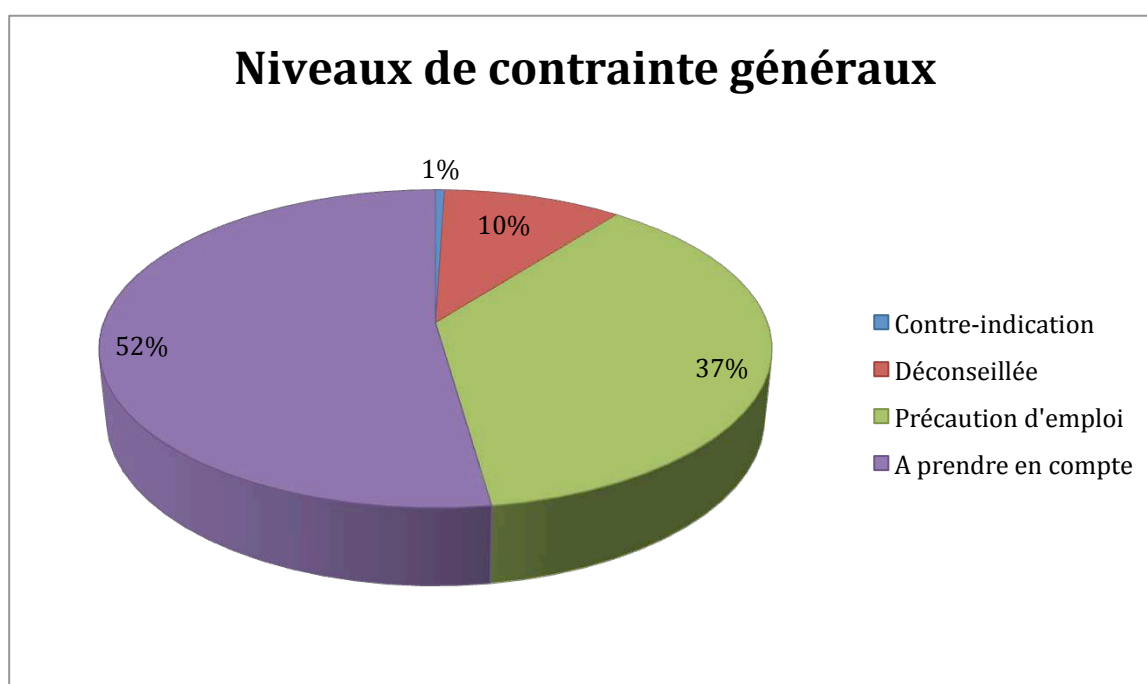


Figure 4

Dans la globalité de l'étude, les interactions médicamenteuses fréquemment rencontrées sont des interactions à prendre en compte ou des précautions d'emploi. Les interactions déconseillées et contre-indiquée sont plutôt rares. Les interactions déconseillées concernent principalement des troubles de la kaliémie : l'association d'un IEC ou d'un ARA II et de potassium est déconseillée, celle d'amiloride et de

potassium est contre-indiquée, toutes deux pour risque d'hyperkaliémie et donc de troubles du rythme cardiaque.

Tableau IV : Effets indésirables des interactions

<u>Effets indésirables généraux</u>	<u>Nombre total</u>	<u>% des interactions</u>
<u>Hypotension</u>	44	22%
<u>Bradycardie</u>	9	4,6%
<u>Sédation</u>	29	15%
<u>Kaliémie</u>	38	19%
<u>Hémorragie</u>	19	9,6%
<u>Glycémie</u>	6	3,0%
<u>Natrémie</u>	19	9,6%
<u>Rhabdomyolyse</u>	3	1,5%
<u>Toxicité rénale</u>	3	1,5%
<u>Torsades de pointe</u>	13	6,6%
<u>Diminution efficacité</u>	9	4,6%
<u>Syndrome sérotoninergique (5HT)</u>	1	0,5%
<u>Calcémie</u>	2	1,0%
<u>Digoxinémie</u>	1	0,5%
<u>Dyspnée</u>	1	0,5%

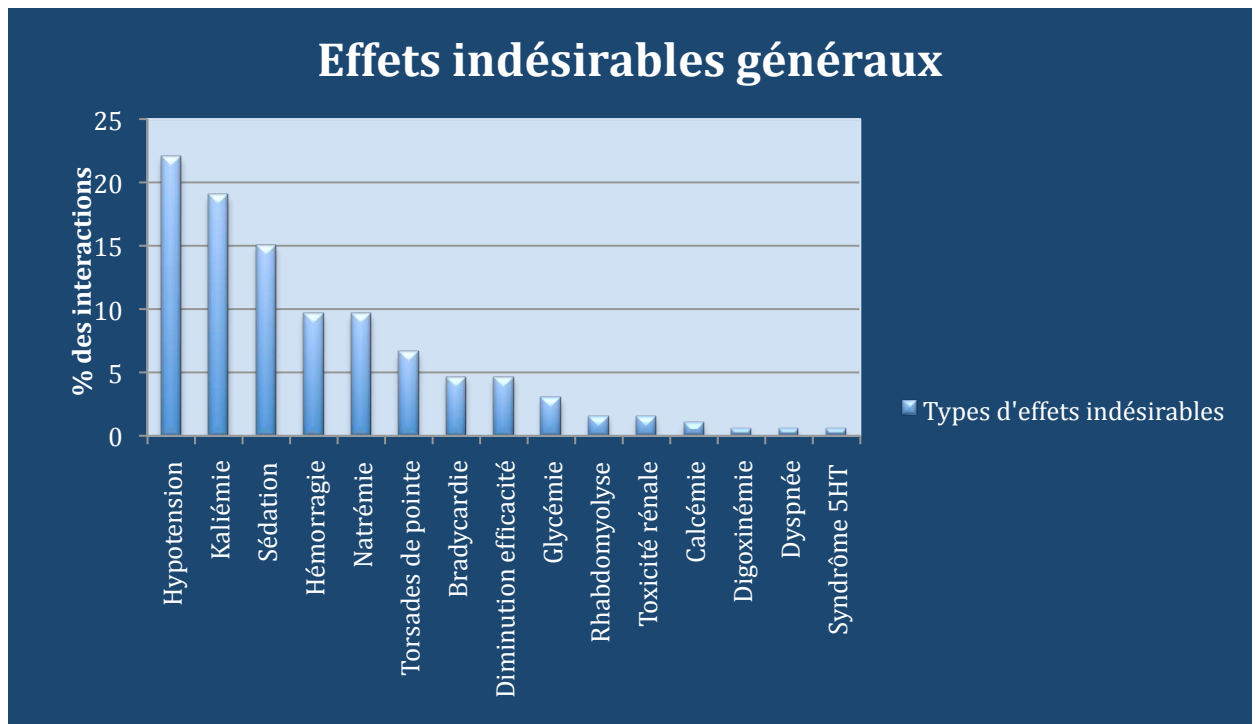


Figure 5

Les principaux risques de ces interactions sont l'hypotension, les troubles ioniques (notamment kaliémie et natrémie), ainsi que les risques de sédation et d'hémorragie.

Les médicaments souvent incriminés dans les interactions médicamenteuses :

- **Médicaments de la sphère cardio-vasculaire** : Diurétiques (surtout le furosémide, mais aussi hydrochlorothiazide, spironolactone), IEC (essentiellement ramipril et périndopril), Bêtabloquants (surtout bisoprolol, puis sotalol et nébivolol), Amiodarone, Digoxine, ARA II (Irbésartan, Candésartan)...
- **Médicaments psychiatriques** : Neuroleptiques (surtout tiapride, cyamémazine), hypnotiques (zopiclone), antidépresseurs (escitalopram...)
- **Anticoagulants** : Essentiellement warfarine et enoxaparine
- **Autres médicaments** : Potassium, AINS et tramadol

Les interactions les plus souvent rencontrées :

- Association de deux médicaments **abaissant la tension artérielle** : Bêtabloquant, IEC, ARA II, diurétiques, neuroleptiques, alpha-bloquants...
- Associations de deux médicaments **bradycardisants** : amiodarone, bêtabloquant, galantamine, diltiazem, rivastigmine, digoxine,
- Association de médicaments **hyperkaliémiants** : enoxaparine, spironolactone, fondaparinux, IEC, ARA II, potassium...
- Association de médicaments **hyponatrémiant**s : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), IEC, furosémide, bumétanide, hydrochlorothiazide...
- Association de médicaments susceptibles d'entraîner des **torsades de pointe** : neuroleptiques, rivastigmine, hypokaliémiants (furosémide, hydrochlorothiazide...), bêtabloquants, diltiazem, digoxine...
- Association de médicaments entraînant un **risque hémorragique** : acide acétylsalicylique, corticoïdes, héparines, AVK et ISRS...
- Association de **médicaments sédatifs** : neuroleptiques, benzodiazépines, hypnotiques, antalgiques (tramadol, morphine...)

On remarque que les médicaments rencontrés dans les interactions médicamenteuses ne sont pas des médicaments très spécifiques mais utilisés à grande échelle. Aussi, un petit nombre de médicaments est responsable de la majorité des interactions médicamenteuses.

Tableau V : Interactions médicamenteuses à l'origine d'hospitalisations ?

<u>Conclusion</u>	<u>% des entrées</u>
<u>« Oui »</u>	25%
<u>« Non »</u>	75%

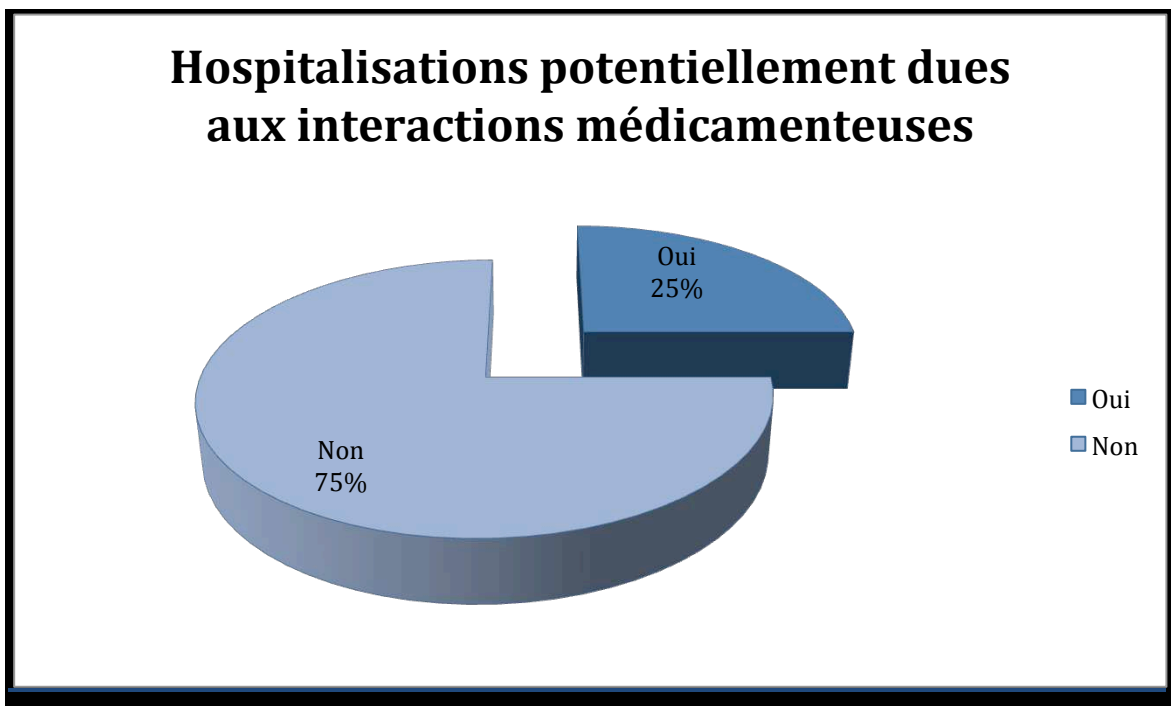


Figure 6

Les interactions médicamenteuses sont potentiellement à l'origine d'une hospitalisation sur quatre en gériatrie.

- Concernant les interactions potentiellement à l'origine d'hospitalisation :

Tableau VI : niveaux de contrainte des interactions potentiellement à l'origine d'hospitalisations

<u>Niveau de contrainte</u> « Oui »	<u>Nombre</u> <u>total</u>	<u>% des interactions</u>
<u>CI</u>	0	0%
<u>Déconseillée</u>	0	0%
<u>PE</u>	7	28%
<u>PEC</u>	18	72%

Sachant que trois entrées sont potentiellement dues à la fois à une précaution d'emploi et à une interaction à prendre en compte.

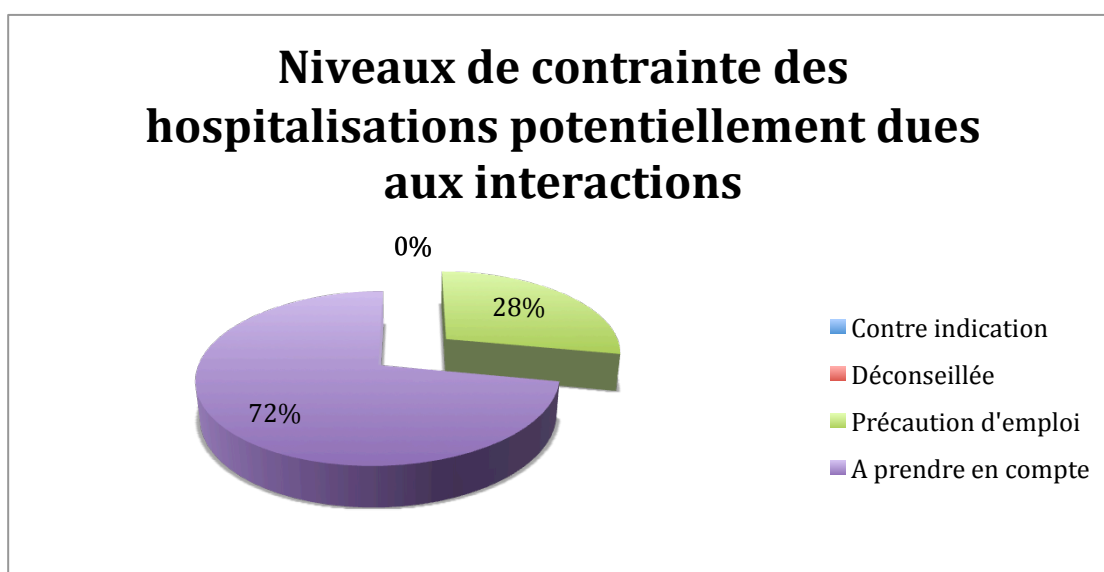


Figure 7

On remarque que le niveau de contrainte de ces interactions médicamenteuses est plutôt faible (majoritairement des interactions à prendre en compte, quelques précautions d'emploi).

Tableau VII : motif d'hospitalisation des interactions potentiellement à l'origine d'hospitalisations

<u>Motif d'hospitalisation</u> <u>« Oui »</u>	<u>Nombre</u> <u>total</u>	<u>% des interactions</u>
<u>Chutes</u>	19	76%
<u>Mutisme</u>	1	4%
<u>Surdosage AVK/digoxine</u>	1	4%
<u>Altération état général</u>	1	4%
<u>Hypokaliémie</u>	1	4%
<u>Dyspnée</u>	1	4%
<u>Confusion</u>	1	4%

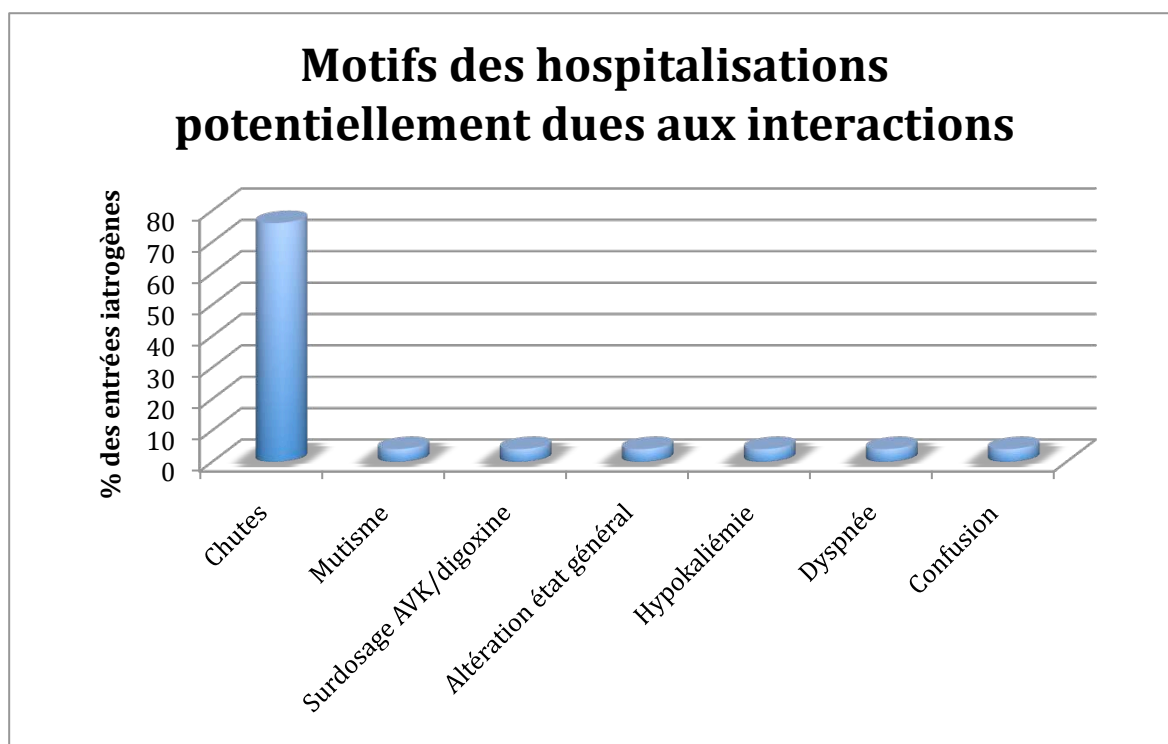


Figure 8

On note que le risque principal de ces interactions est la chute, par différents mécanismes décrits ci-après :

Tableau VIII : Origine des chutes

<u>Origine des chutes</u>	<u>Nombre total</u>	<u>% des interactions /chutes</u>
<u>Glycémie</u>	1	3,4%
<u>Hypotension</u>	11	38%
<u>Sédation</u>	14	48%
<u>Bradycardie</u>	3	10%

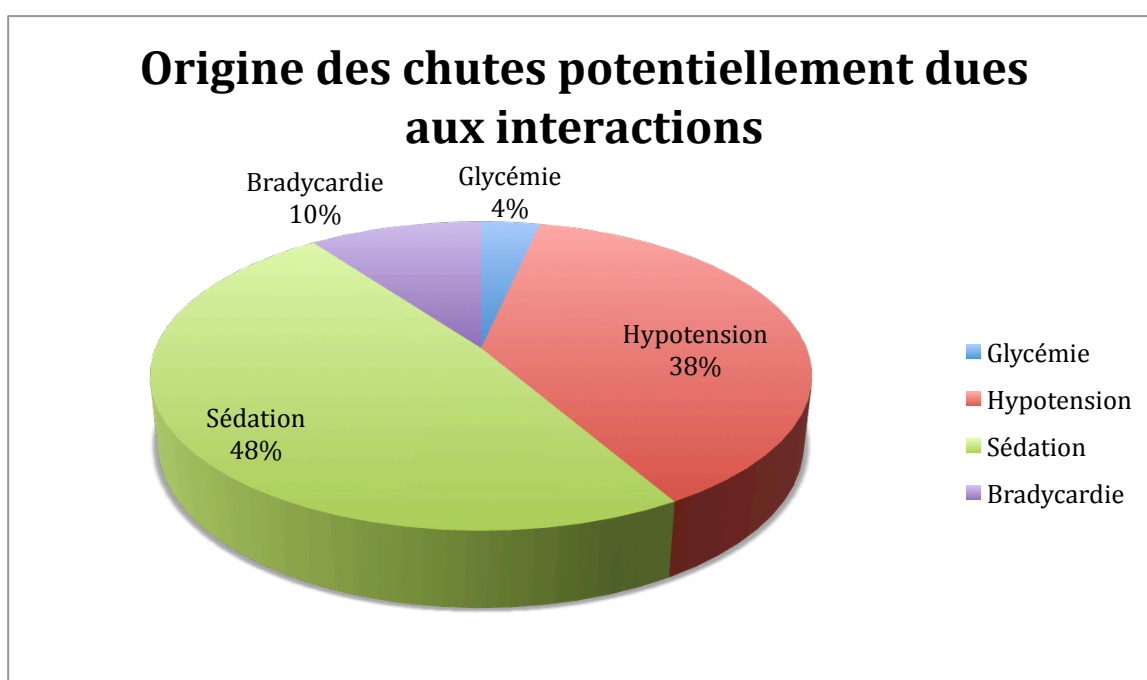




Figure 9

On note que le nombre de chutes est bien 19. Ici le total est de 29 car ce sont les motifs des chutes qui sont comptabilisés : une chute peut être due à la fois à une hypotension et une sédation.

Différents mécanismes pharmacologiques permettent d'expliquer la survenue fréquente de chutes par interactions médicamenteuses chez la personne âgée :

- Vasodilatation : Quelques exemples :
 - Trinitrine : Donneur de Monoxyde d'azote (NO) qui stimule donc la formation de GMP cyclique, ce qui entraîne une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires (veineuse, coronaire, artériolaire)
 - Alpha bloquants : Réduction des résistances totales périphériques par blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques
 - IEC : Vasodilatation induite par la réduction de formation d'angiotensine II et inhibition de la dégradation de la bradykinine
 - Antagonistes calciques : blocage sélectif des canaux calciques voltage-dépendants → effet relaxant direct sur les muscles vasculaires lisses
- Hypovolémie
 - Diurétiques hypokaliémiants : inhibition de la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de la branche ascendante de Henlé ou du segment cortical de dilution pour les diurétiques thiazidiques. L'action salidiurétique entraîne une diminution du volume plasmatique
- Confusion, baisse du tonus musculaire et manque de coordination
 - Benzodiazépines : par action agoniste GABA
 - Antidépresseurs
 - Neuroleptiques

Baisse de vigilance
voire somnolence
chez la personne
âgée
- Troubles du rythme cardiaque
 - Bétabloquants
 - Digoxine
 - Amiodarone
 - Antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem)

Potentialisation de
l'effet sur le temps de
conduction
auriculoventriculaire

- Troubles hydroélectrolytiques favorisant les troubles du rythme
 - Diurétiques hypokaliémiants : l'hypokaliémie majore les troubles du rythme
- Hypoglycémie
 - Insuline : diminue la glycémie en stimulant la captation périphérique de glucose (au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux) et en inhibant la production hépatique de glucose
 - Sulfamides hypoglycémiants : par augmentation de la sécrétion d'insuline

L'association de médicaments aux effets sédatifs ainsi que l'hypotension semblent être les causes les plus fréquentes de ces chutes.

Les médicaments fréquemment incriminés dans la survenue de chutes:

(Les proportions correspondent au nombre de fois ou le médicament est cité dans une hospitalisation liée à une chute)

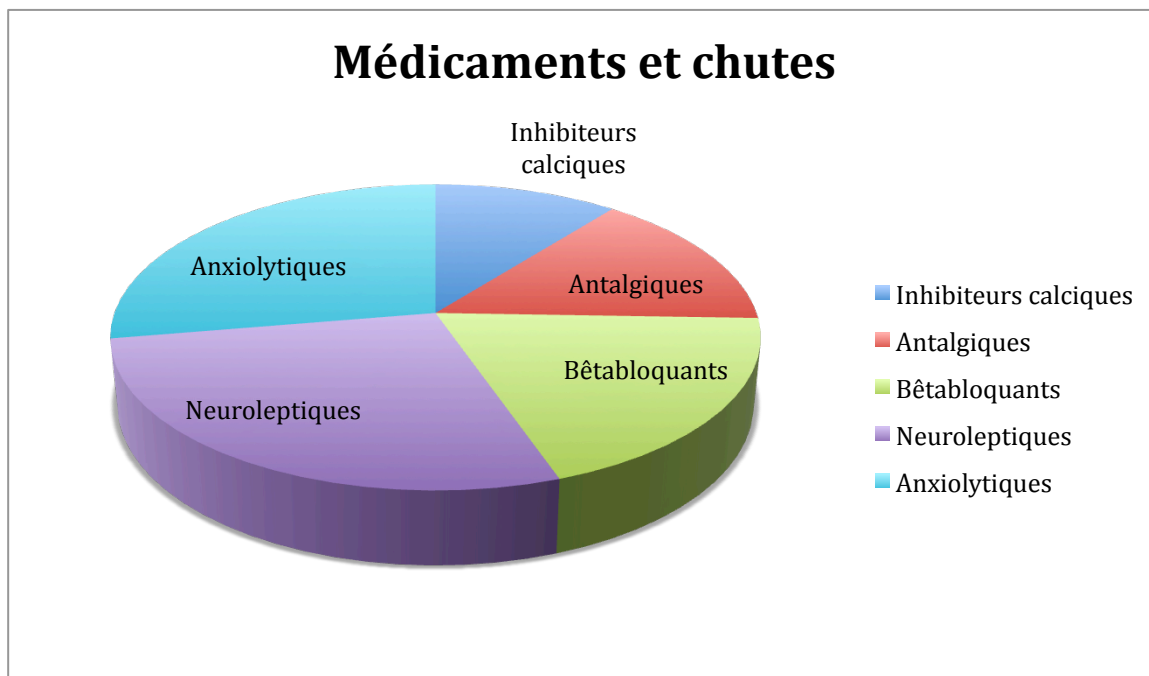


Figure 10

Les anxiolytiques (essentiellement les benzodiazépines) et les neuroleptiques sont les médicaments les plus fréquemment cités dans les interactions ayant entraîné une chute. Les neuroleptiques impliqués sont surtout ceux de première génération (tiapride, cyamémazine, halopéridol) mais aussi l'olanzapine.

Suivent ensuite les bêtabloquants, essentiellement le bisoprolol et le sotalol.

Pour finir, quelques antalgiques (tramadol et morphine) ainsi que les inhibiteurs calciques (amlodipine, manidipine, lacidipine) sont potentiellement à l'origine de la chute du patient.

Mises à part les chutes, voici le détail des interactions potentiellement à l'origine des hospitalisations :

- Prégabaline + Oxycodone (PEC) : L'addition des effets sédatifs des deux médicaments conduit à une majoration de la dépression centrale, or la patiente a été hospitalisée pour mutisme, angoisse... On pourrait éventuellement expliquer l'angoisse par un syndrome hallucinatoire que la patiente n'a pas pu verbaliser. On peut donc considérer que cette interaction médicamenteuse a potentiellement joué un rôle dans l'hospitalisation de la patiente
- Acénocoumarol + Amiodarone + Allopurinol (PE) : L'association de ces trois médicaments conduit à l'augmentation de la concentration plasmatique de l'AVK par inhibition de son métabolisme hépatique par l'amiodarone et l'allopurinol et donc il existe un risque hémorragique. La conduite à tenir consiste à surveiller plus fréquemment l'INR pour pouvoir adapter les posologies de l'AVK et ainsi éviter un surdosage. De même : Oméprazole + Amiodarone+ Digoxine (PE) : L'association de digoxine et d'oméprazole entraîne une augmentation de la digoxinémie par majoration de l'absorption de la digoxine par l'oméprazole, surtout chez les sujets âgés. Aussi, l'amiodarone diminue la clairance totale de la digoxine donc cette association tend à augmenter la digoxinémie. La conduite à tenir face à cette interaction consiste à surveiller cliniquement l'état du patient (notamment les signes de surdosage en digoxine : troubles digestifs, troubles du rythme cardiaque et troubles visuels), à effectuer des électrocardiogrammes et des digoxinémies pour éventuellement adapter la posologie de la digoxine. Le patient a été hospitalisé pour surdosage en digoxine et en AVK. Par conséquent ces interactions médicamenteuses sont probablement à l'origine de l'hospitalisation du patient.

- Prégabaline + Morphine + Phénothiazine (PEC) : Cette association conduit à une augmentation de la dépression centrale par addition des effets sédatifs des différentes molécules. La patiente a été admise dans le service suite à une altération de l'état général, potentiellement induite par l'association de ces trois médicaments.
- Amiodarone + Rivastigmine + Furosémide (PE) : Cette association entraîne un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointe, par augmentation de la toxicité des médicaments. La patiente a été hospitalisée pour hypokaliémie associée à des troubles du rythme cardiaque. On peut donc penser que cette hospitalisation est due à l'association de médicaments bradycardisants avec un diurétique hypokaliémiant. Cette association nécessite une surveillance clinique, électrocardiographique et électrolytique (notamment de la kaliémie)
- Morphine + Oxazépam (PEC) : Le mécanisme de cette interaction correspond à l'addition des effets de dépression respiratoire des deux médicaments. Hors la patiente est entrée dans le service pour cause de dyspnée, alors l'interaction est probablement à l'origine de l'hospitalisation. Cette association doit être évitée s'il existe un risque de mésusage. Dans le cas où l'association s'avère nécessaire, il convient de limiter les posologies.
- Morphine + Tiapride (PEC) : Le mécanisme de cette interaction correspond à l'additivité des effets dépresseurs des deux molécules. Or le patient a été hospitalisé pour confusion, par conséquent l'interaction médicamenteuse peut être la cause de l'hospitalisation.

4) Discussion :

Tout d'abord, la détection des interactions par le seul outil Thériaque ne saurait suffire. D'ailleurs, cet outil va très probablement être actualisé prochainement.

Au début de l'étude, j'avais choisi de recueillir des informations supplémentaires concernant l'automédication et l'observance des patients en gériatrie. Ces critères auraient été intéressants car ils peuvent favoriser l'apparition d'une interaction médicamenteuse. Cependant il était difficile d'obtenir ces informations compte tenu du contexte clinique des patients en gériatrie (déficits cognitifs...).

Le tableau Excel comportait également une colonne concernant la conduite à tenir face aux diverses interactions rencontrées (éviter l'association des deux médicaments, surveillance clinique, ajouter un autre traitement, modifier les doses...). J'ai finalement décidé de ne pas l'inclure dans le tableau car cela ne nous donnait pas plus d'informations concernant l'éventuelle cause iatrogène de l'hospitalisation. J'ai plutôt choisi de rajouter la conséquence clinique de l'interaction qui permettait de faire plus facilement un lien avec le motif d'hospitalisation.

J'avais aussi pensé à inclure au tableau des informations concernant la nature des interactions médicamenteuses (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) mais cela n'importait rien de plus par rapport à la problématique, l'avis du médecin (accepté avec réserve, accepté sans réserve, refusé avec motif, refusé sans motif, ne sait pas) qui ferait peut être l'objet d'une autre thèse, et les pathologies du patient mais qui auraient plutôt concerné les contre-indications et non les interactions médicamenteuses.

Le fait d'avoir inclus le service de Soins de Suite et Réadaptation a peut être légèrement biaisé les statistiques car les patients sont fréquemment hospitalisés dans cette unité pour ré-autonomisation, fracture, rééducation. De ce fait, il y a peu de probabilité pour que l'hospitalisation ait une cause iatrogène. Aussi, un certain nombre de patients entre dans ce service suite à une hospitalisation en médecine aigue, par conséquent les ordonnances d'entrée sont en fait des ordonnances émanant d'un autre service hospitalier, donc souvent contrôlées par un pharmacien.

Il aurait été intéressant d'évaluer les répercussions cliniques de ces interactions, même si elles n'entraînent pas toujours une hospitalisation. Il s'agit donc de nuancer les résultats : par exemple l'association d'un Inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II avec du potassium génère une interaction médicamenteuse même si le patient est en hypokaliémie. Les valeurs biologiques auraient donc été intéressantes à prendre en compte. Ce thème pourrait faire l'objet d'un futur travail de recherche.

On s'est aperçu que les hospitalisations dues aux interactions médicamenteuses concernaient très fréquemment des chutes. Mais ces résultats peuvent être mal interprétés. En effet, outre l'interaction médicamenteuse, une chute chez une personne âgée peut s'expliquer par plusieurs mécanismes :

- **Cardio-vasculaires** : hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction
- **Neurologiques** : déficit neurologique sensitivomoteur, accident vasculaire cérébral, confusion mentale, déclin cognitif, syndrome dépressif
- **Vestibulaires** : notion de vertige
- **Rhumatologiques** : fracture, arthrose, anomalie pieds, diminution de puissance musculaire ou troubles de sensibilité des membres inférieurs, troubles de la marche
- **Métaboliques** : hyponatrémie, hypoglycémie, consommation excessive d'alcool
- **Environnementaux** : éclairage, configuration du lieu de vie, chaussage

De même, pour être certain qu'une interaction médicamenteuse soit la cause de l'hospitalisation, il aurait fallu prendre en compte les dates d'introduction des différents médicaments mis en cause. Par exemple, si l'on considère que l'association de morphine et d'oxazépam a entraîné une dyspnée, cela n'est pas forcément justifié si cela fait plusieurs mois que le patient prend ces deux médicaments et que le traitement est équilibré.

Nous pouvons comparer notre étude au travail de recherche réalisé au « University Medical Centre Utrecht » en Allemagne (24).

Ce travail a consisté à évaluer les interactions médicamenteuses sur 21277 patients hospitalisés en 2006 dans un hôpital allemand. Il s'avère que 61,6 % des admissions en gériatrie génèrent au moins une alerte d'interaction médicamenteuse. Le nombre moyen d'alerte par admissions est de 4,5.

Pour tous les services de l'hôpital confondus, le risque le plus important des interactions est l'augmentation des effets indésirables : Hémorragie (22%), Hypotension (14,9%), Néphrotoxicité (12,6%), Modification des électrolytes (10,5%).

Les interactions les plus fréquemment rencontrés dans les services « adultes » sont les suivantes : IEC + diurétique, ARA II + potassium, AINS + corticoïdes, association de deux médicaments allongeant le QT, Diurétiques + AINS, Bêtabloquant + insuline

Une autre étude a étudié les problèmes d'iatrogénie chez 347 patients polymédicamentés hospitalisés dans l'hôpital Alexandra de Singapore (25).

Dans cette étude non spécifique à la gériatrie, les 10 médicaments les plus impliqués dans les interactions médicamenteuses sont la digoxine, les inhibiteurs calciques, la spironolactone, les antiépileptiques, les benzodiazépines, les antipsychotiques, les antidiabétiques oraux, les IEC, les AINS et les Bêtabloquants.

Cette étude montre que le nombre de médicaments prescrits est un facteur de risque d'iatrogénie plus important que l'âge et le sexe des patients.

Pour finir, une dernière étude (26) menée dans un centre hospitalier de Mexico sur 624 patients de plus de 50 ans (en ambulatoire) en 2007 montre que le nombre moyen de médicaments prescrits est de 5,9. Aussi 80% des prescriptions impliquent au moins une interaction médicamenteuse. Les interactions les plus fréquentes concernent les AINS et antihypertenseurs (IEC, bêtabloquants, diurétiques...) ainsi que les IEC et le potassium. Trois facteurs de risque d'interaction médicamenteuse ont été détectés : L'âge (60 ans ou plus), souffrir d'une maladie cardio-vasculaire et prendre 5 médicaments ou plus par jour.

Premièrement, nous remarquons que notre étude est limitée par le nombre de patients qu'elle inclut.

Cependant les résultats sont semblables sur différents points.

D'abord, le fait que 72 % des patients présentent au moins une interaction médicamenteuse concorde avec les résultats des autres études (entre 61% et 80% selon les études).

Aussi, les risques les plus importants retrouvés dans les différentes études sont similaires à ceux de notre étude, c'est-à-dire : Hypotension, hémorragie, troubles ioniques (kaliémie, natrémie). La principale différence quant aux risques réside dans la toxicité rénale, peu retrouvée dans notre étude et pourtant fréquente dans les études à grande échelle.

Concernant les interactions les plus fréquentes, on retrouve bien les interactions à risque d'hyperkaliémie (ARA II ou IEC + potassium), l'association d'antihypertenseurs et de médicaments torsadogènes. Cependant, on retrouve peu d'associations dues aux AINS contrairement aux autres études. La faible proportion d'AINS expliquerait aussi le faible taux de néphrotoxicité dans notre étude.

D'autre part, nous avons étudié précédemment l'avis d'une dizaine de gériatres. Dans notre travail, nous retrouvons relativement peu d'interactions impliquant les AVK et les AINS fortes doses, les médicaments néphrotoxiques, alors que les gériatres interrogés estiment qu'elles sont souvent rencontrées. Cependant, nous retrouvons fréquemment des interactions avec les diurétiques et les IEC / ARAII, les médicaments hypokaliémisants, bradycardisants et ceux allongeant le QT comme le révélait l'analyse des gériatres. Ceci peut s'expliquer par le fait que les gériatres interrogés exercent à l'hôpital alors que les ordonnances de notre étude correspondent souvent à des prescriptions de ville, car ce sont des ordonnances d'entrée dans le service hospitalier.

L'outil suivant devrait rendre possible une analyse descriptive des interactions à plus grande échelle :

Tableaux d'aide à la codification des interactions médicamenteuses

Caractéristiques médicales du patient : Nom, âge, sexe, indice de masse corporelle, clairance à la créatinine, fonction hépatique, service hospitalier.....

Tableau IX : Détection, Analyse, Gestion des interactions médicamenteuses

<p>DETECTION (identification du problème → interaction médicamenteuse)</p>	<p>ANALYSE</p>	<p>GESTION (modification initiée par le pharmacien)</p>
<p>Niveau de gravité : Contre-indication <input type="checkbox"/> A déconseiller <input type="checkbox"/> Précaution d'emploi <input type="checkbox"/> A prendre en compte <input type="checkbox"/> Publiée, non signalée par AFSSAPS <input type="checkbox"/> (référence bibliographique :.....) Médicaments impliqués : </p>	<p>Pharmacodynamique : Agonistes <input type="checkbox"/> Antagonistes <input type="checkbox"/> Agoniste + Antagoniste <input type="checkbox"/> Pharmacocinétique : Absorption <input type="checkbox"/> Distribution <input type="checkbox"/> Métabolisation <input type="checkbox"/> Excrétion <input type="checkbox"/></p>	<p>Ajout médicament <input type="checkbox"/> Arrêt médicament <input type="checkbox"/> Substitution/ échange <input type="checkbox"/> Modalités d'administration : Plan de prise <input type="checkbox"/> Voie d'administration <input type="checkbox"/> Précisions modalités <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique : Biologique <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Dosage médicament <input type="checkbox"/> Adaptation posologie : Durée traitement <input type="checkbox"/> Doses <input type="checkbox"/> Précisions cas clinique : Devenir de l'intervention : Acceptée <input type="checkbox"/> Refusée <input type="checkbox"/> Non renseignée <input type="checkbox"/></p>

Thèse soutenue par Lise-Caroline GONCE

Les interactions médicamenteuses en gériatrie

CONCLUSION GENERALE :

En conclusion, on peut considérer que 25% des hospitalisations en gériatrie sont potentiellement induites par des interactions médicamenteuses. Le risque principal de ces interactions médicamenteuses est la chute. Aussi 72% des patients sont exposés à au moins une interaction médicamenteuse à leur entrée dans le service.

Afin de diminuer la fréquence des interactions médicamenteuses, il s'agit d'étudier toutes les alternatives thérapeutiques, et dans le cas où l'association s'avère nécessaire, de mettre en œuvre les moyens de surveillance adéquats pour identifier les effets indésirables.

Il est à noter que cette thèse traite uniquement des hospitalisations dues aux interactions médicamenteuses. A l'avenir, il serait intéressant d'évaluer l'impact des contre-indications physiopathologiques, des problèmes de plan de prise ou d'adaptation posologique sur l'hospitalisation des sujets âgés.

D'autres recherches sont nécessaires afin d'évaluer les conséquences cliniques de ces interactions en gériatrie.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 14/9/2011

Le Doyen



Le Président de thèse

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 : Statistiques de l'INSEE, www.insee.fr, consulté le 15/07/2010
- 2 : P. Quereau, « 33 propositions des professionnels de santé pour prévenir les accidents médicamenteux évitables chez les personnes âgées », La Revue de Gériatrie, 2009, Tome 34
- 3 : Jean-Pierre Dupeyron, « Interactions médicamenteuses et ordonnances, pièges à éviter », 2009, 2^{ème} édition
- 4 : S. Ferchichi, V. Antoine, La revue de Médecine Interne « Le bon usage des médicaments chez la personne âgée », 2004
- 5 : T. Vial, Le groupe de travail Interactions Médicamenteuses de l'AFSSAPS
- 6 : E. Housieaux, Le Moniteur des pharmacies, formation, « les interactions médicamenteuses », cahier II n° 2844, 2010
- 7 : Pr Charles Caulin, Vidal Recos « 150 synthèses de recommandations thérapeutiques », 2009, 3^{ème} édition
- 8 : C. Jeandel, Encyclopédie médico-chirurgicale « Q.12 : Particularités des traitements médicamenteux chez la personne âgée », 2004
- 9 : C. Bentot, La Revue de Gériatrie, « L'hospitalisation des sujets âgés pour iatrogénie », 2003, Tome 28, N°5.
- 10 : Rashmi R. Shah, « Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen », British Journal of Clinical Pharmacology, 2004, 58 :5, 452-469
- 11 : F. Mille, « Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles et propositions d'amélioration » Thèse de doctorat Université Pierre Marie Curie, 23 Décembre 2008
- 12 : L. Mallet, A. Spinewine, A. Huang, « The challenge of managing drug interaction in elderly people », Lancet 2007, 370 : 185-91

- 13 : Dr P. Bonnabry, « Les interactions médicamenteuses : des mécanismes théoriques à la gestion dans la pratique » Symposium de formation continue Novartis, 2007
- 14 : A Spinewine, « Appropriate prescribing in elderly people : how well can it be measured and optimised ? », Lancet 2007 ; 370 : 173→184
- 15 : M.L Laroche, « Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêts d'une liste adaptée à la pratique médicale française », Encyclopédie médico-chirurgicale 2008
- 16 : A Spinewine, « Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatrics patients », The American Geriatrics Society, 2007
- 17 : A Mouzon, « Optimisation de la prescription chez le patient âgé, Les critères Start/Stopp », Clinique Universitaire Mont-Godinne, Mars 2010
- 18 : PO Lang, « Stopp/Start, adaptation en langue française d'un outil de détection de prescription inappropriée chez la personne âgée », Canadian Journal of Public Health, 2009, volume 100, n°6, p426-431
- 19 : A Spinewine, « Optimiser la prescription médicamenteuse chez les personnes âgées », Rencontres Prescrire 2010, Bruxelles
- 20 : E Veyriac « Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider – Le guide 2009 », La Revue Prescrire, Décembre 2008, supplément au n° 302, Tome 28
- 21 : www.farmaka.be : les formulaires MRS 2010, consulté le 17/01/2011
- 22 : JP Hilly, « Révision de la prescription des personnes âgées polymédiquées en médecine générale », Concours Médical, 2008, DPC et pratiques n°45, supplément n°5, www.has-sante.fr, consulté le 17/01/2011
- 23 : B Morichau-Beauchant, « Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé de plus de 75 ans : Etude prospective sur 4 mois dans un service de court séjour gériatrique », Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, 2008, Poitiers

24: Jeanette E.F Zwart-van Rijkom et al., « Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital », 2009, British Journal of Clinical Pharmacology 68 :2, p187-193

25: Yvonne Koh et al., « Drug related problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender », 2005, Therapeutics and Clinical Risk Management 1 (1) p39-48

26: Doubova et al., « Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico », 2007, BioMed Central Health Services Research 7 : 147

LISTE DES ANNEXES :

- **Annexe 1** : Médicaments inappropriés.....56
- **Annexe 2** : Critères Start/Stop.....60
- **Annexe 3** : Recueil des données dans le service de Gériatrie.....64

ANNEXES

Annexe 1 : Médicaments inappropriés :

TABLE			
Potentially inappropriate medications for elderly patients (short version) (see also the Summaries of Product Characteristics)			
Medication	Main concerns (selected)	Possible therapeutic alternatives	Precautions to be taken when these medications are used
Analgesics, anti-inflammatory drugs			
NSAID – indometacin – acemetacin* – ketoprofen* – piroxicam – meloxicam* – phenylbutazone – etoricoxib	– very high risk of gastrointestinal hemorrhage, ulceration, or perforation, which may be fatal – indometacin: central nervous disturbances – phenylbutazone: blood dyscrasia – etoricoxib: cardiovascular contraindications	– paracetamol – (weak) opioids (tramadol, codeine) – weak NSAID (e.g., ibuprofen)	– use in combination with protective agents, e.g., PPI – follow-up for gastrointestinal manifestations (gastritis, ulcer, hemorrhage) – monitoring of renal function – monitoring of cardiovascular function (blood pressure, signs of congestive heart failure) – dosing recommendation: shortest possible duration of therapy – phenylbutazone: monitoring of blood counts as well
Opioid analgesics – pethidine	– elevated risk of delirium and falls	– paracetamol – other opioids (with a lower risk of delirium, e.g., tilidine/naloxone, morphine, oxycodone, buprenorphine, hydromorphone) – weak NSAID (e.g., ibuprofen)	– clinical follow-up (central nervous function, tendency to fall, cardiovascular function) – monitoring of renal function – dosing recommendation: low initial dose, shortest possible duration of treatment
Antiarrhythmic drugs			
Quinidine*	– central nervous side effects – increased mortality – Quinidine plus verapamil: not recommended for patients over age 75 (e25)	– beta-blockers – verapamil – diltiazem – amiodarone – defibrillator implantation	– monitoring for central nervous effects – monitoring of cardiovascular function (proarrhythmia, QTc duration) – monitoring of renal function
Flecainide*	– higher rate of adverse effects in general	– beta-blockers – amiodarone	– monitoring for central nervous effects (e.g., vertigo, cognitive impairment) – monitoring of cardiovascular function – monitoring of renal function (dose adjustment)
Sotalol*	– a beta-blocker with an additional antiarrhythmic effect	– cardioselective beta-blockers (e.g., metoprolol, bisoprolol, carvedilol) – amiodaron – propafenone (depending on the type of arrhythmia)	– monitoring of cardiovascular function – monitoring of renal function (dose adjustment) – monitoring of pulmonary function – dosing recommendation: start at 1/2 to 1/3 of the typical dose and increase slowly
Digoxin, acetyldigoxin*, metildigoxin*	– elevated glycoside sensitivity (women > men) – risk of intoxication	– for tachycardia/atrial fibrillation: beta-blockers – for congestive heart failure: diuretics, ACE-inhibitors, etc. – digitoxin may be less toxic	– monitoring of renal function (dose adjustment) – monitoring of cardiovascular function – therapeutic drug monitoring – age-appropriate maintenance dose
Antibiotics			
Nitrofurantoin	– unfavorable risk/benefit ratio, particularly with long-term use (pulmonary side effects, liver damage, etc.)	– other antibiotics (e.g., cephalosporins, cotrimoxazole, trimethoprim—in accordance with sensitivity and resistance testing, as far as possible) – non-pharmacological measures: more fluid intake, incontinence aids	– monitoring of renal, pulmonary, and hepatic function
Anticholinergic drugs			
Antihistamines – hydroxyzine – clemastine* – dimetindene* – chlorpheniramine – triprolidine	– anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth) – impaired cognitive performance – ECG changes (prolonged QT)	– non-sedating, non-anticholinergic antihistamines (e.g., cetirizine, loratadine, desloratadine)	– clinical monitoring for (anticholinergic) side effects – monitoring of central nervous function – ECG

Urological spasmolytic agents – oxybutynine (non-sustained-release and sustained-release formulations) – tolterodine (non-sustained release) – solifenacin	– anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth, CNS) – ECG changes (prolonged QT)	– trospium – non-pharmacological treatment (pelvic floor exercises, physical and behavioral therapy)	– clinical monitoring for (anticholinergic) side effects – monitoring of central nervous function – ECG
Inhibitors of platelet aggregation			
Ticlopidine	– altered blood counts	– ASA – clopidogrel	– monitoring of blood counts (leukocytes, platelets)
Prasugrel*	– unfavorable risk/benefit profile, especially for patients aged 75 and above	– ASA – clopidogrel	
Antidepressants			
Tricyclic antidepressants – amitriptyline – doxepine – imipramine – clomipramine – maprotiline – trimipramine	– peripheral anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth, orthostatic hypotension, cardiac arrhythmia) – central anticholinergic side effects (drowsiness, inner unrest, confusion, other types of delirium) – cognitive deficit – increased risk of falling	– SSRI (e.g., citalopram, sertraline) – mirtazapine – non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	– monitoring for anticholinergic side effects, suicidality; assessment of risk of falling – ECG monitoring – therapeutic drug monitoring if there is a risk of intoxication – dosing recommendation: start at half the usual daily dose, increase slowly
SSRI – fluoxetine	– central nervous side effects (nausea, insomnia, dizziness, confusion) – hyponatremia	– another SSRI (e.g., sertraline, citalopram) – trazodone – mirtazapine – non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	– clinical monitoring of central nervous function – monitoring of renal function and serum electrolytes
MAO inhibitors – tranylcypromine*	– irreversible MAO inhibitors: hypertensive crises, cerebral hemorrhage – malignant hyperthermia	– SSRI (other than fluoxetine) – non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	– monitoring of cardiovascular function – clinical monitoring for side effects
Antiemetic drugs			
Dimenhydrinate	– anticholinergic side effects	– domperidone – metoclopramide (beware of extrapyramidal side effects)	– monitoring for anticholinergic side effects – assessment of risk of falling
Antihypertensive agents and other cardiovascular drugs			
Clonidine	– hypotension – bradycardia – syncope – central nervous side effects: sedation, cognitive impairment	– other antihypertensive agents, e.g., ACE inhibitors, AT1 blockers, (thiazide) diuretics, beta-blockers, calcium antagonists (long-acting, with peripheral effect)	– monitoring of cardiovascular function – monitoring of central nervous effects – dose recommendation: low initial dose, half of usual dose, taper in and out
Alpha-blockers – doxazosine – prazosine – terazosine (as an anti-hypertensive agent)	– hypotension (positional) – dry mouth – urinary incontinence/impaired micturition – central nervous side effects (e.g., vertigo, light-headedness, somnolence) – increased risk of cerebrovascular and cardiovascular disease	– cf. clonidine	– monitoring of cardiovascular function – monitoring of central nervous effects – clinical monitoring for other adverse effects (e.g., impaired micturition) – dose recommendation: cf. clonidine
Methyldopa	– hypotension (orthostatic) – bradycardia – sedation	– cf. clonidine	– monitoring of cardiovascular function – dosing recommendation: cf. clonidine
Reserpine	– hypotension (orthostatic) – central nervous effects (sedation, depression)	– cf. Clonidine	– monitoring of cardiovascular function – dosing recommendation: cf. clonidine
Calcium channel blockers – nifedipine (non-sustained-release)	– short-acting nifedipine: increased risk of myocardial infarction, increased mortality in elderly patients	– cf. clonidine	– monitoring of cardiovascular function – monitoring for peripheral edema – dosing recommendation: cf. clonidine

Neuroleptic drugs			
Classic neuroleptic drugs – thioridazine – fluphenazine – levomepromazine – perphenazine – haloperidol* (>2 mg)	– anticholinergic and extrapyramidal side effects (tardive dyskinesia) – parkinsonism – hypotonia – sedation – risk of falling – increased mortality in demented patients	– atypical neuroleptic drugs with a favorable risk/benefit profile, e.g., risperidone – melperone – pipamperone – haloperidol: in acute psychosis, short-term use (<3 days) at high doses sometimes cannot be avoided	– clinical monitoring for adverse effects, particularly anticholinergic and extrapyramidal – fall history – neurological and cognitive function (e.g., parkinsonism) – monitoring of cardiovascular function (hypotension, ECG/QT interval)
Atypical neuroleptic drugs – olanzapine (>10 mg) – clozapine	– cf. thioridazine – fewer extrapyramidal side effects – clozapine: increased risk of agranulocytosis and myocarditis	– cf. thioridazine	– cf. thioridazine – clozapine: blood pressure monitoring
Ergotamine and its derivatives			
Ergotamine, dihydroergocryptine, dihydroergotoxin	– unfavorable risk/benefit profile	– ergotamine: when used for migraine: triptans (sumatriptan) – dihydroergocryptine: other antiparkinsonian drugs	– beware of specific adverse effects – monitoring of cardiovascular function
Laxatives			
Viscous paraffin	– pulmonary side effects if aspirated	– osmotically active laxatives: macrogol, lactulose	
Muscle relaxants			
Baclofen, tetrazepam	– central nervous effects: amnesia, confusion, falls	– tolperisone – tizanidine – physical therapy – tetrazepam: short-/intermediate-acting benzodiazepines in low doses	– regular monitoring of motor and cognitive function (e.g., vigilance, steadiness of gait)
Sedatives, hypnotic agents			
Long-acting benzodiazepines – chlordiazepoxide – diazepam – flurazepam – dipotassium clorazepate – bromazepam – prazepam – clobazam – nitrazepam – flunitrazepam – medazepam*	– Risk of falling (muscle-relaxing effect) with risk of hip fracture – prolonged reaction times – psychiatric reactions (can also be paradoxical, e.g., agitation, irritability, hallucinations, psychosis) – cognitive impairment – depression	– short-/shorter-acting benzodiazepines, zolpidem, zopiclone, zaleplone at a low dose – opipramol – sedating antidepressants (e.g., mirtazapine) – neuroleptic drugs of low potency (e.g., melperone, pipamperone)	– clinical monitoring for adverse effects (cognitive function, vigilance, regular fall history, testing of gait steadiness, psychopathology, ataxia) – dosing recommendation: lowest possible dose, up to half of the usual dose taper in and out, shortest possible duration of treatment
Short- and intermediate-acting benzodiazepines – alprazolam – temazepam – triazolam – lorazepam (> 2 mg/d) – oxazepam (> 60 mg/d) – lormetazepam (>0.5 mg/d) – brotizolam* (>0.125 mg/d)	– cf. long-acting benzodiazepines	– valerian – sedating antidepressants (trazodone, mianserin, mirtazapine) – zolpidem (≤ 5 mg/d) – opipramol – low-potency neuroleptic drugs (melperone, pipamperone) – non-pharmacological treatment of sleep disturbances (sleep hygiene)	– cf. long-acting benzodiazepines
The "z agents": – zolpidem (>5 mg/d) – zopiclone (>3.75 mg/d) – zaleplone* (>5 mg/d)	– risk of falling and hip fracture – delayed reaction time – psychiatric reactions (sometimes paradoxical, e.g., agitation, irritability, hallucinations, psychosis) – cognitive impairment	– cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines	– cf. long-acting benzodiazepines
Doxylamine, diphenhydramine	– anticholinergic effects – dizziness – ECG changes	– cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines	– cf. long-acting benzodiazepines – monitor for anticholinergic side effects, ECG
Chloral hydrate	– dizziness – ECG changes	– cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines	– cf. long-acting benzodiazepines – ECG

Anti-dementia drugs, vasodilators, circulation-promoting agents			
Pentoxifylline, naftidrofuryl, nicergoline, piracetam	– no proof of efficacy, unfavorable risk/ benefit profile	– pharmacotherapy of Alzheimer-type dementia: acetylcholinesterase inhibitors, memantine	
Antiepileptic drugs (AED)			
Phenobarbital*	– sedation – paradoxical excitation	– other antiepileptic drugs: lamotrigine, valproic acid, levetiracetam, gabapentin	– clinical monitoring for adverse effects (testing of gait steadiness, coordination; psychopathology) – therapeutic drug monitoring – dosing recommendation: start at the lowest possible dose, up to half of usual dose, taper in

* Medications that were not designated as PIM in any of the four publications analyzed(6–9).
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; ASA, acetylsalicylic acid;
SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; MAO, monoamine oxidase; PIM, potentially inappropriate medication

EXEMPLES STOPP

⊙ A. Système cardio-vasculaire (17)

- Digoxine au long cours > 125mg/j et fonction rénale altérée (< 50ml/min) (augmente le risque de toxicité)
- Diurétique de l'anse pour œdème des chevilles sans signe d'insuffisance cardiaque (pas de preuves d'efficacité, risque d'effets 2° bas de contention plus appropriés) (X : furosémide)
- Thiazide avec atcd goutte (peut exacerber la goutte)
- Antagonistes calciques (surtout verapamil) et constipation (peut l'exacerber) (Y : tildiem et constipation/fécalome)
- Utilisation de sintrom et aspirine sans protecteur gastrique (risque important de saignement gastrique)
- Persantine (dipyridamole) seul en prévention cardio-vasculaire (pas de preuve d'efficacité)
- Aspirine sans atcd de symptômes coronariens, cérébraux ou artéritiques ou d'occlusion artérielle (pas d'indication)
- Sintrom pour 1^{ère} EP pendant plus de 12 mois (pas de bénéfice prouvé)

⊙ B. Système nerveux central et psychotropes (13)

- AD tricycliques chez les patients déments (même légers) (risque d'augmenter les troubles cognitifs)
- ADt et troubles de conduction cardiaque (arythmies)
- ADt et rétention urinaire, constipation
- Neuroleptiques à long terme (confusion, hypotension, signes extrapyramidaux, chutes) (X : Zyprexa 5mg > 3 mois)
- ISRS avec historique d'hyponatrémie significative (< 130mmol/L dans les 2 mois précédents) (Y: citalopram et Na à 120)

- ◎ **C. Système Gastro-Intestinal (5)**
 - Primpéran et Parkinson (peut exacerber le Parkinson)
 - IPP pour ulcère à dose de 40mg pendant plus de 2 mois (A,B,C...)
 - Médicaments à composante anticholinergique et constipation (D : oxybutinine et movicol)
- ◎ **D. Système Respiratoire (3)**
 - Théophylline (seule) dans la BPCO (risque effets 2° dû à l'index étroit)
 - Corticoïdes systémiques au lieu d'inhalés pour traitement de fond de BPCO (exposition non nécessaire aux effets 2° à long terme) (E : Médrol et stade II)
 - Ipratropium inhalé (Atrovent, Combivent, Duovent) et glaucome (exacerbation possible du glaucome) (F : xalatan, cosopt et duovent)
- ◎ **E. Système musculo-squelettique (8)**
 - AINS avec antécédent ulcère ou hémorragie digestive sans anti H2 ou IPP (risque récurrence)
 - AINS avec hypertension non contrôlée (exacerbation)
 - AINS avec insuffisance cardiaque (exacerbation)
 - AINS et IRC (20-50ml/min) (risque détérioration)
 - AINS long terme dans les douleurs (légères) d'arthroses (paracetamol 1^{er} choix) (G : feldene, H : biofenac)
 - AINS et sintrom (risque saignement gastro-intestinal)
 - AINS ou colchicine à long terme dans la goutte alors que allopurinol n'est pas contre-indiqué

- **F. Système urogénital (6)**
 - Anticholinergique urinaire avec démence ou glaucome ou constipation ou prostatisme (risque exacerbation)(G : vésicare et Movicol)
 - Alpha bloquants (Omic) chez les hommes incontinents quotidiennement(risque exacerbation et augmentation fréquence de l'incontinence)
 - Alpha bloquants (Omic) si catheter in situ > 2mois (pas indiqué) (H sonde à demeure et sorti avec Omic)

- **G. Système endocrinien (4)**
 - Glibenclamide (Daonil) chez diabétique (risque hyperglycémie prolongée)
 - B-bloquant chez diabétique avec épisodes fréquents d'hypoglycémies (> 1/mois) (risque de masquer les symptômes)(A : bisoprolol)
 - Oestrogènes et atcd cancer sein ou TVP (risque récursive)

- **H. Médicaments aux effets néfastes chez les patients avec atcd de chute (5)**
 - BZD (sédation, troubles équilibres, diminue l'orientation, l'attention) (20/27 = 74% avec BZD dont 12/20 = 60% avec atcd chute)
 - Neuroleptiques (dyspraxie à la marche et Parkinsonisme) (B : risperdal → seroquel)
 - Antihistaminiques de 1ère génération (diphénidramine (R-calm), prométazine(Phenergan)) (sédation, diminution orientation, attention)
 - Vasodilatateurs chez les patients hto (risque syncope, chutes)
 - Opiacés à long terme (hto, vertige, somnolence) (V : Matrifen, chutes)

- **I. Médicaments analgésiques (3)**
 - Utiliser un pallier III à long terme pour des douleurs légères à modérées (non respect des recommandations OMS)
 - Opiacés forts > 2 semaines sans utilisation de laxatif (risque de constipation sévère)
 - Opiacés long termes chez patients déments (sauf si palliatif ou traitement douleurs sévères) (risque d'exacerber les troubles cognitifs)

- **J. Duplications de classes de médicaments**
 - 2 opiacés, 2 AINS, 2 corticoïdes (D : pulmicort, medrol, seretide),... (K : IPP + Antiacide)

EXEMPLES START

⊙ A. Système cardio-vasculaire (8)

- Sintrom alors que FA (L)
- Aspirine si sintrom CI dans la FA (L, D)
- Aspirine ou plavix si athérosclérose coronaire, maladie vasculaire cérébrale ou périphérique
- Statine avec des atcd coronariens, maladie vasculaire cérébrale ou périphérique si le patient garde des activités de la vie de tous les jours (H)
- IEC chez I cardiaque
- IEC en post-infarctus (R)
- B-bloquant dans angor stable (V)

⊙ B. Système respiratoire (3)

- B2-mimétique ou anticholinergique pour BPCO ou asthme léger à modéré (V : stade II et pas de tx)
- Corticoïde inhalé pour asthme ou BPCO modéré à sévère (FEV1 < 50%)
- O₂ à domicile si insuffisance respiratoire chronique

⊙ C. SNC (2)

- Antidépresseurs avec symptômes modérés à sévères de dépression (depuis 3 mois) (H)

⊙ D. Système GI (2)

- Supplément de fibre si maladie diverticulaire symptomatique et chronique avec constipation

⊙ E. Système musculo-squelettique (3)

- Dmards dans la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère depuis 12 semaines
- Biphosphonates chez les patients sous corticoïdes au long cours (H)
- Calcium/vitamine D avec ostéoporose ou antécédent de fracture (B, B, D, A, G)

⊙ F. Système endocrinien (4)

- Metformine et diabète II (sauf si IR importante) (M)
 - IEC ou sartans et diabète + néphropathie (microalbuminurie ou protéinurie et IR) (D)
 - Antiplaquettaires dans diabète et risque CV majeur (HTA, hypercholestérolémie, tabac)
 - Statine dans le diabète et risque CV majeur présent (D)
-

Annexe 3 : Recueil des données dans le service de Gériatrie

Pour des raisons de lisibilité, seules les données relatives aux interactions médicamenteuses propres figurent dans cet annexe.

Motif d'hospitalisation	Mdt A	Mdt B	Mdt C	Niveau IM	Conséquence clinique	Conclusion
Chutes	Bisoprolol	Manidipine	/	PEC	Hypotension	Oui
Anémie	Nébivolol	Rivastigmine	/	PEC	Bradycardie	Non
	Nébivolol	Urapidil	Amlodipine	PEC	Hypotension	Non
	Urapidil	Alfuzozine	/	PEC	Hypotension	Non
Mutisme, angoisse	Prégabaline	Oxycodone	/	PEC	Sédation	Oui
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Intoxication benzodiazépine	/	/	/	/	/	Non
Œdème aigu pulmon	Lercanidipine	Nébivolol	Urapidil	PEC	Hypotension	Non
	Spirolactone	Losartan	/	Déc	Kaliémie	Non
Hémorragie intracérébrale	Warfarine	Paracétamol	/	PE	Hémorragie	Non
Altération état général	/	/	/	/	/	Non
Anorexie	/	/	/	/	/	Non
Dyspnée fébrile	/	/	/	/	/	Non
Dyspnée	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Amiritypylline	Alprazolam	Zopiclone	PEC	Sédation	Oui
Accident vasculaire cérébral	Périndopril	Insuline	/	PE	Hypoglycémie	Non
	Périndopril	Aspirine	/	PE	Kaliémie + Toxicité rénale	Non
	Périndopril	Indapamide	/	PE	Hypotension	Non
Angor instable	Périndopril	Furosémide	/	PE	Natrémie + hypotension	Non
Anémie-rectorragie	Ramipril	Spirolactone	/	Déc	Kaliémie	Non
	Ramipril	Furosémide	/	PE	Natrémie	Non
	Fondaparinux	Spirolactone	/	PEC	Kaliémie	Non
	Fondaparinux	Ramipril	/	PEC	Kaliémie	Non
Altération état général	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Losartan	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Losartan	Furosémide	/	PE	Natrémie	Non
	Hydrocortisone	Furosémide	/	PE	Kaliémie	Non
Syndrôme confusionnel	/	/	/	/	/	Non
Syndrôme infectieux	/	/	/	/	/	Non
Ré-autonomisation	Losartan	Spirolactone	/	Déc	Kaliémie	Non
	Urapidil	Nébivolol	Losartan	PEC	Hypotension	Non
Chutes	Nordazépam	Lorazépam	/	PEC	Sédation	Oui
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Accident vasculaire cérébral	Fluindione	Tramadol	Paroxétine	PE	Hémorragie	Non
	Irbésartan	Alfuzozine	Amlodipine	PEC	Hypotension	Non
Chutes	Tiaprïde	Rivastigmine	/	PE	Bradycardie	Oui
	Tiaprïde	Lorazépam	/	PEC	Sédation	Oui
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Dyspnée	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Aspirine	Périndopril	/	PE	Toxicité rénale	Non
Hémorragie digestive	Furosémide	Digoxine	/	PE	Kaliémie	Non
Confusion	Irbésartan	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Diltiazem	Atorvastatine	/	PE	Rhabdomyolyse	Non
	Irbésartan	Furosémide	/	PE	Natrémie	Non
Agitation	Irbésartan	Potassium	Enoxaparine	Déc	Kaliémie	Non
Altération état général	Simvastatine	Vérapamil	/	PE	Rhabdomyolyse	Non
Chutes	Spirolactone	Acétylsalicylate Lysine	/	PE	Toxicité rénale	Non
Rééducation	/	/	/	/	/	Non
Rééducation	Irbésartan	Spirolactone	Fondaparinux	Déc	Kaliémie + Toxicité rénale	Non
	Spirolactone	Tamsulosine	Urapidil	Déc	Hypotension	Non
	Fondaparinux	Clopidogrel	/	PEC	Hémorragie	Non
	Bisoprolol	Amlodipine	/	PEC	Hypotension	Non
Altération nutritionnelle	Tramadol	Zopiclone	/	PEC	Sédation	Non
	Calciparine	Périndopril	/	PEC	Kaliémie	Non
	Calciparine	Acétylsalicylate Lysine	/	Déc	Hémorragie	Non
	Périndopril	Trinitrine	/	PEC	Hypotension	Non
Hypotension orthostatique	Périndopril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Amiodarone	Bisoprolol	/	PE	Bradycardie	Non
	Amiodarone	Furosémide	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Amiodarone	Fluindione	/	PE	Hémorragie	Non
Syndrôme occlusif	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Amlodipine	Molsidomine	Furosémide	PEC	Hypotension	Oui
Aphasie, confusion	Irbésartan	Spirolactone	Hydrochlorothiazide	Déc	Kaliémie	Non
	Hydrochlorothiazide	Spirolactone	/	PEC	Natrémie + hypotension	Non
	Alfuzozine	Irbésartan	/	PEC	Hypotension	Non

Chutes	Insuline	Sotalol	/	PE	Hypoglycémie	Non
	Sotalol	Hydrochlorothiazide	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Tramadol	Bromazépam	/	PEC	Sédation + dépression respiratoire	Oui
	Lacidipine	Sotalol	/	PEC	Hypotension	Oui
Chutes	Tramadol	Zopiclone	Clonazépam	PEC	Sédation	Oui
Hypokaliémie	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Digoxine	Galantamine	/	PEC	Bradycardie	Oui
	Clopidogrel	Pantoprazole	/	PEC	Diminution efficacité clopidogrel	Non
	Méprobamate	Clobazam	/	PEC	Sédation	Oui
Désorientation	Amiodarone	Hydrochlorothiazide	/	PE	Torsades de pointe	Non
Altération état général	Potassium	Ramipril	/	Déc	Kaliémie	Non
Anémie microcytaire	Furosémide	Citalopram	/	PEC	Natrémie	Non
Chutes + confusion	Spirolactone	Irbésartan	/	Déc	Kaliémie	Non
	Bisoprolol	Amiodarone	/	PE	Bradycardie	Oui
	Irbésartan	Bumétanide	/	PE	Natrémie	Non
	Bumétanide	Amiodarone	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Fluoxétine	Spirolactone	Bumétanide	PEC	Natrémie	Non
	Tramadol	Fluoxétine	/	PEC	Syndrôme sérotoninergique	Non
	Tramadol	Zopiclone	Clobazam	PEC	Sédation	Oui
Fièvre	Rispéridone	Morphine	/	PEC	Sédation	Non
Choc septique	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Clopidogrel	Esoméprazole	/	PEC	Diminution efficacité clopidogrel	Non
	Alprazolam	Lormétazépam	Cyamémazine	PEC	Sédation	Oui
	Clonazépam	Alprazolam	/	PEC	Sédation	Oui
	Périndopril	Cyamémazine	/	PEC	Hypotension	Oui
Œdème aigu poumon	Périndopril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Néбиволol	Donézépil	/	PE	Bradycardie	Non
	Furosémide	Périndopril	/	PE	Natrémie	Non
	Néбиволol	Trinitrine	Périndopril	PEC	Hypotension	Non
Chutes	Fluindione	Citalopram	Levothyroxine	PE	Hémorragie	Non
	Calcium	Levothyroxine	/	PE	Diminution efficacité hormones thyroïdiennes	Non
	Morphine	Oxazépam	/	PEC	Sédation + dépression respiratoire	Oui
Chutes	Prazosine	Furosémide	Bisoprolol	PEC	Hypotension	Oui
Dyspnée	Warfarine	Citalopram	Paracétamol	PE	Hémorragie	Non
	Citalopram	Furosémide	/	PEC	Natrémie	Non
	Alfuzozine	Furosémide	/	PEC	Hypotension	Non
Chutes	Indapamide	Fluoxétine	/	PEC	Natrémie	Non
	Calcium	Indapamide	/	PEC	Hypercalcémie	Non
Rééducation (myélome)	/	/	/	/	/	Non
Rééducation (prothèse hanche)	Périndopril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Digoxine	Furosémide	/	PE	Kaliémie	Non
	Périndopril	Furosémide	/	PE	Hypotension	Non
	Périndopril	Potassium	Calciparine	PEC	Kaliémie	Non
	Méprobamate	Zolpidem	/	PEC	Sédation	Non
	Paroxétine	Furosémide	/	PEC	Natrémie	Non
Chutes	Cyamémazine	Rivastigmine	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Cyamémazine	Lorazépam	/	PEC	Sédation	Oui
Décompensation cardiaque	Bisoprolol	Insuline	/	PE	Glycémie	Non
	Eplérone	Ramipril	/	PE	Kaliémie	Non
	Ramipril	Furosémide	/	PE	Hypotension	Non
	Tramadol	Zopiclone	/	PEC	Sédation	Non
	Ramipril	Enoxaparine	Eplérone	PEC	Kaliémie	Non
	Eplérone	Furosémide	/	PEC	Natrémie	Non
	Amlodipine	Bisoprolol	Alfuzozine	PEC	Hypotension	Non
	Aspirine	Enoxaparine	/	PEC	Hémorragie	Non
	Alfuzozine	Ramipril	Eplérone	PEC	Hypotension	Non
	Alfuzozine	Furosémide	/	PEC	Hypotension	Non
Rééducation	Périndopril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Néfopam	Zopiclone	/	PEC	Sédation	Non
	Périndopril	Enoxaparine	Potassium	PEC	Kaliémie	Non
Troubles déglutition	Warfarine	Paracétamol	Paroxétine	PE	Hémorragie	Non
Surdosage AVK + digoxine	Amiodarone	Oméprazole	Digoxine	PE	Augmentation digoxinémie	Oui
	Digoxine	Furosémide	/	PE	Kaliémie	Non
	Amiodarone	Digoxine	/	PE	Bradycardie	Non
	Irbésartan	Furosémide	/	PE	Hypotension	Non
	Acénocoumarol	Amiodarone	Allopurinol	PE	Hémorragie	Oui
	Digoxine	Furosémide	Amiodarone	PE	Torsades de pointe	Non
Vertige	/	/	/	/	/	Non
Altération état général	/	/	/	/	/	Non
Altération état général	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Insuline	Sotalol	/	PE	Hypoglycémie	Non
	Hydrochlorothiazide	Sotalol	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Tramadol	Bromazépam	/	PEC	Sédation	Oui
	Lacidipine	Sotalol	/	PEC	Hypotension	Oui
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Tiapride	Bisoprolol	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Olanzapine	Ramipril	Bisoprolol	PEC	Hypotension	Oui
	Olanzapine	Tiapride	/	PEC	Sédation	Oui
	Tiapride	Bisoprolol	Ramipril	PEC	Hypotension	Oui
	Acétylsalicylate lysine	Citalopram	/	PEC	Hémorragie	Non
Œdème aigu poumon	Trinitrine	Furosémide	/	PEC	Hypotension	Non
Altération état général	Ramipril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Ramipril	Urapidil	/	PEC	Hypotension	Non
	Ramipril	Enoxaparine	/	PEC	Kaliémie	Non
	Potassium	Enoxaparine	/	PEC	Kaliémie	Non
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Leucémie	Digoxine	Prednisolone	/	PE	Kaliémie	Non
	Métoclopramide	Manidipine	/	PEC	Hypotension	Non
	Métoclopramide	Prégabaline	Codéine	PEC	Sédation	Non

Altération état général	Sulpiride	Bisoprolol	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Zopiclone	Sulpiride	/	PEC	Sédation	Non
	Sulpiride	Zofénopril	Hydrochlorothiazide	PEC	Hypotension	Non
	Sulpiride	Bisoprolol	/	PEC	Hypotension	Non
Lésions tumorales	Prednisolone	Furosémide	/	PE	Kaliémie	Non
	Warfarine	Prednisolone	/	PE	Hémorragie	Non
Fièvre	Furosémide	Irbésartan	/	PE	Hypotension	Non
	Morphine	Oxycodone	/	PEC	Sédation + dépression respiratoire	Non
	Prégabaline	Oxazépam	/	PEC	Sédation	Non
Rétention aigüe urine	Aténolol	Alginate sodium	/	PE	Diminution absorption aténolol	Non
	Escitalopram	Hydrochlorothiazide	/	PEC	Natrémie	Non
	Calcium	Hydrochlorothiazide	/	PEC	Hypercalcémie	Non
	Clopidogrel	Pantoprazole	/	PEC	Diminution efficacité clopidogrel	Non
Altération état général	Amiodarone	Hydrochlorothiazide	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Prégabaline	Morphine	Phénothiazine	PEC	Sédation	Oui
	Phénothiazine	Candésartan	Hydrochlorothiazide	PEC	Hypotension	Oui
Chutes	Insuline	Bisoprolol	/	PE	Glycémie	Oui
	Bumétanide	Escitalopram	/	PEC	Natrémie	Non
	Bisoprolol	Manidipine	/	PEC	Hypotension	Oui
Alternance diarrhées constipation	/	/	/	/	/	Non
Fibrillation auriculaire	Bisoprolol	Manidipine	/	PEC	Hypotension	Non
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Altération état général	Amiloride	Potassium	/	CI	Kaliémie	Non
	Cifloxacine	Fer	/	PE	Diminution absorption quinolone	Non
	Piroxicam	Hydrochlorothiazide	/	PE	Toxicité rénale	Non
	Piroxicam	Amiloride	/	PEC	Kaliémie	Non
	Piroxicam	Potassium	/	PEC	Kaliémie	Non
Hypokaliémie	Fluindione	Amiodarone	Escitalopram	PE	Hémorragie	Non
	Amiodarone	Rivastigmine	Furosémide	PE	Torsades de pointe	Oui
	Amiodarone	Rivastigmine	/	PEC	Bradycardie	Non
	Escitalopram	Furosémide	/	PEC	Natrémie	Non
Décompensation cardiaque	Oméprazole	Clopidogrel	/	PEC	Diminution efficacité clopidogrel	Non
Chutes	Miansérine	Halopéridol	/	PEC	Sédation	Oui
Syndrome confusionnel	/	/	/	/	/	Non
Tassement vertébral	Périndopril	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Calcium	Lévothyroxine	/	PE	Diminution efficacité hormones thyroïdiennes	Non
	Tiaprïde	Diltiazem	Digoxine	PE	Torsades de pointe	Non
	Diltiazem	Digoxine	/	PEC	Bradycardie	Non
	Tiaprïde	Diltiazem	Périndopril	PEC	Hypotension	Non
	Hydroxyzine	Tiaprïde	/	PEC	Sédation	Non
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Chutes	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Furosémide	Digoxine	/	PE	Kaliémie	Non
	Furosémide	Candésartan	/	PE	Hypotension	Oui
	Acide acétylsalicylique	Warfarine	/	PEC	Hémorragie	Non
Chutes	Bisoprolol	Insuline	/	PE	Glycémie	Non
Chutes	Candésartan	Potassium	/	Déc	Kaliémie	Non
	Acide acétylsalicylique	Warfarine	/	Déc	Hémorragie	Non
	Candésartan	Furosémide	/	PE	Hypotension	Oui
	Escitalopram	Warfarine	Atorvastatine	PE	Hémorragie	Non
	Escitalopram	Furosémide	/	PEC	Natrémie	Non
	Acide acétylsalicylique	Escitalopram	/	PEC	Hémorragie	Non
Dyspnée	Morphine	Mirtazapine	Oxazépam	PEC	Sédation	Non
	Oxazépam	Morphine	/	PEC	Dépression respiratoire	Oui
Pneumopathie	Zopiclone	Risperidone	/	PEC	Sédation	Non
Confusion	Acide acétylsalicylique	Escitalopram	/	PEC	Hémorragie	Non
	Furosémide	Escitalopram	/	PEC	Natrémie	Non
	Furosémide	Trinitrine	/	PEC	Hypotension	Non
Infarctus du myocarde	Périndopril	Indapamide	/	PE	Hypotension	Non
	Fluoxétine	Indapamide	/	PEC	Natrémie	Non
	Enoxaparine	Acide acétylsalicylique	Fluoxétine	PEC	Hémorragie	Non
	Enoxaparine	Périndopril	/	PEC	Kaliémie	Non
Rétention aigüe urine	Isosorbide	Dorzolamide	Timolol	PEC	Hypotension	Non
	Isosorbide	Périndopril	Tamsulosine	PEC	Hypotension	Non
	Tamsulosine	Dorzolamide	Timolol	PEC	Hypotension	Non
Confusion	Furosémide	Tiaprïde	/	PE	Torsades de pointe	Non
	Tiaprïde	Morphine	/	PEC	Sédation	Oui
	Tiaprïde	Furosémide	/	PEC	Hypotension	Non
Pneumopathie	/	/	/	/	/	Non
Chutes	Diltiazem	Atorvastatine	/	PE	Rhabdomyolyse	Non



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.

Les interactions médicamenteuses en gériatrie

Résumé :

Le pourcentage de personnes âgées dans la population est en constante augmentation.

L'objectif de ce travail est d'évaluer le rôle des interactions médicamenteuses dans l'hospitalisation des sujets âgés.

Pour cela, nous avons analysé les ordonnances d'entrée d'une centaine de patients dans le service de gériatrie au CHU de Grenoble.

Mots clés :

Interaction médicamenteuse, iatrogénie, gériatrie, sujet âgé, hospitalisation

Jury :

Président - Directeur de thèse:

Pr. CALOP Jean, Professeur de pharmacie clinique UFR de pharmacie de Grenoble, praticien hospitalier et responsable du service pharmacie clinique au CHU de Grenoble

Membres du jury :

Docteur GAVAZZI Gaëtan, Maître de Conférences, praticien hospitalier, Clinique de Médecine gériatrique, CHU Grenoble, UFR de médecine

Mme JOYEUX-FAURE Marie, Maître de Conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Mme BENISTAND-FUSTINONI Carol, Docteur en pharmacie, Pharmacie de Villard-de-Lans

Le 30 Septembre 2011

Lisecaroline.gonce@gmail.com