



HAL
open science

Médicaments et personnes âgées : étude dans une maison de retraite au mois d'octobre 1996

Karl Braise

► **To cite this version:**

Karl Braise. Médicaments et personnes âgées : étude dans une maison de retraite au mois d'octobre 1996. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01332321

HAL Id: dumas-01332321

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332321>

Submitted on 15 Jun 2016

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D 115 018846 3

1^{er} exemplaire

Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1997

N° d'ORDRE

7008

Médicaments et personnes âgées.
Etude dans une maison de retraite au mois d'octobre 1996.

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

M. Karl BRAISE

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenu publiquement le 24 Mars 1997

Devant :

Monsieur le Professeur J. CALOP
Monsieur le Docteur M. MALLARET
Monsieur J.M. BRUNET



Président du jury
Praticien hospitalier
Pharmacien d'officine

A Monsieur le Professeur J. CALOP,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, permettez-moi de vous exprimer ma profonde reconnaissance ainsi que mon plus grand respect.

Je tiens également à vous remercier pour les précieux conseils au cours de nos différents entretiens.

A Monsieur J.M. BRUNET,

Vous m'avez accueilli chaleureusement dans votre officine pendant six mois, permettez-moi de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de juger ce travail.

A Monsieur M. MALLARET

Veillez recevoir toute ma gratitude pour vos précieux enseignements lors de mon passage dans votre service.

Je vous remercie également d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Au souvenir de ma grand-mère,

A mes parents,

A Valérie, pour son soutien,

A ma famille,

A mes amis,



A nos anciens,

*"Si jeunesse savait,
si vieillesse pouvait."*



SERMENT
DES
APOTICAIRES
Crestiens & craignans Dieu

Je jure & promets devant Dieu, Aucteur & Createur de toutes Choses, unique en Essence, & distingué en trois Personnes, éternellement bienheureuses, que j'observeray de point en point tous ces articles suivants: Et premièrement, je jure & promets de vivre & mourir en la Roy Crestienne. Item, d'honorer & Aimer mes Parens, ce ou mieux qu'il me sera possible. Item, d'honorer, respecter & faire service, en tant que Moy sera, non seulement aux Docteurs Medecyns qui m'auront instruit en la Cognoissance des Preceptes de la Pharmacie, mais aussi à mes Precepteurs & Maistres Pharmaciens sous lesquels j'aucey appris mon Mestier. Item, de ne mesdire d'aucun de mes anciens Docteurs & Maistres Pharmaciens ou autres quels qu'ils soient. Item, de rapporter tout ce qui me sera possible pour l'Honneur, la Gloire, l'Ornement & la Majesté de la Medecine. Item, de n'enseigner point aux idiots & ingrats les secrets & recettes d'icelle. Item, de ne rien faire temerairement sans advis de Medecyns ou sous esperance de lucre tant seulement. Item, de ne donner aucun Medicament purgatif aux malades atteints de quelque maladie aiguë, que premièrement je n'aye pris conseil de quelque docte Medecyn. Item, de ne toucher aucunement aux peccies honteuses & detendus des Femmes,

que ce soit par grande nécessité, c'est-à-dire lors qu'il sera question d'appliquer dessus quelque remède. Item, de ne découvrir à personne les Secrets qu'on m'aura fidèlement communs. Item, de ne donner jamais à boire aucune sorte de Poison à personne & ne conseiller jamais à aucuns d'en donner, non pas mesme à ses plus grands ennemis. Item, de ne donner jamais à boire aucune Potion abortive. Item, de n'essayer jamais de faire sortir le Fœtus hors du ventre de sa Mere, en quelque façon que ce soit, que ce soit d'advis de Medecyn seulement. Item, d'exécuter de point en point les Ordonnances des Medecyns, sans y ajouter ou diminuer, en tant qu'elles seront faites selon l'Art. Item, de ne me servir jamais d'aucun succédané ou substitut, sans le Conseil de quelque Docteur plus sage que Moy. Item, de désadonner ou fuir comme la Peste la façon de pratiquer grandaleuse & totalement pernicieuse de laquelle se servent aujourd'hui les Charlatans empiriques & souffleurs d'Alchimie, à la grande Honte des Maistres qui les tolèrent. Item, de donner Aide & Secours indistinctement à tous ceux qui m'employeront. Item, & finalement, de ne tenir aucune mauvaise & vieille Drogue dans ma Boutique.

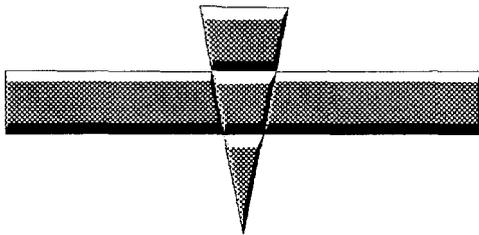
Le S^{eu}gneur me bénisse tousjours, tant que j'observeray ces Choses...

Avertissements au lecteur

Il est important de préciser que les informations fournies dans ce travail ne sont pas arrêtées et que leur réactualisation sera nécessaire.

Il faudra également tenir compte que les résultats de l'enquête réalisée durant le mois d'octobre 1996 doivent être interprétés avec beaucoup de prudence en raison de la taille de l'échantillon et de leurs biais irréfutables.

Plan



| | Pages : |
|---|---------|
| INTRODUCTION | 7 |
| CHAPITRE I | 13 |
| MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES | |
| CHEZ LA PERSONNE AGÉE | |
| 1.1. Modifications pharmacocinétiques | 14 |
| 1.1.1. Absorption | 14 |
| a. Administration digestive | 14 |
| b. Autres modes d'administration | 15 |
| 1.1.2. Distribution | 15 |
| a. Composition de l'organisme | 16 |
| b. Fixation sur les protéines plasmatiques | 16 |
| c. Fixation sur les globules rouges | 18 |
| 1.1.3. Métabolisme hépatique | 20 |
| a. Clairance | 20 |
| b. Le vieillissement hépatique | 21 |
| c. Conséquences | 22 |
| 1.1.4. Elimination rénale | 24 |
| a. Notion de clairance | 24 |
| b. Le vieillissement rénal | 25 |
| c. Conclusion | 28 |
| 1.1.5. Autres éléments susceptibles de modifier la cinétique | 30 |
| a. Associations de plusieurs anomalies de fonctions physiologiques | 30 |
| b. Sexe | 30 |
| c. Consommation de tabac | 31 |
| d. Consommation d'alcool | 31 |
| e. Facteurs nutritionnels et d'environnement | 32 |

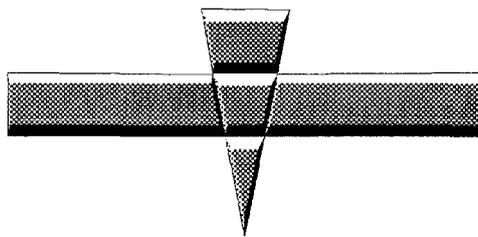
| | |
|---|-----------|
| 1.1.6. En résumé | 35 |
| 1.2. Modifications pharmacodynamiques | 36 |
| 1.2.1. Altération des contrôles homéostatiques | 36 |
| a. Adaptation circulatoire à l'orthostatisme | 36 |
| b. Le tonus postural | 37 |
| c. La thermorégulation | 37 |
| d. Le fonctionnement des muscles viscéraux | 37 |
| e. Le fonctionnement cognitif | 37 |
| 1.2.2. Modifications des récepteurs cellulaires | 39 |
| 1.3. Conséquences posologiques | 40 |
| 1.4. Etude de cas | 42 |
| | |
| CHAPITRE II | |
| INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES | 53 |
| CHEZ LES PERSONNES AGEES | |
| 2.1. Introduction | 54 |
| 2.2. Mécanismes des interactions | 54 |
| 2.2.1. Interactions pharmacocinétiques | 54 |
| a. Absorption | 55 |
| b. Distribution | 55 |
| c. Métabolisme | 56 |
| d. Elimination rénale | 56 |
| 2.2.2. Interactions pharmacodynamiques | 58 |
| a. Au niveau des récepteurs | 58 |
| b. Au niveau des effets | 58 |
| 2.3. Facteurs de risque | 59 |
| 2.4. Classes thérapeutiques en cause | 59 |
| 2.5. En pratique | 60 |
| 2.6. Les interactions à la maison Grange | 61 |

| | |
|---|----|
| CHAPITRE III | |
| OBSERVANCE | 64 |
| 3.1. Introduction | 65 |
| 3.2. Définition | 65 |
| 3.3. Méthodes d'évaluation | 66 |
| 3.3.1. Les méthodes directes | 66 |
| 3.3.2. Les méthodes indirectes | 67 |
| 3.3.3. Les résultats | 67 |
| 3.4. Modalités d'inobservance | 67 |
| 3.4.1. La sous consommation | 67 |
| 3.4.2. L'erreur de dose | 68 |
| 3.4.3. L'erreur de produit | 68 |
| 3.4.4. Les prises injustifiées | 68 |
| 3.4.5. Les erreurs de voie d'administration | 69 |
| 3.4.5. Les erreurs d'horaire | 69 |
| 3.5. Facteurs d'inobservance | 70 |
| 3.5.1. Facteurs liés aux malades | 70 |
| a. Facteurs psychologiques | 70 |
| b. Facteurs somatiques | 70 |
| 3.5.2. Facteurs liés aux médicaments | 70 |
| a. Formes galéniques | 71 |
| b. Conditionnement | 71 |
| 3.5.3. Facteurs liés au prescripteurs | 71 |
| 3.5.4. Facteurs liés à l'environnement | 72 |
| 3.6. Améliorer l'observance | 73 |
| 3.7. L'observance à la maison Grange | 74 |

| | |
|---|-----------|
| CHAPITRE IV | |
| ADAPTATION DES POSOLOGIES : | |
| QUELQUES EXEMPLES | 75 |
| 4.1. Les digitaliques | 76 |
| 4.2. Les préparations ophtalmologiques | 81 |
| 4.2.1. Les bêtabloquants | 81 |
| 4.2.2. Les mydriatiques | 81 |
| 4.3. Les psychotropes | 82 |
| 4.3.1. Les benzodiazépines | 82 |
| 4.3.2. Les neuroleptiques | 83 |
| 4.3.3. Les antidépresseurs tricycliques | 83 |
| 4.4. Les antihypertenseurs | 85 |
| 4.5. Les hypoglycémiants | 90 |
| 4.6. Les A.I.N.S. | 91 |
| 4.7. Les A.V.K. | 93 |
| 4.8. En général | 94 |
| | |
| CHAPITRE V | |
| MATERIEL ET METHODE | 95 |
| 5.1. Matériel | 96 |
| 5.1.1. Situation géographique | 96 |
| 5.1.2. Profil des pensionnaires | 96 |
| a. Effectifs | 96 |
| b. Répartition par sexe | 96 |
| c. Répartition par âge | 96 |
| 5.1.3. Les prescripteurs | 97 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| 5.2. Méthode | 98 |
| 5.2.1. Introduction | 98 |
| 5.2.2. Présentation de l'enquête | 98 |
| a. But | 98 |
| b. Critères d'exclusion | 99 |
| | |
| CHAPITRE VI | |
| RESULTATS ET DISCUSSION | 100 |
| | |
| 6.1. Résultats | 101 |
| 6.1.1. Les ordonnances | 101 |
| 6.1.2. Les médicaments | 103 |
| | |
| 6.2. Discussion | 114 |
| 6.2.1. Introduction | 114 |
| 6.2.2. Les prescriptions | 114 |
| 6.2.3. Les médicaments | 115 |
| 6.2.4. Conclusion | 129 |
| | |
| CHAPITRE VII | |
| CONCLUSION | 134 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 136 |

Introduction



1. Définition (14)

Sont considérées comme " personnes âgées ", dans la définition donnée par l'OMS, tous les sujets de plus de 60 ans.

En fait, la "tradition" veut que ce qualificatif soit réservé aux personnes qui ont atteint ou dépassé 65 ans.

2. Quelques chiffres (25)

Au recensement du 5 mars 1990, on estimait en France à un peu plus de 10 millions les personnes âgées de plus de 60 ans, parmi lesquelles 700 000 étaient âgées de plus de 85 ans. (fig.1)

Les personnes âgées de plus de 60 ans représentaient plus de 17 % de la population en 1980.

En 1990, elles en représentaient 19 %, 20 % en 1995.

Les projections pour l'avenir étaient évaluées à 21 % en 2005 et 28 % en 2020 (INSEE 1990).

La proportion des plus de 85 ans croît de façon marquée. En 1990, la population des plus de 85 ans était estimée à 700 000 personnes, soit 1,2 % de la population totale.

En l'an 2000, les prospectives font état de 1 million de sujets, soit 1,7 % de la population.

On peut donc dire que la population française vieillit et parler de vieillissement démographique.

3. La conjonction de deux phénomènes (25)

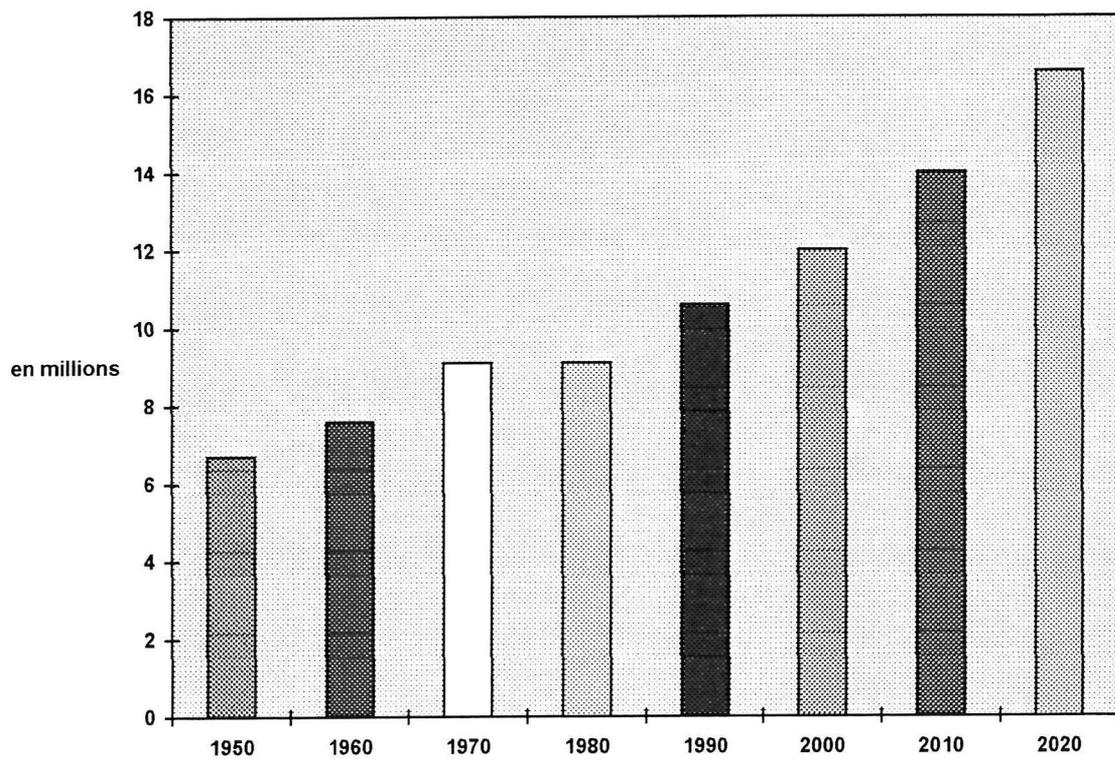
L'évolution démographique est la conjonction de :

- **la baisse de la natalité et de la fécondité**, phénomène clairement illustré par le rétrécissement de la pyramide des âges depuis 1975;

- **la baisse de la mortalité** qui correspond à une élévation progressive de l'espérance de vie à la naissance.

En l'an 2020, selon les estimations de l'INSEE, l'espérance de vie sera de 86,5 ans pour les femmes et de 78,4 ans pour les hommes.

Fig.1 : La population des plus de 60 ans en France (10)



4. La consommation des médicaments (1)(12)(14)(25)

D'après l'OMS, la moitié de la consommation de médicaments dans les pays développés est le fait des plus de 60 ans.

Différentes enquêtes donnent les chiffres suivants :

- plus de 80 % des personnes de 65 ans et plus consomment au moins un médicament chaque jour,

- environ 40 % en consomment au moins cinq par jour...

L'enquête PAQUID (12) réalisée auprès de 3 777 sujets vivant au domicile a montré que 11 % seulement ne prenaient aucun médicament; 50 % en prenaient 1 à 4, 38 % de 5 à 10, et 1 % plus de 10 par jour.

Le nombre moyen de médicaments par jour et par personne était de 4,5.

Ces données ont confirmé les résultats du CREDES (1) chez des sujets vivants en institution.

Cette surconsommation s'explique par la plus forte prévalence des maladies (*fig.2*) chez les vieillards et par une tendance accrue à l'automédication.

Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que les effets thérapeutiques indésirables et les interactions médicamenteuses soient plus fréquentes chez les vieillards.

Le risque iatrogène est d'autant plus grand que la consommation est importante. Il apparaît que **l'accident médicamenteux concerne un sujet âgé sur quatre et est responsable de 16,7 % des hospitalisations en milieu gériatrique.**

Plusieurs facteurs rendent compte de l'augmentation du risque thérapeutique chez le sujet âgé :

- l'absorption de multiples drogues, conséquence de plusieurs pathologies associées (*fig.2*);
- les maladies intercurrentes;
- le manque de coordination entre prescripteurs;
- l'isolement des malades, leur mode de vie;
- leur plus ou moins grande adhésion au traitement due, au moins en partie, à d'éventuelles déficiences neuro-sensorielles.

L'élément essentiel demeure cependant le vieillissement de l'organisme humain, qui retient de façon souvent importante sur la pharmacocinétique des diverses drogues.

5. Le rôle du pharmacien

Que peut apporter le pharmacien d'officine à la prescription médicamenteuse chez la personne âgée ?

Que peut-il apporter au vieillard lui-même lors de la délivrance des médicaments ?

C'est à ces questions que nous avons essayé de répondre dans les pages qui suivent, mais plus particulièrement en pensant aux personnes âgées vivant en institution (ici dans un maison de retraite).

En effet, le pharmacien chez lequel une maison de retraite se procurent les médicaments, est amené à rencontrer des prescriptions de gériatrie en grand nombre (dans notre cas, 54 ordonnances en moyenne par mois passent à la pharmacie).

Et ce qui attire l'attention, c'est l'absence de contact direct pharmacien-patient.

Nous avons donc été conduit à faire un état des lieux du parcours des médicaments depuis leur prescription jusqu'à leur absorption.

Quels sont les points positifs ?

Quels sont les problèmes rencontrés par les médecins et/ou les infirmières ?

Le rapport bénéfice/risque des thérapies est-il optimal ?

Le pharmacien d'officine peut-il participer plus efficacement à la chaîne de santé pour améliorer la qualité de vie des pensionnaires d'une maison de retraite ?

Au travers de trois grands chapitres, qui résument les caractéristiques de la prescription chez le sujet âgé, nous allons voir ce qui peut être amélioré ou non au niveau de tous les personnages de la chaîne.

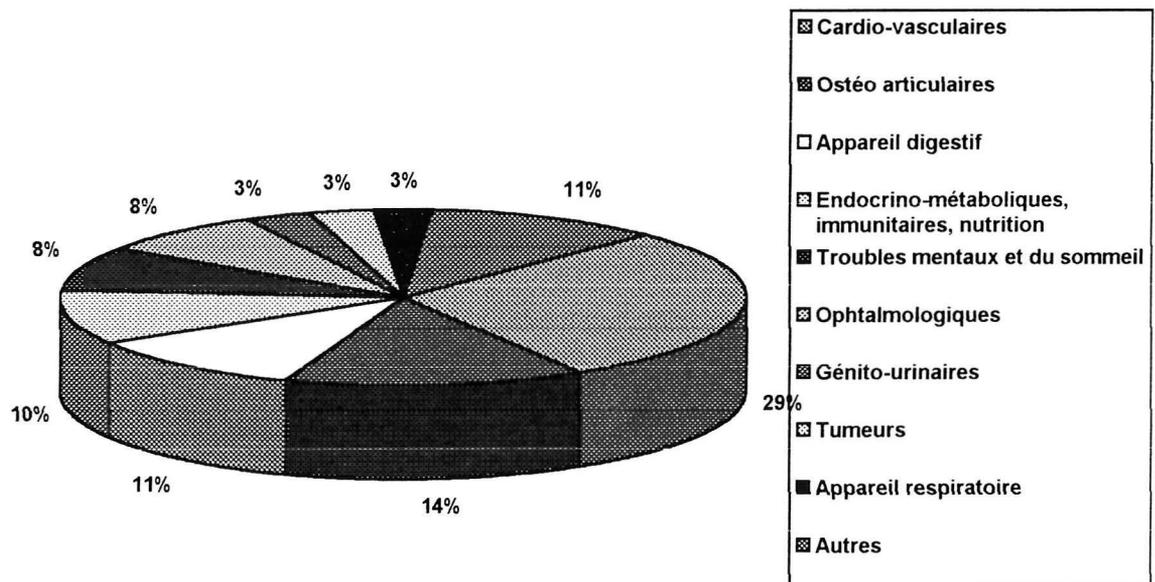
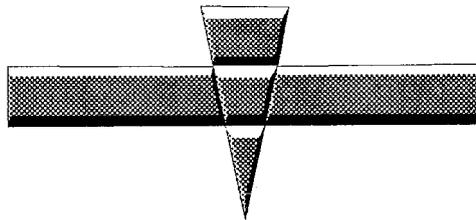


Fig.2 : Répartition des maladies prévalentes chez les personnes âgées de 75 ans et plus (10)

Chapitre I

Modifications pharmacologiques chez la personne âgée



1.1 Modifications Pharmacocinétiques

Toutes les étapes de la pharmacocinétique peuvent être modifiées par l'âge, mais ces modifications n'ont pas toutes la même importance clinique.

Il faut cependant se souvenir qu'elles se traduisent usuellement par un surdosage et il faut en tenir compte dans la prescription des produits à marge thérapeutique étroite : ce sont d'ailleurs avec ces produits que l'on rencontre le plus d'accidents en pratique courante.

1.1.1 L'absorption (2)(18)(30)

a. Administration digestive (14)(18)

L'absorption est en général peu modifiée par l'âge. Les modifications décrites sont variables selon les produits et l'âge n'intervient que comme un facteur parmi beaucoup d'autres.

Un certain nombre de paramètres modulant l'absorption peuvent être modifiés avec des conséquences qui vont soit dans le sens d'une augmentation de l'absorption, soit dans le sens d'une diminution :

- **la diminution de sécrétion acide basale gastrique** favorise l'absorption des bases faibles et diminue celle des acides faibles;

- **le retard à la vidange gastrique** favorise la mise en solution des comprimés (digoxine, spironolactone, phénytoïne...) en facilitant l'absorption. Elle peut rendre compte d'un ralentissement de la vitesse d'absorption, en retardant le passage et l'absorption intestinale;

- **la diminution du flux sanguin splanchnique** est un facteur défavorable, alors que la prolongation du contact avec les muqueuses intestinales est un facteur favorisant une plus grande absorption.

Dans la pratique, tous ces facteurs ont peu d'effets sur la biodisponibilité des médicaments. On peut voir parfois un retard à l'obtention de la concentration plasmatique maximale avec une diminution des valeurs de cette concentration. Il n'est pas sûr que cela ait une importance en administration chronique.

Par contre, une augmentation de la biodisponibilité orale, par réduction de l'effet du premier passage hépatique, en raison de la diminution de la clairance hépatique a été décrite pour un certain nombre de médicaments (propranolol, labetalol, lidocaïne et vérapamil).

Cependant, il n'est pas sûr que cette augmentation persiste en administration chronique.

b. Autres modes d'administration (18)

Les conditions dans lesquelles un médicament est absorbé, après avoir été administré par une autre voie que la voie buccale, sont mal connues.

b.1 Voie intramusculaire

On sait seulement que le débit sanguin musculaire diminue parallèlement au débit cardiaque.

D'autre part, la masse musculaire diminue pour être remplacée par du tissu adipeux, notamment dans la région fessière, de sorte que les injections pourraient être plus souvent intralipomateuses qu'intramusculaires.

b.2 Voie percutanée, sous-cutanée, perlinguale ou intrarectale

Peu d'informations sur ces différentes voies d'administration.

Les voies percutanées et sous-cutanées sont le plus souvent réservées à l'urgence et sont à éviter de part leur côté traumatique.

Par voie perlinguale, l'absorption médicamenteuse est intéressante (trinitrine, dérivés nitrés); elle est plus irrégulière par voie rectale.

1.1.2 La distribution (2)(14)(18)(30)

Les modifications de l'étape de distribution sont plus importantes à considérer, en raison des changements de composition du poids corporel.

a. Composition de l'organisme

La composition de l'organisme varie avec l'âge (*fig.3*): **l'eau corporelle totale décroît de 10 à 15 % entre 20 et 80 ans.**

Chez les sujets âgés de 65 à 85 ans, la masse maigre diminue progressivement et de manière parallèle au poids du corps.

On conçoit donc que la diffusion tissulaire des médicaments hydrosolubles soit limitée et que leur concentration sanguine augmente d'autant; c'est ce que l'on observe avec la digoxine.

Une réduction de la posologie de ces drogues de l'ordre de 30 à 50 % peut être nécessaire.

Au contraire, **la masse grasse s'élève de 18 à 36 % du poids du corps pour l'homme et de 33 à 45 % pour la femme.**

Dans ces conditions, les médicaments liposolubles risquent de s'accumuler dans le tissu adipeux; leur action s'accroît en intensité et en durée et leur libération inopinée peut entraîner une brutale augmentation de leur efficacité.

En outre, chez les sujets très âgés, la masse grasse, elle-même, tend à diminuer.

Là encore, une réduction de la dose apparaît souhaitable.

b. Fixation sur les protéines plasmatiques

La concentration de l'albumine décroît de 15 à 20 % au-delà de 60 ans.

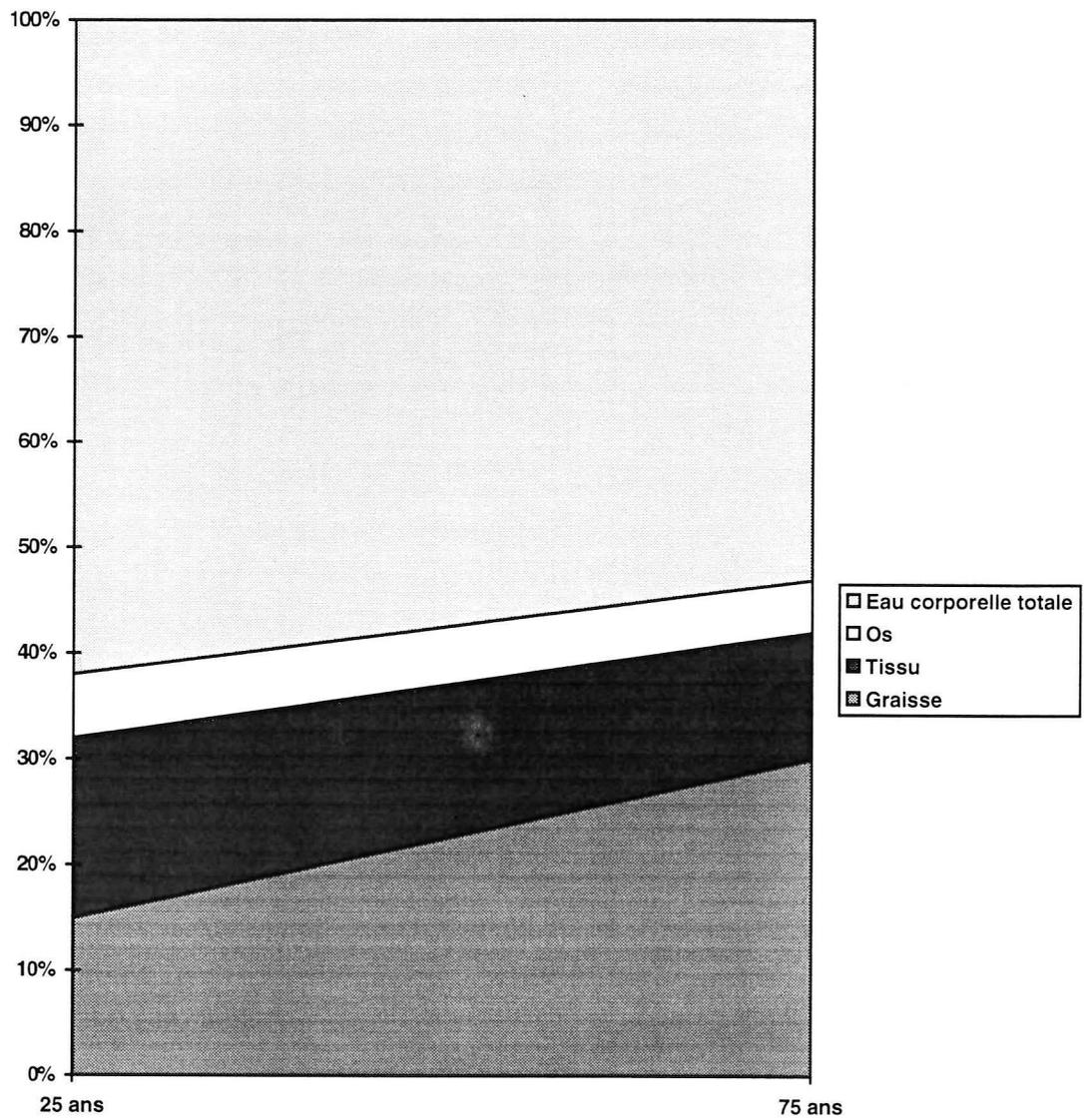
Cette diminution s'accompagne d'une augmentation du taux de globulines, de sorte que **la protidémie totale apparaît inchangée.**

En effet, chez le vieillard, la synthèse de l'albumine est moindre, et l'albuminémie est d'autant plus basse que le sujet a une alimentation insuffisante et/ou une maladie intercurrente.

Cette **hypoalbuminémie** a pour conséquence une diminution de la fixation des médicaments acides faibles, donc une **augmentation de la concentration de leur forme libre**, dont la diffusion tissulaire et l'efficacité se trouvent ainsi accrues.

Ce phénomène rend compte, par exemple, du risque de surdosage thérapeutique en antivitamines K chez le sujet âgé.

Fig.3 : Modifications de la composition corporelle avec l'âge



En outre, comme les sites de fixation des médicaments acides sur l'albumine ne sont pas spécifiques, mais peuvent être partagés par d'autres substances, **des phénomènes de compétition** et donc de défixation risquent de se produire; ils sont à l'origine d'une potentialisation des effets de la drogue ainsi libérée.

Ce mécanisme peut expliquer l'augmentation de l'effet anticoagulant des AVK coumariniques, induite par la phénylbutazone, le clofibrate, et l'acide étacrynique. (*cf. tableau 1*)

Ces notions imposent donc :

- de doser régulièrement l'albuminémie des sujets à traiter;
- de diminuer la posologie d'un médicament acide faible, par exemple une AVK, parallèlement au taux de l'albumine plasmatique;
- d'éviter la prescription simultanée de plusieurs drogues très liées à l'albumine.

c. Fixation sur les globules rouges

La fixation de certains médicaments sur les érythrocytes diminue avec l'âge, ce qui accroît d'autant la concentration de leur forme libre. Toutefois, ce phénomène a été très peu étudié.

Tableau 1. Médicaments fortement liés à l'albumine (18)

| | |
|-------------------------------------|---|
| Antidépresseurs tricycliques | Hypolipémiants(clofibrate, fénofibrate) |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | Phénytoïne |
| Anti-vitamine K | Salicylate |
| Furosémide | Sulfamides hypoglycémiants |

1.1.3 Le métabolisme hépatique (2)(14)(18)(30)

Le métabolisme hépatique passe par trois phases successives :

- la captation par les hépatocytes;
- une transformation enzymatique;
- la formation de métabolites éliminés par voie rénale et/ou biliaire.

a. La clairance hépatique

La clairance hépatique (CIH) définit la capacité d'élimination par le foie d'une substance donnée.

Elle dépend du débit sanguin hépatique (Q_h) et du coefficient d'extraction de la substance par le foie (E).

$$\text{CIH} = Q_h \times E$$

(ml/min) (ml/min)

La clairance intrinsèque est déterminée avant tout par les capacités enzymatiques des hépatocytes.

Elle est fonction de deux types principaux de réactions enzymatiques :

- **Les réactions de phase 1 (oxydation)** comportent les processus d'hydroxylation, d'hydrolyse, de nitroréduction, de n-déalkylation et de sulfoxydation. Elles modifient peu la structure de la substance-mère, qu'elles rendent plus hydrophile, mais lui conservent une activité pharmacologique partielle ou totale, parfois même plus importante.

- **Les réactions de phase 2 (conjugaison)** incluent les processus d'acétylation, de glycoconjugaison et de sulfoconjugaison. Elles donnent naissance à des conjugués beaucoup plus polaires que la molécule-mère, mais dépourvus d'activité pharmacologique résiduelle.

Le métabolisme hépatique de nombreux médicaments passe successivement par des réactions de biotransformation de type 1, puis de type 2;

Les premières sont fréquemment altérées par le vieillissement, alors que les secondes sont beaucoup moins sensibles.

b. Le vieillissement hépatique

Le vieillissement a, au niveau du foie, des conséquences morphologiques et fonctionnelles.

b.1 Modifications morphologiques

Macroscopiquement, se produit une diminution du volume hépatique, parallèle à celle du poids corporel total.

Au niveau microscopique, se manifestent, après 60 ans, une régression du nombre des cellules hépatiques et un accroissement modéré du tissu fibreux.

Dans les hépatocytes restants, les mitochondries sont moins nombreuses, mais leur volume augmente.

Du fait de la diminution du débit cardiaque, le flux sanguin hépatique s'amointrit de 0,3 à 1,5 % par an à partir de 30 ans.

b.2 Modifications fonctionnelles

Le vieillissement n'entraîne aucune altération des systèmes de transport hépatique des anions organiques (bilirubine et BSP) : le taux des transamines reste stable.

Les fonctions de synthèse protéique sont diminuées.

Enfin, on possède assez peu de données sur les modifications des propriétés d'induction et d'inhibition enzymatique.

Une notion actuellement acquise est la diminution avec l'âge du taux du cytochrome P 450 dont le rôle est important au niveau de la biotransformation hépatique des médicaments.

Les drogues dont le métabolisme passe par le cytochrome P450 risquent donc de s'accumuler chez le sujet âgé.

b.3 Autres facteurs de modifications

La dénutrition, par la carence associée en cofacteurs nécessaires au fonctionnement optimum de certains systèmes enzymatiques (vitamine C, folates), peut accentuer les conséquences du vieillissement sur l'activité enzymatique du foie.

c. Conséquences du vieillissement sur le métabolisme hépatique des médicaments

Les effets du vieillissement sur la transformation hépatique des drogues sont complexes, bien souvent imprévisibles et dépendent surtout de la voie métabolique de la substance considérée et de son mode d'administration.

Toute atténuation de l'effet de premier passage hépatique, qui augmente la biodisponibilité, donc l'efficacité d'un médicament, apparaît secondaire soit à la réduction du débit sanguin, soit à l'amoindrissement de l'activité enzymatique du foie.

Ces modifications sont en règle générale beaucoup plus importantes à la suite d'une prise médicamenteuse orale qu'après administration parentérale.

Exemple : le pourcentage d'extraction du propranolol lors du premier passage hépatique est diminuée significativement chez les sujets de plus de 70 ans, par rapport à la valeur obtenue chez ceux âgés de moins de 40 ans (45,4 + ou - 8 % contre 68,9 + ou - 4,5 %), du fait d'une réduction de la clairance intrinsèque et probablement du débit sanguin hépatique.

On peut ainsi admettre empiriquement, malgré d'importantes variations interindividuelles, que l'aptitude des sujets âgés à métaboliser les médicaments est comprise entre la moitié et les deux tiers des adultes plus jeunes (Cf. tableau 2).

Tableau 2. Médicaments dont la clairance hépatique est diminuée (par diminution du métabolisme)(18)

| | |
|------------------|---------------|
| Alprazolam | Nortriptyline |
| Amitriptyline | Phénitoïne |
| Chlordiazépoxyde | Prazozine |
| Clomipramine | Propanolol |
| Diazépam | Quinidine |
| Nitrazépam | |

1.1.4 L'élimination rénale (2)(18)(30)

a. Notions de clairance et de demi-vie

a.1 La clairance (ou clearance)

La clairance rénale d'une substance est égale au rapport entre le débit urinaire par minute de cette substance (concentration urinaire \times volume urinaire) et sa concentration plasmatique (P) :

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{U \text{ (mg/ml)} \times V \text{ (ml/min)}}{P \text{ (mg/ml)}}$$

C'est donc le volume virtuel de plasma débarrassé de la substance en une minute.

Il mesure donc l'efficacité d'épuration du rein.

On choisit pour mesurer la clairance des substances qui ne se lient pas aux protéines plasmatiques et ne sont ni stockées, ni métabolisées dans l'organisme, ni éliminées par voie extrarénale.

a.2 La demi-vie apparente d'élimination (t 1/2)

C'est l'intervalle de temps nécessaire pour que la concentration d'une substance décroisse de moitié.

Elle peut s'estimer graphiquement ou se calculer facilement : elle est inversement liée à la clairance selon la formule :

$$t \text{ (1/2)} = \frac{(0,693 \times Vd)}{\text{clairance}}$$

Vd = Volume apparent de distribution

Quand la clairance diminue (insuffisance rénale ou hépatique), la concentration d'un médicament et sa demi-vie augmentent, pour autant que le volume de distribution soit constant.

b. Le vieillissement rénal

b.1 Modifications morphologiques

Il est exceptionnel que le rein d'un vieillard soit tout à fait normal à l'examen anatomique, même s'il n'existait pas de néphropathie évidente ni d'hypertension artérielle.

On constate habituellement un épaississement des fibres collagènes et réticulaires et une prolifération des lymphocytes. Ces lésions affectent l'ensemble de l'organe, mais elles dessinent, çà et là, des bandes où elles atteignent une plus forte intensité.

Parallèlement, le nombre des néphrons diminue de 35 % et leur fonction est partiellement prise en charge par les néphrons résiduels hypertrophiés.

Le nombre des glomérules fonctionnels régresse d'environ 30 %; à 80 ans, il atteint seulement la moitié des valeurs observées chez de jeunes adultes.

Cet aspect est caractéristique de l'involution sénile du parenchyme rénal.

Cette involution explique la diminution du poids des reins, qui est très progressive et s'amorce dès la trentaine.

Le volume des reins est également moins important; l'amointrissement prédomine sur le cortex alors que la médullaire est relativement moins touchée.

A ces lésions, dues au vieillissement lui-même, s'ajoutent celles dues :

- **aux infections** : au delà de 70 ans, plus d'une personne sur 10 est porteuse d'altérations rénales d'origine infectieuse. Cette proportion atteint même 30 à 50 % chez les diabétiques;

- **à l'artériosclérose**, surtout fréquente chez les hypertendus et responsable d'une ischémie glomérulaire et tubulaire prédominant au niveau des segments corticaux du rein, ainsi qu'une diminution importante du flux plasmatique rénal.

b.2 Modifications fonctionnelles

b.2.1 Le débit sanguin rénal

Entre 20 et 80 ans, le débit sanguin rénal diminue de près de 1 % par an, soit d'environ 50 à 60 %.

Cette diminution est corrélée en partie seulement avec la réduction du débit cardiaque.

b.2.2 Fonctions glomérulaires

La filtration glomérulaire décroît en moyenne de 35 à 50 % entre 20 et 90 ans.

Mais avec l'âge, la production et l'élimination de la créatinine s'abaissent dans les mêmes proportions, du fait de la diminution simultanée de la masse musculaire et de la masse rénale.

La créatininémie ne varie donc pas.

En conséquence, pour apprécier correctement l'altération de la filtration glomérulaire, **il est nécessaire d'avoir recours à la clairance de la créatinine.**

Or, chez le sujet âgé, la mesure de ce paramètre est rendue aléatoire du fait des difficultés rencontrées pour recueillir les urines de 24 heures.

Différentes formules ont donc été proposées, qui permettent d'estimer la clairance à partir du seul dosage de la créatinine sanguine.

Les plus utilisées sont :

- La formule de Cockroft

$$C = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

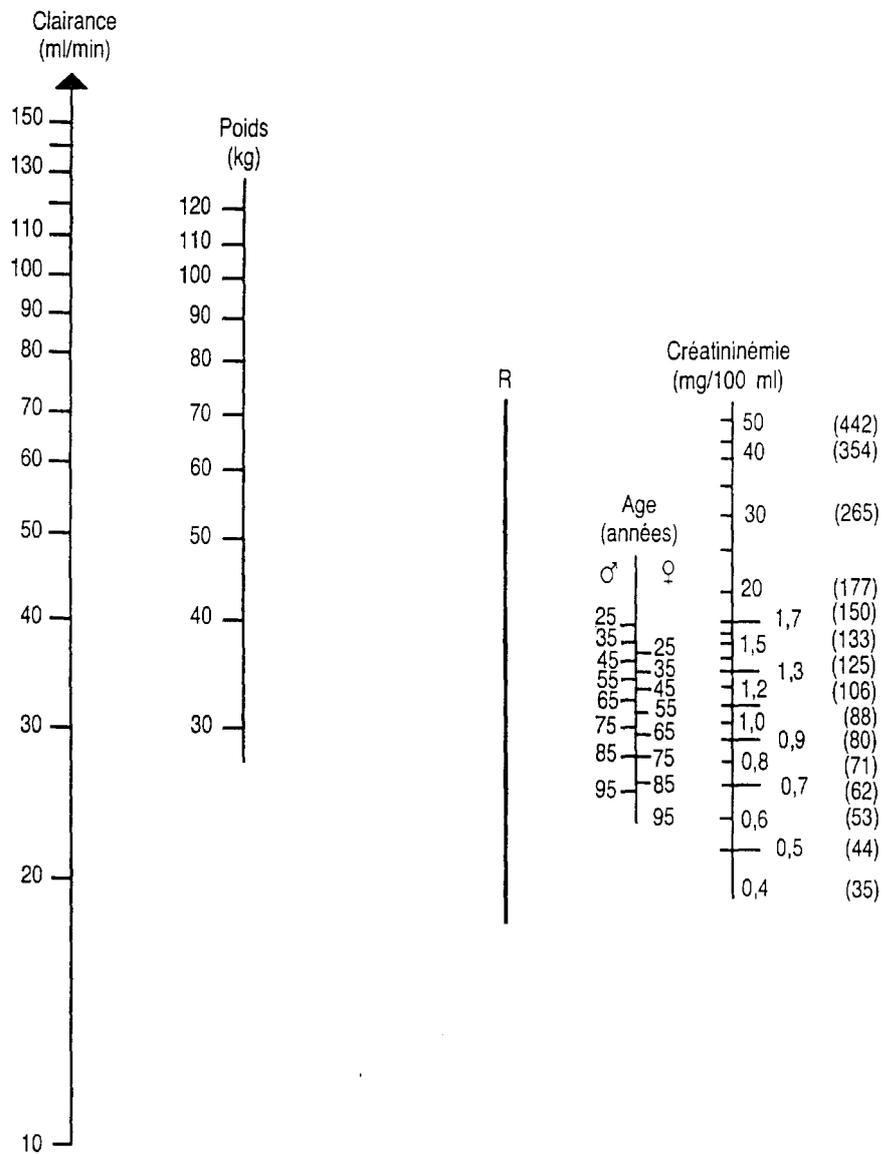
N.B. : pour les femmes, le résultat est à multiplier par 0,85

- Le nomogramme de Kampmann (*Cf. page suivante*)

L'emploi de la formule de Cockroft ou du nomogramme de Kampmann est indispensable chez le sujet âgé pour guider la posologie d'un médicament éliminé par voie rénale.

En négliger l'usage et faire référence au seul taux de la créatinine sérique conduiraient en effet, inéluctablement, à des erreurs d'appréciation grossières et très rapidement à un surdosage.

Nomogramme de Kampmann et Hansen



Estimation de la clairance de la créatinine endogène.

Tracer une droite joignant le poids du patient (2^e échelle à partir de la gauche) à son âge (4^e échelle à partir de la gauche). Noter l'intersection avec la droite R.
Tracer une droite passant par ce point et le point de l'échelle de créatinémie (échelle de droite) correspondant au taux du patient (valeurs en mg et en mmol entre parenthèses).

L'intersection de cette dernière droite avec la 1^{re} échelle (à partir de la gauche) correspond à la clairance de la créatinine.

b.2.3 Fonctions tubulaires

Les fonctions tubulaires, d'excrétion et de réabsorption, diminuent aussi avec l'âge, proportionnellement à la réduction du flux plasmatique rénal, soit d'environ 1 % par an.

c. Conclusion

De nombreux médicaments sont éliminés par le rein (*Cf. tableau 3*).

Il faut donc surveiller très régulièrement les fonctions rénales des sujets âgés, notamment des patients hospitalisés, et adapter le traitement à la sévérité de l'insuffisance rénale en s'aidant, si nécessaire, du dosage plasmatique de la substance considérée.

C'est à ce prix que l'on peut sinon éviter, du moins raréfier, les intoxications médicamenteuses dont nous avons vu la particulière fréquence chez le vieillard.

Tableau 3. Médicaments dont l'élimination rénale est diminuée (18)

| | |
|-----------------------|----------------------|
| Aminosides | Lithium |
| Chlorpropamide | Méthyl dopa |
| Cimétidine | Méthotrexate |
| Digoxine | Sulfamides |
| Disopyramide | Tétracyclines |

1.1.5 Autres éléments susceptibles de modifier la cinétique des médicaments (14)

a. Association de plusieurs anomalies de fonctions physiologiques (Cf. Tableau 4)

Ce phénomène est très particulier au sujet âgé.

Le vieillissement (ou une pathologie associée) peut modifier le fonctionnement de deux systèmes physiologiques dont le point d'impact est la même variable.

Si ces processus sont altérés dans les mêmes proportions, le taux de la variable dépendante peut rester inchangé.

Ainsi, nous savons que la créatininémie demeure stable malgré l'insuffisance rénale, du fait de la diminution parallèle de sa production par les muscles et de son excrétion par les reins.

Un autre exemple est fourni par la concentration de la forme totale des produits fortement liés aux protéines et dont la clairance est faible.

La clairance totale de ces substances dépend du produit de leur fraction libre par leur clairance intrinsèque hépatique ou rénale.

Si ces deux paramètres varient en sens contraire l'un de l'autre, mais dans les mêmes proportions (augmentation de la fraction libre par hypo-albuminémie et diminution de la clairance intrinsèque par involution sénile hépatique ou rénale), la concentration totale du médicament sera inchangée et son taux plasmatique sera considéré comme normal.

Néanmoins, la quantité libre de la drogue disponible pour la distribution et l'action sur les sites récepteurs sera augmentée.

Le risque pour un malade âgé de voir apparaître des effets toxiques se trouvera donc accru.

b. Sexe

Les conséquences du vieillissement sur la distribution et l'élimination des médicaments ne sont pas nécessairement identiques chez l'homme et chez la femme.

En moyenne, les femmes ont plus de tissu adipeux, un volume de distribution plus important et, au cours du métabolisme hépatique, une moindre altération des processus d'oxydation (réactions de phase 1).

Il est également probable que les conséquences de la sénescence sur les fonctions rénales ne sont pas superposables chez l'homme et chez la femme .

Nous avons vu que les formules permettant d'estimer la clairance de la créatinine devaient être adaptées au sexe du malade.

Les modifications qu'imprime l'âge à la pharmacocinétique des médicaments dans une population masculine ne doivent donc pas être appliquées sans correction à un échantillon féminin.

c. Consommation de tabac

On sait que la consommation de tabac stimule le foie à métaboliser de nombreuses substances, dont la clairance métabolique totale se trouve ainsi accrue.

Il est en fait difficile de comparer sujets âgés et adultes jeunes car la consommation de tabac est habituellement moins forte chez les vieillards et nombre de gros fumeurs sont décédés avant d'avoir atteint la septième décennie.

d. Consommation d'alcool

L'absorption d'une forte dose d'alcool inhibe les réactions hépatiques d'oxydation, mais non celles de conjugaison, aussi longtemps que le toxique n'a pas été complètement éliminé de l'organisme.

A l'inverse, l'ingestion régulière de grandes quantités d'éthanol, en l'absence de toute hépatopathie, augmente la clairance de nombreux médicaments, en activant probablement le métabolisme enzymatique au niveau des microsomes.

En fait, comme pour le tabac, le rôle pharmacologique de l'alcool est difficile à apprécier chez le vieillard, qui en consomme moins que les sujets plus jeunes.

e. Facteurs nutritionnels et d'environnement

Un certain nombre de déficiences nutritionnelles et quelques modifications de l'environnement ont un retentissement parfois important sur le métabolisme des médicaments chez les personnes âgées.

De nombreux facteurs peuvent en être responsables :

e.1 facteurs physiques

La diminution de l'activité, une édentation totale ou partielle, ou un mauvais articulé dentaire qui rend la mastication difficile, concourent à la dénutrition.

e.2 facteurs fonctionnels

L'atténuation du goût et de l'odorat surtout s'ils sont insuffisamment sollicités du fait de la monotonie de la nourriture, est un facteur d'anorexie.

En outre, une coordination neuromusculaire difficile et/ou des phénomènes arthrosiques, peuvent entraver la prise des aliments ou la préparation des repas.

e.3 facteurs socio-économiques

La baisse des revenus, contemporaine de la mise à la retraite, des habitudes alimentaires peu appropriées, par ignorance des modalités d'une nutrition correcte, des régimes abusifs, et souvent l'isolement social et la solitude font que nombre de vieillards ne prennent plus la peine de se préparer des repas quantitativement et qualitativement suffisants.

e.4 facteurs pathologiques

Certains patients peuvent être atteints d'une maladie aiguë (pneumopathie, gastro-entérite) ou d'une affection responsable d'une anorexie (néoplasie), compliquant l'absorption de la nourriture (cancer bucco-pharyngé ou oesophagien, perturbations de la déglutition ou entraînant une gêne respiratoire);

Certains troubles psychiques (diminution de l'élan vital, tendance dépressive fréquente, révélée ou aggravée par la disparition du conjoint ou des amis) ont des conséquences identiques.

L'état dépressif provoque une anorexie qui entraîne une dénutrition capable à son tour d'entretenir la perte de l'appétit, créant ainsi un véritable cercle vicieux.

Les états confusionnels, transitoires ou chroniques (maladie d'Alzheimer) peuvent également donner lieu aux mêmes complications.

e.5 facteurs iatrogènes

Le manque d'appétit succède parfois à l'absorption d'un trop grand nombre de médicaments ou à l'action anorexigène de quelques-uns comme les digitaliques, surtout s'ils sont prescrits à fortes doses ou de façon prolongée.

Certaines substances entraînent également des modifications du goût; c'est le cas du captopril, du clofibrate et de nombreux tranquillisants.

Tableau 4. Impact des pathologies sur la pharmacocinétique (18)

| Pathologies | Conséquences pharmacocinétiques |
|--|---|
| Dénutrition (hypoalbuminémie) | Diminution des capacités métaboliques du foie Diminution fixation à l'albumine |
| Déshydratation | Diminution du volume de distribution des produits hydrosolubles |
| Hypokaliémie | Diminution du volume de distribution de la digoxine |
| Insuffisance cardiaque (réduction des débits locaux) | Modification de distribution Diminution des clairances d'élimination |
| Insuffisance hépatique | Modification de fixation protéique Diminution des clairances d'élimination |
| Insuffisance rénale | Modification de fixation protéique Diminution des clairances d'élimination |
| Syndrome inflammatoire (modifications protéines plasmatiques) | Modification de fixation protéique |
| Polypathologie | Augmentation du risque d'interaction |
| Petite taille, poids faible, amaigrissement | Modification de la distribution |

1.1.6. En résumé (18)(30)

Tableau 5. Principales modifications pharmacocinétiques avec l'âge

| | Paramètres modifiés | Conséquences |
|---------------------------|--|--|
| Absorption | .diminution de le sécrétion gastrique .diminution de la vidange gastrique .diminution de la mobilité intestinale .diminution du flux sanguin splanchnique | . aucune en général |
| Distribution | .diminution de l'eau totale corporelle et de la masse maigre .augmentation de la masse grasse .diminution de l'albumine plasmatique | .diminution du volume de distribution des produits hydrosolubles .augmentation du volume de distribution des produits lipophiles .diminution de fixation (risque d'interaction) |
| Métabolisme | .diminution du débit sanguin hépatique .diminution du volume du foie .diminution du métabolisme (surtout oxydatif) .diminution de l'induction | .diminution des clairances hépatiques .augmentation de biodisponibilité (premier passage hépatique) |
| Élimination rénale | .diminution de la filtration glomérulaire .diminution du flux sanguin rénal .diminution de la sécrétion tubulaire | .réduction de la clairance d'élimination (risque d'accumulation) |

1.2 Modifications Pharmacodynamiques (18)

La pharmacodynamie s'intéresse à la fixation du médicament aux récepteurs ainsi qu'aux effets qui en résultent.

Bien que cette étape soit susceptible de nombreuses modifications chez le sujet âgé, elle est encore assez mal connue.

L'âge intervient à la fois sur le nombre et l'affinité de nombreux récepteurs et sur les mécanismes de régulation des grands systèmes homéostatiques, expliquant par là également une plus grande sensibilité aux médicaments et à leurs effets indésirables.

Le vieillissement est responsable d'une diminution de l'adaptabilité aux changements de l'environnement.

Il n'est donc pas étonnant que cette fragilité se manifeste, surtout chez les sujets très âgés, en majorant les effets usuels d'un médicament.

1.2.1 L'altération des contrôles homéostatiques

L'altération des contrôles homéostatiques peut se voir dans de nombreux domaines.

a. L'adaptation circulatoire à l'orthostatisme

Elle est diminuée chez le sujet âgé avec une fréquence plus grande des phénomènes d'hypotension orthostatique et de leurs conséquences (chutes, malaises).

Le sujet âgé présentera donc une sensibilité accrue à de nombreux produits susceptibles d'un impact sur le système vasculaire (vasodilatateurs, quel que soit leur mécanisme d'action) et sur le volume plasmatique (diurétiques).

Les médicaments agissant sur le système nerveux autonome sont susceptibles d'entraîner ce type d'effets secondaires.

Notons en particulier la très grande sensibilité aux effets hypotenseurs des neuroleptiques des sujets atteints de syndrome démentiel vasculaire.

b. Le tonus postural

Du fait de la baisse de tonus musculaire, de l'atteinte des systèmes d'intégration des stimuli proprioceptifs, des troubles visuels, les troubles de l'équilibre sont très fréquents chez le sujet âgé.

Il en résulte une augmentation de la sensibilité à la plupart des sédatifs centraux, en particulier les benzodiazépines à cause de leur effet sur le tonus musculaire, et un risque de chute plus grand.

c. La thermorégulation

Les mécanismes de régulation de la température centrale peuvent être également altérés, et le risque d'hypothermie médicamenteuse est réel.

d. Le fonctionnement des muscles viscéraux

La diminution de la mobilité intestinale fragilise le sujet âgé face aux effets des médicaments qui agissent sur le système nerveux autonome (anticholinergiques, en particulier) et la constipation, voire l'iléus fonctionnel, ne sont pas rares, surtout chez les sujets dénutris et alités.

La prévalence importante de l'instabilité vésicale favorise l'incontinence d'origine iatrogène, de même que la survenue de rétention urinaire.

e. Le fonctionnement cognitif

Même en l'absence de syndrome démentiel avéré, il est fragile chez le sujet âgé et explique le rôle confusiogène de nombreux produits.

Tableau 6. Principaux produits susceptibles d'un effet exagéré chez le sujet âgé (18)

| | |
|--|--|
| Contrôle circulatoire orthostatique | antidépresseurs tricycliques antihistaminiques antihypertenseurs benzodiazépines bromocriptine diurétiques lévodopa morphine phénothiazines |
| Contrôle de l'équilibre | neuroleptiques somnifères tranquillisants |
| Thermorégulation | analgésiques antidépresseurs tricycliques barbituriques benzodiazépines neuroleptiques (phénothiazine) |
| Mobilité intestinale | analgésiques anticholinergiques antidépresseurs tricycliques |
| Fonctions cognitives | bêta 2 stimulants sédatifs et stimulants centraux théophylline |

1.2.2. Modifications des récepteurs cellulaires

On a souvent prétendu que les sujets âgés avaient une plus grande sensibilité aux médicaments, mais une telle affirmation reste difficile à démontrer.

L'étude des modifications des récepteurs cellulaires dues à l'âge est en effet très délicate in vivo chez l'homme.

Elle s'est jusqu'à présent concentrée sur les récepteurs bêta-adrénergiques et les données actuellement obtenues proviennent uniquement de travaux menés in vitro sur des cellules isolées, lymphocytes, leucocytes ou plaquettes.

L'extrapolation de ces résultats aux autres tissus reste donc hasardeuse.

Ainsi, la diminution du nombre et/ou de l'activité des récepteurs bêta-adrénergiques permet d'expliquer la baisse de sensibilité des sujets âgés aux bêtabloquants.

Cependant, les travaux les plus récents tendent à montrer que les bêta-récepteurs lymphocytaires sont aussi nombreux chez le sujet âgé que chez l'adulte plus jeune.

Le point d'impact du vieillissement qui n'est pas localisé pour l'instant avec précision, pourrait donc être situé au niveau des mécanismes siégeant en aval des récepteurs.

Il existerait également une diminution des réponses à la stimulation des récepteurs alpha 2 adrénergiques et cholinergiques, ainsi qu'une baisse du nombre des récepteurs dopaminergiques.

Enfin, des modifications pharmacodynamiques, dans le sens d'une plus grande sensibilité aux produits actifs, à concentrations plasmatiques égales, ont été décrites pour les benzodiazépines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anticoagulants et les cardioglycosides (digoxine en particulier).

1.3. Conséquences posologiques

La très grande variabilité des modifications observées en pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un produit à l'autre, ainsi que la variabilité interindividuelle observée d'une personne âgée à l'autre, rendent très difficile l'établissement de règles posologiques simples.

Diminuer systématiquement les doses administrées chez tous les sujets âgés n'est pas une attitude à conseiller car cela conduirait, dans de nombreux cas, à une absence d'efficacité qui est aussi préjudiciable que l'apparition des effets secondaires.

Quelques points à retenir :

1- Nécessité d'une très grande prudence dans le maniement des drogues à marge thérapeutique étroite et des drogues qui agissent au niveau des grands systèmes de contrôle de l'organisme.

2- Tenir compte de la taille et du poids de la personne traitée dans la détermination des doses, ce qui conduit à diminuer les posologies chez les personnes âgées amaigries.

L'existence d'une dénutrition, d'une déshydratation sont également des circonstances devant conduire à réduire les posologies.

3- L'évaluation de la clairance de la créatinine doit être systématique et la posologie des drogues à élimination rénale prépondérante adaptée en conséquence (en particulier pour digoxine, lithium, aminosides, cimétidine, pénicilline, tétracyclines et cotrimazole).

Compte tenu des facteurs déterminant la concentration plasmatique à l'équilibre, on peut, soit diminuer la posologie, soit augmenter l'intervalle entre deux prises.

4- Lors de la prescription de médicaments fortement liés à l'albumine plasmatique, la détermination de l'albuminémie est indispensable surtout si un monitoring est réalisé à partir des concentrations plasmatiques.

5- Dans tous les cas, l'adaptation des posologies en fonction des effets cliniques observés est importante, mais il ne faut pas oublier de prendre en compte les délais nécessaires à l'obtention de l'état d'équilibre (quatre à cinq demi-vies).

6- Il faut être rigoureux dans la détermination de l'espace des prises : les levers tardifs et les couchers précoces, fréquents chez les personnes âgées, surtout en institution, peuvent conduire à des surdosages diurnes et des sous-dosages nocturnes.

7- L'importance et la complexité des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques imposent en fait surtout de **bien connaître les médicaments utilisés** et leurs caractéristiques métaboliques, pour les utiliser avec un minimum de risques, ou plutôt avec un risque calculé et maîtrisable.

Le choix des médicaments importe autant que les modifications posologiques chez le sujet âgé.

8- Le choix de la posologie initiale dépend des objectifs du traitement :

- si l'effet doit être rapide, il ne faut pas hésiter à commencer aux doses habituelles de l'adulte, voire à une dose de charge, surtout si la demi-vie du produit est longue ou allongée, pour obtenir rapidement des concentrations plasmatiques efficaces. Sans oublier dans un second temps les adaptations posologiques indispensables;

- si le risque d'effets secondaires est plus important que le risque de retarder l'efficacité, la prudence s'impose au début du traitement : il faut alors commencer avec des doses faibles, que l'on augmentera très progressivement.

9- D'un point de vue pharmacologique, il est préférable de **choisir des médicaments d'élimination rapide**, ce qui diminue le risque de surdosage.

1.4. Etude de cas

1.4.1. Présentation de la démarche

Nous avons vu que chaque étape de la cinétique d'un médicament peut être modifiée chez le sujet âgé. Or, toutes ces modifications se doivent d'être prises en compte pour adapter la posologie des médicaments.

Nous allons voir ici, avec quelques exemples, si ces adaptations sont adoptées par les prescripteurs de la maison de retraite.

1.4.2. La validation d'ordonnance

Ses différentes parties sont les suivantes :

- 1) l'objectif thérapeutique principal et les objectifs secondaires,
- 2) l'analyse de l'ordonnance
 - posologies, durée, chronopharmacologie
 - interactions médicamenteuses
- 3) l'optimisation thérapeutique
 - les recommandations au patient (limitées par l'absence de contact direct entre le pharmacien et le résident de la maison de retraite)
 - les particularités du sujet âgé sont-elles prises en compte?
 - établissement d'un plan de prise
 - avis pharmaceutique

N.B. : l'avis pharmaceutique reste un avis, le médecin est libre de son action, il dispose seulement d'éléments supplémentaires.

1.4.3. Les exemples choisis

a. 2 exemples de médicaments fortement liés à l'albumine

- **Cas 1 - Mme G.-T. J., 77 ans a le traitement suivant :**

Temesta 2,5 mg® : 1 au coucher
 Deroxat® : 1 le matin
 Melleril 10 mg® : 1 le matin et 1 le soir
 Orap 1 mg® : 1 au coucher
 Previscan® : 1/4 le soir sauf dimanche
 Ordonnance pour 1 mois

1) Les objectifs thérapeutiques sont de plusieurs ordres :

- la prévention de la maladie thromboembolique par le Previscan®,
- le traitement d'une anxiété par Temesta® et Melleril®,
- le traitement d'une dépression par Deroxat®,
- le traitement d'un syndrome psychotique de type déficitaire par Orap®.

2) Les médicaments sont les suivants :

- Previscan® (fluindione), antivitamine K dérivé de l'indanedione d'action semi-rapide; fixé à 95 % sur l'albumine.

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, car le pourcentage de forme libre, active et métabolisable peut être accru par un phénomène de compétition au niveau de l'albumine.

La surveillance de l'effet se fera par l'INR (compris entre 2 et 3 pour la prévention des thromboses veineuses).

La posologie s'adapte en fonction des résultats de l'INR.

- Temesta® (lorazépan), anxiolytique de la classe des benzodiazépines, à $\frac{1}{2}$ vie intermédiaire (12 heures).

Prescrit le soir, il laisse supposer que Mme G.-L. a des difficultés d'endormissement liées à son anxiété.

- Orap® (pimozide), neuroleptique désinhibiteur.

Sa longue $\frac{1}{2}$ vie d'élimination (53 heures) permet une prise quotidienne le soir au coucher.

Ses effets sédatifs et neurologiques sont discrets.

- Melleril® (thioridazine), neuroleptique phénothiazinique à composante sédatrice.

A la posologie de 10 mg 2 fois/ jour son indication est le traitement de l'anxiété rebelle.

- Deroxat® (paroxétine), antidépresseur par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine.

Les I.S.R.S. présentent une bonne alternative thérapeutique aux tricycliques chez la personne âgée (pas d'effets anticholinergiques ni de cardiotoxicité).

La posologie de 20 mg le matin est celle recommandée chez l'adulte.

On rencontre des interactions de 2 ordres:

- association de 4 dépresseurs du système nerveux central d'où risque d'un effet sédatif accru.

- risque de déplacement du Previscan® de ses sites de fixation sur l'albumine par les autres drogues.

3) Optimisation thérapeutique

- Plan de prise

Il est indiqué sur l'ordonnance.

| | Petit déjeuner | Déjeuner | Dîner | Coucher |
|------------|----------------|----------|-------|---------|
| Previscan® | | | ¼ cp | |
| Temesta® | | | | 1 cp |
| Deroxat® | 1 cp | | | |
| Melleril® | 1 cp | | 1 cp | |
| Orap® | | | | 1 cp |

- La surveillance thérapeutique

Un médicament à surveiller particulièrement : le Previscan®; il est généralement conseillé de pratiquer un contrôle de l'INR tous les mois voir même toutes les deux semaines chez le sujet âgé, c'est le cas ici avec les résultats suivants :

le 30/10/1996, INR = 2,8

le 14/11/1996, INR = 2,3

le 30/11/1996, INR = 2,8

le 15/12/1996, INR = 2,5

Nous avons pu noter que devant les bons résultats obtenus, le médecin a décidé de reconduire le traitement, le mois suivant la prescription est exactement la même.

- avis pharmaceutique

La prescription de Previscan® est bien contrôlée (les chiffres de l'INR le confirment).

Il y a peu de risque de surdosage par défixation de l'albumine à partir du moment où aucune autre thérapeutique est instaurée.

Il faut se méfier tout particulièrement de l'automédication (laxatifs lubrifiants, aspirine,...), et le personnel soignant se doit d'en être informé.

On pourrait conseiller au médecin de doser l'albumine (aucun chiffre d'albuminémie connu).

Par contre, l'association de 4 médicaments psychotropes peut paraître discutable. Il y a majoration des risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiques et/ou de traumatismes dus à des chutes.

Une possible réévaluation du traitement est à envisager.

- **Cas 2 - Mme V. A., 85 ans a le traitement suivant :**

- Moduretic® : ½ cp le matin
 - Vadilex 20® : 3/j
 - Diamicron® : ½ matin et soir
 - Aspégic 250® : 1/j
 - Transipeg® : 2/j
 - Sandocal® : 1/j
 - Dedrogyl® : 5 gouttes/j
- ordonnance pour 1 mois

1) Les objectifs thérapeutiques principaux sont :

- le traitement de l'HTA par Moduretic®,
- le traitement d'un DNID par Diamicron®,

les objectifs secondaires sont :

- le traitement symptomatique de la claudication intermittente par Vadilex®,
- la constipation traitée par Transipeg®,
- l'ostéoporose traitée par Sandocal® - Dedrogyl®.

2) Les médicaments :

- Moduretic® (amiloride - hydrochlorothiazide) est une association d'un diurétique hypokaliémiant thiazidique et d'un hyperkaliémiant.

Cette classe de médicaments est bien tolérée par les patients âgés, à la condition d'utiliser une faible posologie (½ cp/j ou 3 à 4 fois par semaine) et de surveiller régulièrement le poids, l'hydratation et la tension artérielle.

- Diamicron® (glicazide) est un sulfamide hypoglycémiant à durée d'action intermédiaire.

C'est un principe actif très lié aux protéines plasmatiques (94,2%), il sera donc à surveiller devant la baisse de l'albuminémie possible.

La posologie est de 1 à 2 cp/j.

Rappelons qu'il faut éviter la prescription de sulfamides à longue durée d'action.

- Vadilex® (ifenprodil), vasodilatateur par antagonisme des récepteurs alpha.

- Aspegic® (acétylsalicylate de lysine), analgésique, antipyrétique, utilisé à ce dosage pour ces propriétés anti-agrégantes plaquettaires. Nous avons après le Diamicron® un deuxième principe actif fortement lié à l'albumine. Attention à l'interaction!

- Transipeg® (macrogol 3350), laxatif osmotique.

- Sandocal® (gluconolactate de Ca, carbonate de Ca), utilisé à la posologie de 2 sachets / jour est un apport de calcium en prévention de l'ostéoporose.

- Dédrogyl® (calcifédiol), apport de vitamine D est utilisé en complément du Sandocal®.

3) Optimisation thérapeutique

- plan de prise

Le moment des prises n'est pas toujours indiqué sur l'ordonnance, le pharmacien peut établir un plan de prise qu'il fera passer aux infirmières chargées de la délivrance.

| | Petit déjeuner | Déjeuner | Dîner |
|------------|----------------|---------------|-------|
| Moduretic® | ½ cp | | |
| Vadilex® | 1 cp | 1 cp | 1 cp |
| Diamicron® | ½ cp | | ½ cp |
| Aspegic® | | 1 en mangeant | |
| Transipeg® | 2 sachets | | |
| Sandocal® | | 1 sachet | |
| Dedrogyl® | | 5 gouttes | |

- avis pharmaceutique

Dans ce cas, nous rencontrons 2 médicaments fortement liés à l'albumine (un sulfamide hypoglycémiant et un salicylate).

Devant la baisse reconnue de l'albuminémie chez la personne âgée, on doit s'attendre à un effet accru de ces 2 principes actifs d'où surveillance.

Pour cela, il y a plusieurs moyens :

- un dosage régulier de l'albuminémie : aucune trace de ce résultat ici,;
- une prise de la glycémie régulière : 1,75 g/l en juin 1996
1,21 g/l le 25/10/1996;
- diminuer au maximum les doses : dans notre cas, la posologie du Diamicron® est faible (1/2 cp matin et soir) mais nous l'avons vu elle est efficace, celle de l'Aspegic® est plus difficile à juger, elle dépend de l'effet obtenu et de l'apparition éventuelle d'effets indésirables. .

En conclusion, on peut constater que le prescripteur a bien conscience du problème posé par la baisse de l'albuminémie. Dans nos deux exemples, les médicaments fortement liés à celle-ci (antivitamine K, sulfamide hypoglycémiant et salicylate) sont surveillés et les posologies baissées.

Une méthode n'est pas utilisée : le dosage de l'albuminémie. Ce résultat pourrait apporter au médecin de plus amples informations sur son malade et sur les effets attendus des drogues.

Rappelons qu'il faut plus que jamais, avec ces médicaments à marge thérapeutiques étroites, éviter l'automédication.

Le personnel soignant se doit d'en être averti et de surveiller particulièrement les prises éventuelles de médicaments apportés par la famille des résidents (nous avons vu en pratique que cela ne se produit jamais).

b. 2 exemples de médicaments dont la clairance hépatique est diminuée

- **Cas 3** - Mme D. J. 84 ans a le traitement suivant :

- Orocal® : 2/j
 - Mogadon® : 1 le soir
 - Spasfon® : 2/j
 - Défanyl 50 mg® : 1 cp ½ /j
 - Nitriderm 5 mg® : 1/j
- Ordonnance pour 1 mois à renouveler 1 fois

1) Les objectifs thérapeutiques :

- prévention de la crise d'angine de poitrine par Nitriderm®,
- traitement d'une dépression par Défanyl®, accompagnée d'insomnie (Mogadon®).

Les objectifs secondaires :

- prévention de l'ostéoporose (Orocal®),
- traitement symptomatique de douleurs spasmodiques (Spasfon®).

2) Les médicaments :

- Mogadon® (nitrazépan) est une benzodiazépine d'action prolongée (1/2 vie = 23 heures). Elle est utilisée pour ces propriétés hypnotiques.

Prescrite pour une durée maximale de 4 semaines, le renouvellement ne pourra être effectué.

- Défanyl 50 mg® (amoxapine) est un antidépresseur imipraminique sédatif et anxiolytique.

La posologie habituelle est de 150 à 200 mg/j en 1 à 3 prises.

- Nitriderm 5 mg® (trinitrine) est constitué d'un dispositif transdermique adhésif. Il est prescrit en prévention de la crise d'angor.

- Orocal® (carbonate de calcium), à la posologie de 2 cps à sucer par jour dans le traitement de l'ostéoporose.

- Spasfon® (phloroglucinol), antispasmodique musculotrope sans effet anticholinergique.

3) Optimisation thérapeutique- plan de prise

Nous remarquons que le prescripteur a peu indiqué le moment des prises (pas d'indication pour le Défanyl® et dans une moindre mesure pour le Spasfon® et l'Orocal®). C'est au pharmacien de faire un plan de prise.

| | Petit déj. | Déjeuner | Dîner | Coucher |
|------------|-----------------------------|----------|-------|------------------|
| Mogadon® | | | | 1 cp |
| Défanyl® | | | | 1 et ½ cp * |
| Spasfon® | 1 cp | | 1 cp | |
| Orocal® | 1 cp | | 1 cp | |
| Nitriderm® | poser le timbre au lever | | | ôter le timbre** |

* Le Défanyl® peut être administré en une seule prise au coucher quand le traitement a atteint la posologie utile (25).

** Pour prolonger l'action thérapeutique des dérivés nitrés, il vaut mieux :

- éviter les fortes posologies,
- laisser une période libre au cours du nyctémère, pour permettre la régénérescence des récepteurs.

- avis pharmaceutique :

Ici, une prescription peut paraître discutable : le Mogadon® et ce pour deux raisons :

- le choix du principe actif : il s'agit d'une benzodiazépine d'action prolongée (23 heures), or nous savons que l'important métabolisme hépatique de cette molécule est très réduit chez la personne âgée.

On augmente alors considérablement le risque de retrouver des effets indésirables à type de somnolence diurne (accentuée par le Défanyl®), hypotonie musculaire et vertiges d'où un danger de chutes.

Il faut préférer à cette classe de médicaments les benzodiazépines à ½ vie intermédiaire.

- la posologie appliquée : 5 mg alors que la moitié de cette quantité est recommandée chez le sujet âgé (31).

Le pharmacien pourrait dans ce cas conseiller une autre benzodiazépine d'action intermédiaire (Havlane® : ½ vie = 8 heures par exemple) voir même une autre classe d'hypnotiques moins source de sédation au réveil (Stilnox®, Imovane ®).

- Cas 4 : Mme T. M. 65 ans a le traitement suivant :

- Trandate® : 1 cp matin, 1 cp soir
- Neuleptil 4® : 5 gouttes matin, midi et soir
- Flebosmil 300® : 1 matin, 1 soir
- Anafranil 25 mg® : 1 midi, 1 soir
- Nureflex® : 2 matin, midi et soir

QSP 2 mois

1) Les objectifs thérapeutiques principaux :

- le traitement de l'hypertension artérielle par Trandate®,
- le traitement de troubles du comportement par Neuleptil® et d'une dépression par Anafranil®.

Les objectifs secondaires :

- le traitement d'une insuffisance veineuse (Flebosmil®),
- la prévention des douleurs (Nureflex®).

2) Les médicaments

- Trandate® (labétalol) est un bêtabloquant non cardio-sélectif possédant des propriétés alpha-bloquantes utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Chez les personnes âgées, la diminution des clairances entraîne une augmentation de sa biodisponibilité et une prolongation de sa $\frac{1}{2}$ vie. La posologie du labétalol doit donc être réduite à 200 mg/j, d'autant que ses propriétés alpha-bloquantes exposent théoriquement à un risque accru d'hypotension orthostatique.

- Neuleptil® (propériciazine) est un neuroleptique phénothiazinique à potentialité sédatrice.

A la dose de 15 mg/j en trois prises, il est prescrit chez le vieillard dans le traitement des troubles du comportement avec agressivité.

- Anafranil® (clomipramine) est un antidépresseur imipraminique, anticholinergique centrale et périphérique.

- Flebosmil® (diosmine) est un vasculoprotecteur et un veinotonique.

La posologie conseillée est de 1 cp à midi et 1 le soir au moment des repas.

- Nureflex® (ibuprofène) antalgique et antipyrétique à faible dose, anti-inflammatoire à dose élevée.

La cinétique n'est pas modifiée par l'âge .

3) Optimisation thérapeutique- Plan de prise

| | Petit déjeuner | Déjeuner | Dîner |
|------------|----------------|-----------|-----------|
| Trandate® | 1 cp | | 1 cp |
| Neuleptil® | 5 gouttes | 5 gouttes | 5 gouttes |
| Anafranil® | | 1 cp | 1 cp |
| Flebosmil® | | 1 cp | 1 cp |
| Nureflex® | 2 cps | 2 cps | 2 cps |

- Avis pharmaceutique

Nous avons ici un principe actif à forte métabolisation hépatique : la clomipramine.

Ce qui signifie qu'il faut diminuer les posologies autant que possible afin d'éviter au maximum la survenue d'effets indésirables (centraux et surtout périphériques).

Il est prescrit ici à la dose de 50 mg/j en deux prises ce qui est la dose minimale du traitement d'entretien de la dépression.

De plus, l'association de 2 produits à propriétés sédatives et anticholinergiques doit nous faire craindre la survenue d'effets indésirables à type de sédation biensûr, mais aussi atropiniques (sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire).

Le médecin se doit plus que jamais de surveiller l'état clinique du sujet et de réévaluer à chaque prescription la thérapeutique engagée.

Le Trandate® est à une posologie qui semble trop forte pour une personne âgée (400 mg/j au lieu des 200 mg conseillés).

Si les chiffres de la tension sont normalisés, peut-être faut-il envisager de baisser à un comprimé par jour.

Il faut en tout cas veiller à la survenue de possibles effets indésirables (notamment l'hypotension orthostatique).

c. Un exemple de médicaments dont la clairance rénale est diminuée

- Cas 5 - Mme J.L. 79 ans a le traitement suivant :

- Digoxine® : ½ le matin
- Rythmodan® : 1 cp matin et soir
- Tofranil 10® : 1 le matin
- Aspégic 250® : 1 sachet le matin
- Imovane® : ½ au coucher

QSP 1 mois

1) Les objectifs thérapeutiques principaux :

- le traitement de troubles du rythme (Digoxine®, Rythmodan®)
- le traitement d'une dépression (Tofranil®) accompagnée d'insomnie (Imovane®)

2) Les médicaments

- Digoxine® est un digitalique cardiotonique utilisé dans l'insuffisance cardiaque ou dans les troubles du rythme supraventriculaire.

Principe actif éliminé préférentiellement par voie rénale, le temps de ½ vie augmente considérablement avec l'âge.

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

- Rythmodan® (disopyramide) est un antiarythmique utilisé surtout pour le traitement curatif des extrasystoles auriculaires et ventriculaires et pour celui, préventif, des rechutes de tachycardies supraventriculaires et ventriculaires.

- Aspégic® (acétylsalicylate de lysine) est utilisé à ce dosage pour ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires.

- Tofranil® (imipramine) est un antidépresseur anticholinergique central et périphérique.

- Imovane® (zopiclone) est un hypnotique de la famille des cyclopyrrolones. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique chez la personne âgée lors d'utilisations répétées, on préférera malgré tout réduire la posologie de moitié (1/2 comprimé au coucher).

3) Optimisation thérapeutique

- plan de prise

Le médecin fait figurer le plan de prise sur l'ordonnance et celui-ci semble bon. Peut-être est-il préférable de déplacer la prise d'Aspégic® au repas de midi afin d'alléger les prises matinales.

| | Petit déj. | Déjeuner | Dîner | Coucher |
|------------|------------|----------|-------|---------|
| Digoxine® | ½ cp | | | |
| Rythmodan® | 1 cp | | 1 cp | |
| Aspégic® | | 1 sachet | | |
| Tofranil® | 1 cp | | | |
| Imovane® | | | | ½ cp |

- avis pharmaceutique

Nous savons que la digoxine chez le sujet âgé doit être particulièrement surveillée.

Dans notre cas, un chiffre de digoxinémie, il date de fin septembre : 1,8 ng/ml et on peut le considérer comme bon.

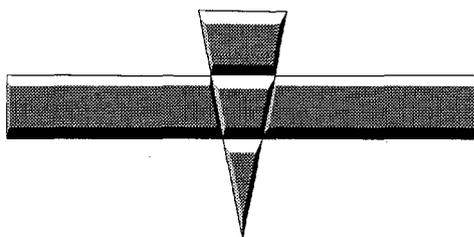
Le prescripteur a choisi une posologie faible (1/2 cp par jour) et évite la fenêtre thérapeutique.

Sur l'ordonnance suivante, le médecin a reconduit le traitement cardiologique et a supprimé le Tofranil®, preuve de sa bonne volonté de réduire au maximum les prescriptions (l'Imovane® est renouvelé)

N.B.: Attention au taux de digoxine lors de la suppression d'un médicament notamment si il est fortement lié à l'albumine. Ce n'est pas le cas ici.

Chapitre II

Interactions médicamenteuses chez les sujets âgés



2.1 Introduction (7)

En France, la pathologie iatrogène représente 10 à 20 % des admissions de gériatrie.

La fréquence et la gravité des effets indésirables augmentent avec l'âge.

Les éviter et/ou les minimiser doit être le premier souci du médecin prescripteur et du pharmacien qui dispense les médicaments.

La difficulté est d'évaluer si le rapport bénéfice-risque des prescriptions est vraiment à l'avantage du patient.

Les altérations physiopathologiques influençant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments, la connaissance de ces variations permet une meilleure adaptation posologique chez le sujet âgé.

De même, la détection des interactions médicamenteuses peut faire diminuer les risques d'accidents médicamenteux.

2.2 Mécanismes des interactions (8)(18)(30)

2.2.1 Interactions pharmacocinétiques

Elles peuvent intervenir à toutes les phases du devenir d'un médicament dans l'organisme.

L'interaction va alors avoir comme conséquence une modification des concentrations plasmatiques par rapport à ce qui est attendu.

Cette modification n'aura de conséquences cliniques que lorsque les concentrations obtenues sortent de l'intervalle thérapeutique :

- si elles deviennent inférieures à la concentration minimale, on risque une inefficacité thérapeutique,

- si elles excèdent la concentration maximale, on risque de voir apparaître des effets indésirables.

C'est dire que les interactions pharmacocinétiques ne sont cliniquement importantes que pour des médicaments à marge thérapeutique étroite.

a. Absorption

La modification du pH gastrique (par les antiacides par exemple), conduit à augmenter ou diminuer l'absorption d'autres médicaments (anti-inflammatoires, antipyrétiques, pénicillines actives par voie orale...).

Les produits qui augmentent la vitesse de vidange gastrique (métoclopramide) ou qui la diminuent (anticholinergiques) jouent également un rôle.

Cependant, au niveau de l'absorption, les effets les plus importants concernent les produits qui vont s'opposer à l'absorption d'autres médicaments :

- solubilisation des produits liposolubles dans l'huile de paraffine (qui s'oppose aussi à l'absorption des vitamines liposolubles, avec un risque d'activité accrue des antivitamines K),

- formation d'un film protecteur sur la muqueuse (pansements digestifs),

- formation de complexes non résorbables (furosémide et gel d'alumine, tétracycline et calcium, fluor et calcium...).

b. Distribution

A ce niveau, les interactions interviennent essentiellement au niveau de la fixation protéique.

Plusieurs médicaments peuvent en effet entrer en compétition pour les sites de fixation, et l'un peut déplacer l'autre déjà fixé, augmentant de ce fait la forme libre du médicament déplacé.

Ce mécanisme est très classique et est invoqué pour expliquer les accidents hémorragiques des interactions des anti-vitamines K avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine, les hypolipémiants ou les accidents hypoglycémiques des interactions des sulfamides hypoglycémiants.

En réalité, l'interaction n'aura de conséquences sur les concentrations plasmatiques de la forme libre d'un médicament déplacé que si celui-ci a un petit volume de distribution et une clairance qui ne dépend pas de la concentration en forme libre, ou une clairance elle-même diminuée par un autre mode d'interaction entre les deux produits.

C'est le cas de l'interaction warfarine-phénylbutazone, où l'on observe, en plus du déplacement, une diminution de la clairance hépatique de la warfarine par inhibition enzymatique.

Les interactions par déplacement de la fixation aux protéines plasmatiques intéressent surtout les médicaments liés à l'albumine plasmatique, en raison du nombre limité des sites de fixation possibles.

Bien que les médicaments intéressés soient peu nombreux, les accidents sont souvent graves, en raison de leurs caractéristiques cliniques (accidents hémorragiques ou hypoglycémiques surtout).

Au niveau de la distribution, on peut également observer des phénomènes de déplacement de la liaison aux protéines tissulaires (par exemple la quinidine déplace la digoxine de ses sites de fixation tissulaire, mais en même temps, elle diminue sa clairance d'élimination, réalisant donc là encore une interaction multiple).

Enfin, la modification des volumes liquidiens extra ou intracellulaires sous l'effet de certains médicaments (diurétiques par exemple) peut intervenir sur le volume de distribution d'autres produits.

Il s'agit là d'un mécanisme simple, souvent sous-estimé.

c. Métabolisme

A cette étape, ce sont essentiellement les mécanismes d'induction ou d'inhibition enzymatiques qui sont en cause, entraînant une augmentation ou une réduction de la clairance hépatique des médicaments soumis à ce métabolisme, avec un coefficient d'extraction limité.

d. Élimination rénale

La filtration glomérulaire n'est pratiquement pas concernée par d'éventuelles interactions mais on peut en observer au niveau de la sécrétion et de la réabsorption.

La sécrétion tubulaire s'effectuant par un mécanisme de transport actif, il peut y avoir compétition au niveau des transporteurs (acides faibles et bases faibles).

La réabsorption tubulaire est fonction du pH urinaire : en cas d'acidification ou d'alcalinisation des urines, on peut observer augmentation ou diminution de la réabsorption tubulaire avec des conséquences diverses sur l'élimination.

Parmi les médicaments concernés par ces interactions au niveau de l'élimination rénale, il faut citer l'acide acétylsalicylique, les pénicillines, la digoxine, le lithium, le furosémide, les diurétiques thiazidiques et la quinidine.

Tableau 7 : Principaux mécanismes pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses (18)

| | |
|---------------------------|--|
| Absorption | Modification du pH gastrique Modification de la vidange gastrique Modification de la motricité intestinale Complexation, absorption, solubilisation |
| Distribution | Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires Modification des volumes corporels (en particulier eau totale) |
| Métabolisme | Induction ou inhibition du métabolisme enzymatique hépatique |
| Élimination rénale | Modification du pH urinaire (réabsorption passive) Compétition au niveau des transporteurs (sécrétion active) |

2.2.2 Interactions pharmacodynamiques

Elles relèvent de deux mécanismes :

a. Au niveau des récepteurs

On peut observer des phénomènes de compétition pour la fixation aux récepteurs (interactions des bêtabloquants avec l'adrénaline par exemple) ou des modifications de sensibilité des récepteurs.

b. Au niveau des effets

C'est peut être le mécanisme d'interaction cliniquement le plus significatif chez le sujet âgé.

Dans ce cas, les médicaments prescrits simultanément vont additionner leurs effets en augmentant le risque de survenue d'accidents ou bien d'effets opposés vont s'annuler.

Beaucoup d'exemples peuvent être cités :

- association de vasodilatateurs responsables d'hypotension orthostatique,
- toxicité des antiarythmiques ou de la digoxine lors de la prescription de médicaments hypokaliémiants,
- inhibition des antihypertenseurs et des diurétiques par l'effet antiprostaglandine des AINS,
- addition des effets secondaires des associations de médicaments psychotropes,
- toxicité rénale des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des AINS lors de la prescription de diurétiques qui réduisent le volume plasmatique et la filtration glomérulaire,
- addition des effets hyperkaliémiants des IEC et certains diurétiques,
- effets arythmogènes des associations d'antiarythmiques...

2.3 Facteurs de risque de survenue d'une interaction

Les sujets âgés sont plus que les jeunes susceptibles d'être victimes des effets iatrogènes d'une interaction médicamenteuse. Plusieurs facteurs sont en cause :

- **l'augmentation du nombre de produits consommés simultanément**, en raison d'un état de santé associant des pathologies multiples, d'évolution chronique.

Les prescripteurs sont souvent multiples, n'agissant pas toujours de façon concertée (cardiologie, ophtalmologie, rhumatologie et généraliste par exemple).

Des médicaments non prescrits peuvent aussi fréquemment être responsables de l'interaction (antalgiques, laxatifs);

- **les modifications pharmacologiques liées à l'âge** en particulier au niveau de la fixation aux protéines et de l'élimination rénale.

On dispose encore de peu de travaux sur les modifications du métabolisme hépatique et les phénomènes d'induction/inhibition chez le sujet âgé qui pourraient avoir un rôle dans des interactions spécifiques.

Les variations de la sensibilité des récepteurs avec l'âge pourraient également intervenir dans les interactions pharmacodynamiques;

- **l'état nutritionnel** avec la fréquence des dénutritions et leurs conséquences sur les taux d'albumine plasmatique et le métabolisme hépatique;

- **la sensibilité des systèmes d'homéostasie**, rendant le sujet âgé plus vulnérable face aux effets indésirables des médicaments, surtout s'ils sont associés : la fréquence des chutes, des confusions mentales en témoigne.

2.4 Classes thérapeutiques en cause

Les classes thérapeutiques en cause sont nombreuses chez les personnes âgées, correspondant en fait à des produits fréquemment utilisés en raison des caractéristiques de la pathologie .

Ce sont **les médicaments à visée cardio-vasculaire** (digitaliques, diurétiques, antiarythmiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion), **les médicaments psychotropes**, **les anticoagulants oraux** et **les hypoglycémiants**, enfin, **les anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Il convient donc d'être prudent dans l'utilisation de ces classes mais ce n'est pas toujours simple...

2.5. En pratique

Quelques précautions permettent de limiter le risque.

1. Diminuer le nombre de médicaments.

Le risque d'interactions augmente avec le nombre de médicaments prescrits et le nombre de prescripteurs.

Il est donc important de limiter la prescription chez le sujet âgé, en évitant d'associer plusieurs produits pour un même effet (par exemple dans le traitement de l'hypertension artérielle), mais aussi en hiérarchisant les symptômes ou les pathologies à traiter et en utilisant des thérapeutiques autres que médicamenteuses.

2- Il faut savoir, avant d'introduire un nouveau médicament, **ce que la personne âgée consomme déjà régulièrement** : médicaments utilisés pour le traitement d'une pathologie chronique, oubliés lors de la prescription pour un symptôme nouveau, médicaments prescrits à l'insu du généraliste par d'autres spécialistes ou médicaments utilisés sans prescription.

Un moyen simple de réaliser cette enquête est d'effectuer le bilan quotidien des prises, mais il faut également informer le patient des risques des associations et lui apprendre à considérer comme médicament des produits " banalisés " : collyres, sirop, aspirine...

3- Il faut connaître les risques d'interaction des médicaments choisis.

2.6. Les interactions médicamenteuses à la maison Grange

Elles existent. Le tout est de les contrôler et d'éviter toute survenue d'effets indésirables. Le rapport bénéfice/risque se doit de rester maximum.

Or, pour arriver à cela, de nombreuses conditions sont réunies :

- a. La prescription

Chaque patient a "son" médecin qu'il a pu choisir lui-même. Il y a donc **un médecin et un seul par pensionnaire** (il s'agit dans tous les cas d'un médecin généraliste).

"Un patient-un médecin" évite ainsi une **polyprescription**, phénomène courant chez les personnes âgées vivant seules qui sont plus tentées de visiter plusieurs prescripteurs.

- b. La délivrance

Rajoutons à cela, que la pharmacie aussi reste la même. Le pharmacien et son personnel connaissent les résidents de la maison de retraite ainsi que leurs traitements.

Cela ne peut que **concourir à une plus grande sécurité** au niveau des interactions possibles ou des posologies.

En cas de problème (doute sur une dose, un médicament...), le lien médecin-pharmacien-infirmière est facile puisque les différents intervenants se connaissent et on l'habitude de travailler ensemble.

- c. La distribution

La distribution des médicaments est réalisée par des infirmières avec les avantages que cela comporte (prises régulières à heures fixes, pas de confusion possible entre les doses, les produits, ...).

L'automédication, quant à elle, est réduite au maximum.

Les infirmières ne donnent pas de médicament sans avis médical et les résidents ne sont pas sensés posséder des médicaments dans leur chambre.

La prise malencontreuse par exemple, de laxatifs lubrifiants ou d'aspirine chez un patient sous AVK est évitée.

Ceci, plus le fait qu'il n'y ait qu'un médecin et qu'un pharmacien, devrait interdire quasiment la survenue d'interactions médicamenteuses dangereuses pour les patients.

Mais des interactions il y en a; on a vu qu'elles étaient de deux sortes :

1) les interactions pharmacodynamiques

- Les plus fréquemment rencontrées sont les **associations de médicaments psychotropes**.

Dix-sept résidents ont une association de 2 ou 3 médicaments psychotropes (31,5 % des pensionnaires).

L'impact de ces interactions est difficile à juger, il n'existe pas d'indicateurs biologiques de la sédation par exemple.

Ce sera alors au médecin de réévaluer à chaque rencontre avec son patient la thérapeutique prescrite.

Cette réévaluation périodique doit amener le prescripteur à éviter l'utilisation prolongée de psychotropes.

De plus, le personnel soignant se doit, plus que jamais, de connaître les risques de chutes et d'avertir le médecin à l'apparition d'une sédation excessive.

- Il faut craindre de la même façon **l'hypotension orthostatique avec les associations d'antihypertenseurs, de vasodilatateurs, de neuroleptiques, d'antidépresseurs tricycliques, de lévodopa.**

Nous en avons rencontré plusieurs exemples :

- Neuleptil® (neuroleptique) - Nitriderm® (dérivé nitré) - Co-Renitec® (IEC+diurétique) chez une femme de 88 ans;

- Défanyl® (antidépresseur tricyclique) - Co-Renitec® chez une femme de 70 ans;

- Dipipéron® (neuroleptique) - Renitec® (IEC) chez un homme de 75 ans;

- Haldol® (neuroleptique) - Esidrex® (diurétique) - Aldactone® (diurétique épargneur potassique) chez un homme de 82 ans;

Rajoutons à ces exemples les 11 résidents ayant dans leur traitement 2 ou 3 antihypertenseurs.

- Parmi les interactions pharmacodynamiques, **l'addition des effets indésirables atropiniques** (rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche) peut être crainte lors de l'interaction entre substances anticholinergiques.

Nous en avons trois exemples ici :

- association Parkinane® (antiparkinsonien anticholinergique)-Largactil® (neuroleptique phénothiazinique) chez un homme de 79 ans traité aussi par Déroxat® (antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine);

- association Lepticur® (antiparkinsonien anticholinergique)-Mépronizine® (phénothiazine à propriétés sédatives, antihistaminiques H1 et anticholinergiques) chez un homme de 75 ans;

- association Anafranil® (antidépresseur imipraminique) - Neuleptil® (neuroleptique phénothiazinique) chez un femme de 65 ans (cas 4 page 49)

2) les interactions pharmacocinétiques

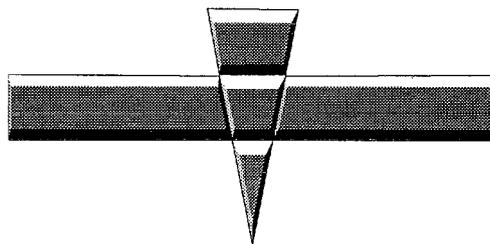
Celles-ci, bien que présentant de nombreux dangers (déplacement des sites de fixation des protéines surtout) ont souvent l'avantage d'être contrôlable par la biologie (digoxinémie, INR, ...).

C'est le cas de notre exemple 2 (*page 46*) où l'on trouve l'interaction Diamicron® (sulfamide hypoglycémiant)-Aspégic® (salicylé) mais on a vu que le risque d'hypoglycémie par déplacement du sulfamide de son site de fixation sur l'albumine est bien contrôlé.

N.B.: une classe médicamenteuse, grande responsable d'interactions médicamenteuses (toxicité rénale, effet antiprostaglandine) et sources d'effets indésirables n'est pas du tout utilisée par les médecins de la maison de retraite : les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chapitre III

L'observance



3.1 Introduction (18)

Prescrire un médicament à une personne âgée, en intégrant les données apportées par le développement de la pharmacologie clinique est certes fondamental, mais il ne faut pas oublier non plus tout ce qui intervient entre la prescription et l'administration du ou des médicaments.

L'observance thérapeutique est un sujet d'intérêt récent : en tenir compte est aussi une nécessité pour un traitement efficace et non dangereux.

3.2 Définition

Les termes utilisés sont variés et équivalents : observance, compliance, adhérence ou adhésion au traitement.

L'observance correspond à la manière dont le patient se conforme aux prescriptions du médecin

On peut distinguer :

- **L'observance médicamenteuse** (adhérence au traitement) qui s'intéresse à l'administration du ou des médicaments prescrits.

Il peut s'agir d'une autoadministration, le patient assurant lui-même la gestion du traitement médicamenteux, ou de l'administration par un tiers (famille, entourage, institution).

L'observance médicamenteuse est le plus souvent étudiée en référence à la prise correcte de la quantité de médicaments prescrite.

L'horaire des prises et leurs modalités pratiques (à distance ou au cours d'un repas, d'une activité, de la prise d'autres produits...) sont aussi à considérer.

- **L'observance thérapeutique** (adhérence au suivi) concerne la manière dont le patient exécute l'ensemble des recommandations du médecin : conseils diététiques ou d'hygiène de vie, prescriptions d'examen complémentaires, de recours à d'autres intervenants ou d'autres services, consultations de suivi.

N.B. : Nous nous attacherons ici particulièrement à l'observance médicamenteuse.

3.3 Les méthodes d'évaluation

Diverses méthodes d'évaluation de l'observance ont été proposées, elles ont toutes des limites, à la fois dans la fiabilité et dans la faisabilité, et lorsqu'elles sont utilisées simultanément, elles n'apportent pas toujours des résultats concordants.

3.3.1 Les méthodes directes

Les méthodes directes consistent à confirmer la présence du produit actif dans l'organisme du patient, soit par un **dosage plasmatique** du produit actif ou des métabolites, soit par des **dosages urinaires**.

On peut également détecter la présence, dans le plasma ou les urines, de **composés marqueurs** ajoutés au médicament.

Dans certains cas, la **mesure d'un effet biologique** induit pourra être utilisée.

Ces méthodes ont de nombreuses limites :

- limites techniques, car le dosage doit être réalisable et significatif (liens étroits avec la dose ingérée). Elles ne renseignent que sur la prise du médicament dans les jours précédant le prélèvement;

- limites de coût;

- limite éthique : car ces méthodes supposent que le patient ne soit pas prévenu préalablement du dosage.

3.3.2 Les méthodes indirectes

a. **L'interrogatoire du malade** est une méthode simple et non coûteuse.

On peut demander au patient s'il a pris régulièrement son traitement, mais on peut aussi évaluer la connaissance qu'il a de son traitement (caractéristiques du médicament, posologie).

Utilisée avec discernement pour ne pas perturber la relation de soins, cette méthode est intéressante, car elle renseigne sur les diverses formes d'inobservance et les facteurs qui peuvent l'expliquer.

Elle sensibilise les soignants à cette dimension de la prescription.

Sa limite principale en est la fiabilité, car elle conduit usuellement à une surestimation de l'observance.

b. Le comptage des unités restantes est fréquemment utilisé au cours des essais thérapeutiques.

La seule limite de cette méthode est liée au fait que les unités manquantes n'ont pas forcément été correctement prises.

3.3.3 Les résultats

Les résultats des études utilisant ces différentes méthodes sont extrêmement variables :

Un pourcentage de 40 à 50 % des patients non observants pourrait s'approcher de la réalité.

L'âge ne semble pas jouer un rôle sur l'importance de ce phénomène : les enquêtes chez le sujet âgé montrent une observance plutôt meilleure que chez l'adulte.

3.4 Les modalités d'inobservance

De nombreuses formes d'inobservance peuvent être rencontrées de façon courante en pratique gériatrique.

3.4.1 La sous-consommation

Un médicament prescrit peut être écarté par le patient âgé dès le début du traitement, ou rapidement abandonné.

Le patient estime qu'il a trop de médicaments à prendre et effectue un tri; tel médicament lui paraît inefficace, tel autre sans intérêt ou avec des effets secondaires trop gênants par rapport aux bénéfices attendus.

La disparition des symptômes traités va conduire à l'abandon d'un traitement considéré désormais sans objet.

3.4.2 L'erreur de dose

L'oubli de prises peut conduire à une sous-consommation mais aussi à une surconsommation si le patient reprend une dose en cas d'hésitation.

L'entourage ou le personnel soignant peut également être à l'origine de double prise, surtout si les intervenants auprès du patient sont multiples et mal coordonnés entre eux.

Les comptes de gouttes inexacts, la manipulation fantaisiste de pipettes graduées, l'administration difficile d'un collyre,... sont à l'origine d'erreurs de dose.

Les patients peuvent moduler les doses des médicaments prescrits, en fonction de l'intensité des symptômes qu'ils ressentent.

3.4.3 L'erreur de produit

Elle peut se produire en cas de médicaments dont les noms ou les conditionnements se ressemblent.

La confusion entre deux formes du même produit est possible (forme retard et forme standard, sirop et gouttes, concentrations ou dosages différents du même médicament).

3.4.4 Les prises injustifiées

L'automédication prend de nombreuses formes :

- produits considérés comme n'étant pas des médicaments,
- réutilisation de médicaments anciennement prescrits,
- médicaments obtenus sans ordonnance et consommés à l'insu du médecin,
- échange de médicaments avec le conjoint ou un voisin,...

Des erreurs peuvent être à l'origine de prises injustifiées, erreur de malades en institution, mais aussi échange involontaire des médicaments préparés entre conjoints, ou entre voisins de table, en institution d'hébergement ou de soins.

On peut observer alors dans ce cas une double inobservance : prise injustifiée chez l'un et absence de prise chez l'autre.

3.4.5 Les erreurs de voie d'administration

Ingestion de formes à usage local, par exemple.

L'ouverture des gélules, la réduction en poudre des comprimés sont également fréquentes.

3.4.6 Les erreurs d'horaire

Les conditions de vie de beaucoup de vieillards à domicile ou en maison de retraite concentrent les trois prises quotidiennes entre 9 h et 17 h et avancent la prise du soir, surtout si la distinction entre "soir" et "coucher" n'a pas été faite.

On peut y ajouter les erreurs de répartition entre les différents médicaments et de rapport entre les prises médicamenteuses et l'alimentation.

3.5 Les facteurs d'inobservance

Prendre régulièrement et parfois au long cours un traitement prescrit n'est pas une activité simple. Beaucoup de facteurs interviennent, souvent simultanément, pour expliquer la mauvaise qualité de l'observance.

3.5.1 Les facteurs liés au malade

a. Les facteurs psychologiques

- **rapport à la maladie** et aux symptômes présentés : ceux qui sont importants pour un patient ne sont pas toujours ceux qui le sont pour un médecin.

- **rapport aux médicaments** : il y a les "bons" qu'il est impossible d'arrêter et ceux à qui la personne âgée attribue (à tort ou à raison) des effets secondaires insupportables.

Il y a les personnes âgées qui ne peuvent pas vivre sans médicaments et celles qui s'en méfient.

- **personnalité du patient**, en particulier les comportements face à une contrainte, ou à une discipline, et les façons de s'organiser.

b. Les facteurs somatiques (12)

- **les troubles de l'ouïe et de la vue**, rendant la compréhension des consignes orales et écrites difficile,

- **les troubles de la mémoire**, qu'ils soient aigus comme dans les confusions ou chroniques dans les détériorations intellectuelles,

- **les tremblements et l'arthrose** qui rendent les manipulations difficiles,

- **la dépression, l'anorexie, l'intolérance alimentaire** ne doivent pas être oubliées.

3.5.2 Les facteurs liés aux médicaments

Formes galéniques et conditionnement représentent parfois de véritables obstacles à la prise d'un traitement et on peut citer de nombreux exemples.

a. Formes galéniques

- les gélules ou les comprimés trop gros, difficiles à avaler, ou trop petits, difficiles à manipuler ou à voir,
- les gouttes difficiles à compter,
- les comprimés effervescents ou les sirops qui ont mauvais goût,
- les suppositoires et les micro lavements difficiles à s'administrer (surtout en cas de raideur articulaire),
- les collyres et les aérosols dont les modalités d'administration sont mal comprises et/ou mal effectuées.

b. Conditionnement

- les explications en lettres trop petites pour être lues,
- les préparations extemporanées trop complexes à réaliser,
- les flacons avec capsule métallique ou vis à forcer,
- les conditionnement impossible à ouvrir,
- les ampoules à scier ou autocassables qui blessent,
- les flacons de comprimés ou gélules en vrac, qui ne permettent pas de savoir où on en est.

3.5.3 Les facteurs liés au prescripteur (29)

Ils sont très important et tous les auteurs soulignent la place primordiale de la relation médecin-malade.

La possibilité de difficultés d'observance, les conditions pratiques d'obtention et de préparation des prescriptions ne doivent pas être sous-estimée des médecins.

L'écoute des difficultés et de l'avis du patient à propos de ses symptômes et de son traitement sont primordiales.

Les explications se doivent d'être suffisantes et adaptées aux difficultés de compréhension des sujets âgés.

Il apparaît par exemple, dans toutes les enquêtes, que près de la moitié des personnes âgées ne connaissent pas le nom des médicaments qu'elles prennent.

Le lien entre une mauvaise observance et la longueur de la prescription (nombre de médicaments et nombre de prises) est constamment retrouvé.

Les sujets âgés sont, de ce point de vue, particulièrement concernés.

3.5.4 Les facteurs liés à l'environnement

Le fait de vivre seul à son domicile augmente le risque de mauvaise observance.

Mais les sujets âgés qui vivent en milieu institutionnel ne sont pas pour autant à l'abri du risque.

Les médecins méconnaissent trop souvent les problèmes liés aux modalités de transcription, de préparation, de distribution de leur prescription.

3.6 Améliorer l'observance (7)(18)

Tableau 8 : Quelques moyens pour améliorer l'observance

| | |
|------------------------------|---|
| Médecin | Etre conscient du problème Ecouter le malade Connaître son mode de vie Connaître son environnement Expliquer le traitement Prescrire les formes adaptées Prescrire le moins possible Vérifier l'observance |
| Pharmacien | Informer, éduquer Aider à la préparation |
| Personnel soignant | Informer, éduquer Aider à la prise |
| Laboratoires pharmaceutiques | Adapter formes galéniques et présentation |
| Aides techniques | Calendrier Aide mémoire Pilulier |

3.7. L'observance à la maison Grange

La distribution des médicaments est réalisée par des infirmières.

Nous savons les avantages que cela comporte :

- prises régulières à heures fixes;
- pas d'erreur de dose;
- pas de confusion possible entre les produits ou les voies d'administration;
- pas de préparation à faire par le malade.

Les infirmières préparent pour la semaine des piluliers de chaque résidents et distribuent comprimés, sachets et liquides aux repas (8 h, 12 h, 18 h) et au coucher.

Les médicaments sont donnés directement au pensionnaire assis à sa place et celui-ci les absorbe immédiatement.

Cette façon de faire (quasiment la seule envisageable vu le nombre important de résidents et la présence d'une seule infirmière à la fois) nécessite une très grande rigueur dans l'organisation (répartition des piluliers, classement des ordonnances, commande chez le pharmacien,...).

Il est aussi important que le personnel soignant connaisse les pensionnaires et sache mettre un nom sur les visages. Attention aux changements imprévisibles de place lors des repas!

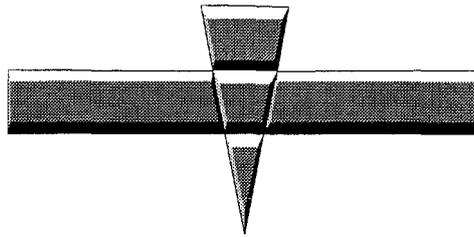
Deux inconvénients majeurs apparaissent à cette méthode :

- les personnes âgées ne connaissent pas ou peu leurs médicaments, même les modifications apportées par le médecin leur restent inconnues;
- le rôle de l'alimentation et son influence sur l'absorption des médicaments n'est pas pris en compte.

Les médicaments sont distribués en même temps et donc absorbés à n'importe quel moment du repas que celui-ci optimise, ralentisse, retarde ou diminue l'absorption.

Chapitre IV

Adaptation posologique Quelques exemples



Nous allons voir ici les classes médicamenteuses les plus prescrites chez les personnes âgées et posant donc le plus de problèmes dans la pratique courante.

4.1. Les digitaliques (14)(25)

Ils sont souvent prescrits chez le sujet âgé et sont difficiles à manier.

Leurs meilleures indications sont :

- la fibrillation auriculaire,
- l'insuffisance cardiaque systolique,
- les cardiopathies valvulaires.

Il ne faut pas les prescrire devant une tachycardie ou une dyspnée d'origine extracardiaque.

Leur association est fréquente avec :

- un diurétique (furosémide, thiazidique, spironolactone),
- un dérivé nitré et un diurétique,
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique.

De telles associations sont peu ou prou condamnées par le *Vidal* au chapitre des interactions médicamenteuses. On sait par exemple que les diurétiques, responsables d'une hypokaliémie, favorisent les effets toxiques des digitaliques.

La marge entre la zone d'efficacité et la zone de toxicité est faible.
(Tableau 10)

Les signes de surdosage peuvent se manifester par :

- asthénie,
- anorexie,
- nausées,
- troubles visuels.

Ils doivent faire interrompre transitoirement le traitement.

Des complications plus sévères peuvent intervenir :

- hyperexcitabilité ventriculaire,
- troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Tableau 9 : Principaux glucosides digitaliques. Pharmacocinétique (14).

| Origine végétale | Dénomination commune | Spécialité | Liposolubilité | Absorption digestive | Liaison protidique | Demi-vie | Elimination | |
|--------------------|--|--|----------------|----------------------|--------------------|------------------|-------------|-------------|
| | | | | | | | foie | rein |
| Digitalis purpurea | digitoxine | Digitaline® | ++ | 100 % | 95 % | 4-6 jours | 90 % | 10 % |
| Digitalis lanata | digoxine lanatoside C | Digoxine® Cédilanide® | + | 75 % | 10 % | 1,5 jour | 6 % | 90 % |

Conduite à tenir

- **Le digitalique de choix chez la personne âgée est la digoxine** en raison de ses avantages pharmacocinétiques sur la digitoxine :

- biodisponibilité et diffusion dans l'organisme inchangées,
- moindre fixation à l'albumine,
- demi-vie plus courte (tout de même de 60 à 70 heures)

- **La digoxine demande néanmoins une adaptation de la posologie à la fonction rénale**, en particulier en cas de déshydratation du sujet âgé, car l'insuffisance rénale fonctionnelle induite risque de provoquer une accumulation toxique de la digoxine (tableau 11).

- On peut doser la digoxine dans le sang et le dosage doit se faire soit 8 heures après la première prise, soit de façon idéale, le matin avant la première prise.

Mais il faut savoir que des intoxications à digoxinémie normale ont été décrites et que **l'ECG paraît donc plus pertinent que le dosage sanguin.**

Exemple de prescription de la digoxine : débiter à 1 demi-comprimé par jour.

Il n'est pas étonnant de voir prescrire 1 demi-comprimé de digoxine 1 jour sur 2 chez des sujets très âgés.

En pratique, face à une prescription de digitalique il faut :

- s'assurer de la bonne compréhension de la prescription (un malade est décédé pour avoir pris régulièrement trois comprimés de digoxine par jour au lieu de trois par semaine!),

- conseiller un arrêt transitoire du médicament en cas d'anorexie ou de nausées,

- insister sur une surveillance régulière du traitement (dosages plasmatiques, E.C.G.)

Tableau 10 : Concentration plasmatique des digitaliques.(14)

| Digitoxine (ng/ml) | Concentration | Digoxine (ng/ml) |
|--------------------|---------------|------------------|
| 20-30 | Thérapeutique | 1-2 |
| 23-45 | A surveiller | 2-3 |
| >45 | Toxique | >3 |

Tableau 11 : Posologie de la digoxine en fonction de la clairance de la créatinine(14).

| Clairance de la créatinine | Dose journalière de digoxine |
|----------------------------|---------------------------------------|
| 50-79 ml/min | 0,25 mg : 1 comprimé |
| 26-49 ml/min | 0,1875 mg : $\frac{3}{4}$ de comprimé |
| 8/25 ml/min | 0,125 mg : $\frac{1}{2}$ comprimé |

4.2. Les préparations ophtalmiques (2)(27)

Elles sont très utilisées chez les sujets âgés.

Après instillation dans le cul de sac conjonctival, la grande majorité du produit est résorbée dans la circulation générale par les capillaires conjonctivaux, et par les capillaires de la muqueuse nasale.

4.2.1 Les collyres β -bloquants

Cette voie d'administration, comme la voie IV ou sublinguale, permet d'éviter l'effet de 1^{er} passage hépatique important pour de nombreux β -bloquants.

Les réactions cardio-vasculaires sont les manifestations les plus fréquentes exercées par les collyres β -bloquants utilisés pour traiter le glaucome.

Elles reproduisent les toxicités dose-dépendantes bien connues de ces dérivés : bradycardie, hypotension artérielle, syncope et peuvent ainsi précipiter chez le sujet âgé un accident vasculaire cérébral ou une défaillance cardiaque.

Par ailleurs ces collyres β -bloquants peuvent induire une bradycardie sévère quand ils sont administrés simultanément avec : quinidine, digoxine, vérapamil, ou β -bloquant oral.

Une publication réalisée dans un service de médecine interne du CHU de Nice a rapporté une série d'observations d'accidents toxiques chez le sujet âgé ayant nécessité une hospitalisation :

- malaises lipothymiques,
- bradycardie extrême (fréquence cardiaque à 35 /min),
- décomposition d'une insuffisance cardiaque,
- bronchospasme chez un asthmatique,
- syndrome de Raynaud invalidant.

Dans tous les cas, un surdosage était noté, souvent favorisé par un défaut de vision (problème habituel chez le sujet âgé) mais aussi parfois par la prescription d'une posologie excessive.

Par exemple : Timoptol® 0,50 % : 2 gouttes 2 fois par jour dans chaque oeil alors que la posologie maximale recommandée par le Vidal est moitié moindre.

Un effet trop souvent oublié et pourtant bien classique avec ces β -bloquants est parfois signalé : la sécheresse oculaire qu'il ne faut pas négliger car elle peut entraîner à la longue une ulcération de la cornée.

4.2.2 Les collyres mydriatiques

Les collyres contenant des produits adrénérgiques, comme la phényléphrine (Néosynéphrine®) sont connus pour augmenter l'incidence des extrasystoles, et peuvent induire palpitations et hypertension artérielle.

La phényléphrine à 10 % a été accusée d'avoir favorisé un infarctus du myocarde chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Les auteurs recommandent que seule une solution de phényléphrine à 2,5 % soit utilisée chez le sujet âgé.

4.3. Les psychotropes (2)(27)

4.3.1. Les benzodiazépines

Elles sont prescrites essentiellement pour une anxiété ou une insomnie d'endormissement.

Chez la personne âgée, on observe une élimination ralentie avec une augmentation de la demi-vie des benzodiazépines.

Il existe également un passage accru du médicament dans le système nerveux central par altération de la barrière hémato-méningée.

Les effets indésirables de ces médicaments peuvent être :

- des chutes (avec augmentation du risque de fractures du col du fémur),
- des vertiges,
- des troubles de la conduction,
- une ataxie voire une dépression,
- une incontinence urinaire,
- une somnolence diurne,
- un syndrome confusionnel.

Conduite à tenir

La posologie des benzodiazépines chez la personne âgée doit être le tiers voire la moitié de celle prescrite habituellement.

Il faut préférer des **benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire**, comme par exemple l'oxazépam (Séresta®) et éviter par contre le prazépam (Lysanxia®) dont la demi-vie est de 90 heures.

4.3.2. Les neuroleptiques

Ils sont prescrits notamment dans les cas d'agitation, d'anxiété avec parfois hallucinations.

Les principaux effets secondaires sont la sédation et l'hypotension.

Les signes extrapyramidaux sont aussi fréquents que chez le sujet jeune. Cependant les dyskinésies tardives et irréversibles sont l'apanage du sujet âgé.

Le traitement neuroleptique peut entraîner une constipation qui peut être parfois responsable d'un tableau presque subocclusif.

De même, il faudra se méfier des risques de rétention urinaire chez les sujets âgés ayant une hypertrophie de prostate. Il convient alors d'utiliser un neuroleptique possédant une faible incidence d'effets anticholinergiques tel l'halopéridol (Haldol®).

Les neuroleptiques doivent se prescrire à doses progressives et prudentes.

4.3.3. Les antidépresseurs tricycliques

Leurs effets secondaires surviennent le plus souvent chez le sujet âgé (hypotension voire sédation).

Cela est dû principalement aux altérations du métabolisme hépatique. En effet les antidépresseurs tricycliques sont métabolisés principalement par le foie.

Le métabolisme hépatique se faisant par les voies oxydatives touchées par le vieillissement , leur demi-vie d'élimination est 3 à 4 fois plus élevée que chez les sujets jeunes.

Parmi les effets secondaires, la sécheresse de la bouche et la rétention urinaire sont particulièrement fréquents.

Conduite à tenir

- **La prescription des tricycliques doit donc se faire avec prudence** et, lorsqu'elle est nécessaire, elle doit être faite à petites doses avec un contrôle ECG pour l'imipramine (Tofranil®) et la clomipramine (Anafranil®).

- Il faut **préférer les antidépresseurs de deuxième génération** comme la viloxazine (Vivalan®), l'amineptine (Survector®) qui n'ont pas d'effets anticholinergiques et qui peuvent être prescrits dans des états d'inhibition.

- Si l'on recherche une action sédatrice, on peut alors prescrire la miansérine (Athymil®) le soir en une prise unique.

- D'autres médicaments sont intéressants : la fluoxétine (Prozac®) et la fluvoxamine (Floxyfral®) qui ont une activité sérotoninergique.

4.4. Les antihypertenseurs (25)(27)(28)

Il y a 3 millions d'hypertendus âgés de plus de 65 ans en France.

Parmi les personnes âgées, 30 à 40 % des hommes sont hypertendus contre 50 % pour les femmes.

Certaines études montrent des controverses, à savoir si un traitement doit être amorcé ou arrêté chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

Une pression artérielle systolique modérément élevée aurait même un effet protecteur chez le sujet âgé de plus de 75 ans, alors que l'hypotension orthostatique amène des problèmes d'hypoperfusion importante.

Néanmoins, les antihypertenseurs ont une efficacité thérapeutique notoire puisqu'ils diminuent :

- de 24 à 36 % la mortalité globale cardio-vasculaire
- de 70 % la mortalité cérébrovasculaire dans les hypertensions systolodiastoliques,
- de 36 % les accidents vasculaires cérébraux, et
- de 27 % les accidents cardiaques dans les hypertensions systoliques pures.

La normalisation des chiffres tensionnels ne doit pas se faire au détriment de la qualité de vie : asthénie, adynamie, conséquences d'une hyponatrémie induite par un diurétique sont encore fréquemment retrouvées.

Voyons classe par classe

- Les diurétiques

Ils sont très efficaces.

La posologie doit être en moyenne inférieure de 1/2 ou au 2/3 de celle d'un adulte plus jeune.

L'efficacité est obtenue au prix d'une surveillance rigoureuse de l'état clinique (poids, hydratation, diurèse) et biologique (créatinémie, potassium, sodium, pression artérielle, protidémie) ainsi que de tout symptôme anormal récent reflet d'une éventuelle déshydratation.

- Les IEC

En théorie, ils sont moins efficaces en raison du taux bas de rénine chez la personne âgée.

La posologie de départ doit être faible et progressive surtout si on est en présence d'une hyponatrémie ou d'un traitement diurétique initial.

Il faut rappeler les 2 toxicités dose-dépendantes des inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- hypotension artérielle et
- insuffisance rénale fonctionnelle.

Les facteurs favorisant une hypotension sont bien connus : déplétion sodée induite par la prescription antérieurement proche d'un diurétique, régime désodé.

Quant à la détérioration de la fonction rénale, elle est également multifactorielle et on peut retrouver à plusieurs reprises des associations : IEC, diurétiques, AINS.

Rappelons que s'il faut traiter l'hypertension du sujet âgé c'est au prix d'une surveillance régulière de la fonction rénale (créatininémie, natrémie, kaliémie) lors de l'utilisation de ces 2 classes d'antihypertenseurs (diurétiques et IEC)

- Les bêtabloquants

En théorie, ils sont moins efficaces chez la personne âgée (rénine basse et bêtarécepteurs moins nombreux).

Ils sont utiles à condition de respecter les contre-indications cardiaques, artérielles et bronchiques.

- Les inhibiteurs calciques

Ils ont un très bon rapport efficacité/tolérance.

Les toxicités dose-dépendantes induites par les antagonistes calciques sont :

- oedème des membres inférieurs,
- palpitations,
- flush,
- céphalées,

s'expliquant par l'effet vasodilatateur artériel plus ou moins marqué de ces produits.

Un suivi de cette classe d'antihypertenseurs réalisé en médecine générale dans la région de Nice incluant 726 patients retrouve une fréquence de ces effets de 3 à 7 % selon les produits.

La réduction de posologie lorsqu'elle a été faite a entraîné la disparition de l'effet en particulier des oedèmes des membres inférieurs.

La pollakiurie nocturne induite par la nifédipine (Adalate®) est mal connue mais pourtant non exceptionnelle (13 cas dans le même suivi soit une fréquence de 1,8 %). Sa survenue chez un patient âgé peut faire accuser un adénome prostatique, et entraîner une prostatectomie...sans résultat!

Seul l'arrêt de la nifédipine amenant la disparition de l'effet.

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire.

- Les alpha-bloquants

Ils sont utilisés en deuxième intention ou dans les hypertensions sévères.

Ils sont responsables d'une hypotension orthostatique par altération du baroréflexe d'où l'utilisation de doses inférieures à 1 mg/j à prendre au coucher.

- Les antihypertenseurs centraux

Leur utilisation est pénalisée en raison du nombre et de la sévérité des effets indésirables.

conduite à tenir

- Le traitement de l'hypertension du sujet âgé ne doit pas être conduit de manière à normaliser à tout prix les chiffres tensionnels mais seulement à les diminuer.

- Instaurer un traitement non médicamenteux (mesures hygiéno-diététiques) au début, sauf si les chiffres sont d'emblée très élevés.

- **Débuter par des doses inférieures de moitié** aux doses recommandées chez l'adulte jeune et les augmenter progressivement.

- **Limiter le nombre de prises quotidiennes** avec utilisation si possible de formes à libération prolongée.

- **Prévenir les effets indésirables** et les surveiller par un interrogatoire ou des examens biologiques.

- **Tenir compte des pathologies associées** et de la thérapeutique les améliorant ou du moins ne les aggravant pas.

- Toujours s'assurer que les avantages du traitement l'emportent sur les risques de morbidité et de mortalité de l'hypertension non traitée, particulièrement chez un sujet de plus de 75 ans.

- **Expliquer clairement la prescription** pour éviter le défaut d'observance (danger de l'interruption brutale du traitement sous bêtabloquant, clonidine, ou méthyl dopa).

Règles hygiéno-diététiques de l'hypertendu de plus de 60 ans (28)

• mesures diététiques :

- Diète sans salière :

Elle ne doit pas être systématique car l'hypertendu âgé a tendance à réduire sa consommation alimentaire par diminution de saveur.

Le régime sans sel strict est à proscrire car :

- il est source d'inappétence causant des carences alimentaires (anorexie, asthénie, état dépressif)
- il est responsable d'une déshydratation encore accrue par le vieillissement (entraînant une adiposité);

- Diminution de la surcharge pondérale;
- Pas d'alcool, de pastis sans alcool ou de réglisse.

• Mesures hygiéniques :

- Activité physique régulière;
- Arrêt du tabac.

4.5. Les hypoglycémiants oraux (25)

Indiqués dans le diabète non insulino-dépendant, ils sont à manipuler avec précaution.

L'objectif de leur prescription est d'éviter l'acidocétose diabétique, le coma hyperosmolaire, les hypoglycémies et de limiter les complications vasculaires, neurologiques et oculaires.

Conduite à tenir

Commencer le traitement par des **règles hygiéno-diététiques**.

Le **carbutamide** (Glucidoral®) et le **chlorpropamide** (Diabinese®) sont déconseillés après 70 ans (demi-vie longue et élimination rénale).

Le traitement doit être débuté à **doses réduites**.

Surveiller les interactions médicamenteuses, premières causes d'accidents hypoglycémiques chez le sujet âgé :

- L'association avec le miconazole (Daktarin®) est formellement contre-indiquée.

- D'autres associations sont déconseillées : l'alcool, les AINS (pyrazolés surtout), le danazol (Danatrol®), les IMAO non sélectifs, la perhexiline (Pexid®), les sulfamides antibactériens.

- De très nombreuses associations sont à surveiller : bêtabloquants par exemple (masquage des signes d'hypoglycémie).

4.6. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (25)(27)

La prescription d'AINS a triplé en cinq ans. Quarante pour cent des sujets prenant des AINS ont plus de 65 ans. Il y a sept fois plus d'accidents entre 70 et 79 ans qu'entre 20 et 29 ans.

En milieu gériatrique, les AINS sont responsables de 50 % des hémorragies digestives et représentent à eux seuls 25 % des accidents thérapeutiques.

C'est la fragilité du terrain sous-jacent qui rend les sujets âgés plus sensibles aux effets indésirables de cette classe de médicaments.

Les deux toxicités dose-dépendantes retrouvées dans les notifications du centre de pharmacovigilance de Nice sont les mêmes que celles de la littérature : **effets gastro-intestinaux et rénaux.**

Ces **toxicités gastroduodénales** induites par les AINS chez le sujet âgé ont fait l'objet de nombreuses études comparatives par rapport au sujet jeune : études portant notamment sur les registres d'hospitalisation pour hémorragies digestives ou portant sur un suivi prospectif de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par ces produits.

Selon Walt, le taux de perforation d'ulcères duodénaux est évalué à 1 pour 13700 prescriptions d'AINS; ce taux passe à 1 pour 5900 prescriptions lorsque l'âge dépasse 65 ans.

Une prévention de cette toxicité digestive est-elle possible ?

Fries note dans son étude prospective que les patients à haut risque d'hospitalisation pour cause digestive et de décès par affection gastro-intestinale sont des sujets âgés, aux antécédents de douleurs abdominales hautes, d'arrêts de traitement par AINS à la suite d'effets secondaires digestifs et ayant déjà reçu des traitements antiH2 pour ces effets secondaires.

Chez ces patients à haut risque, diverses mesures préventives sont proposées :

- **administration d'antalgiques à la place d'AINS,**
- **utilisation de traitements tels que antiH2 ou misoprostol (Cytotec®),**
- **information sur les dangers de l'automédication par l'aspirine lors de traitement par AINS.**

Quant à l'atteinte rénale, l'insuffisance rénale oligoanurique représente la toxicité la plus fréquente chez le sujet âgé.

Il s'agit d'une insuffisance rénale fonctionnelle survenant dans les premiers jours de traitement, moins d'un mois après sa prescription.

L'inhibition des prostaglandines par les AINS ne permet plus le maintien de la fonction rénale dans les conditions d'hypoperfusion : insuffisance rénale, régime désodé, déshydratation, diarrhée, association à des diurétiques, cirrhose, choc septique...

Conduite à tenir

- Remplacement des AINS par d'autres produits moins toxiques (antalgiques) lorsque cela est possible,
- surveillance régulière de la fonction rénale (créatininémie) chez ces patients à risque lorsque l'AINS est indispensable,
- utilisation des doses minimales efficaces de ces produits,
- utilisation de traitements tels que antiH2 ou misoprostol (Cytotec®)

4.7. Les antivitamines K (25)

Le risque hémorragique augmente avec l'âge.

Mais le risque thromboembolique est aussi majeur chez les plus de 70 ans et justifie l'emploi des AVK.

Le pourcentage d'embolie pulmonaires responsables des décès est deux à trois fois plus important dans une population âgée par rapport à une population tout âge confondu.

Dans la période postopératoire, le risque de complication thromboembolique est plus grand chez l'opéré dont l'âge est supérieur à 60 ans.

Par ailleurs, le risque de complications hémorragiques, en particulier digestives et cérébrales, s'accroît avec l'âge.

Conduite à tenir

- Pour le sintrom®, ne pas débiter par 1 comprimé par jour. Chez la personne âgée, c'est une trop forte dose.

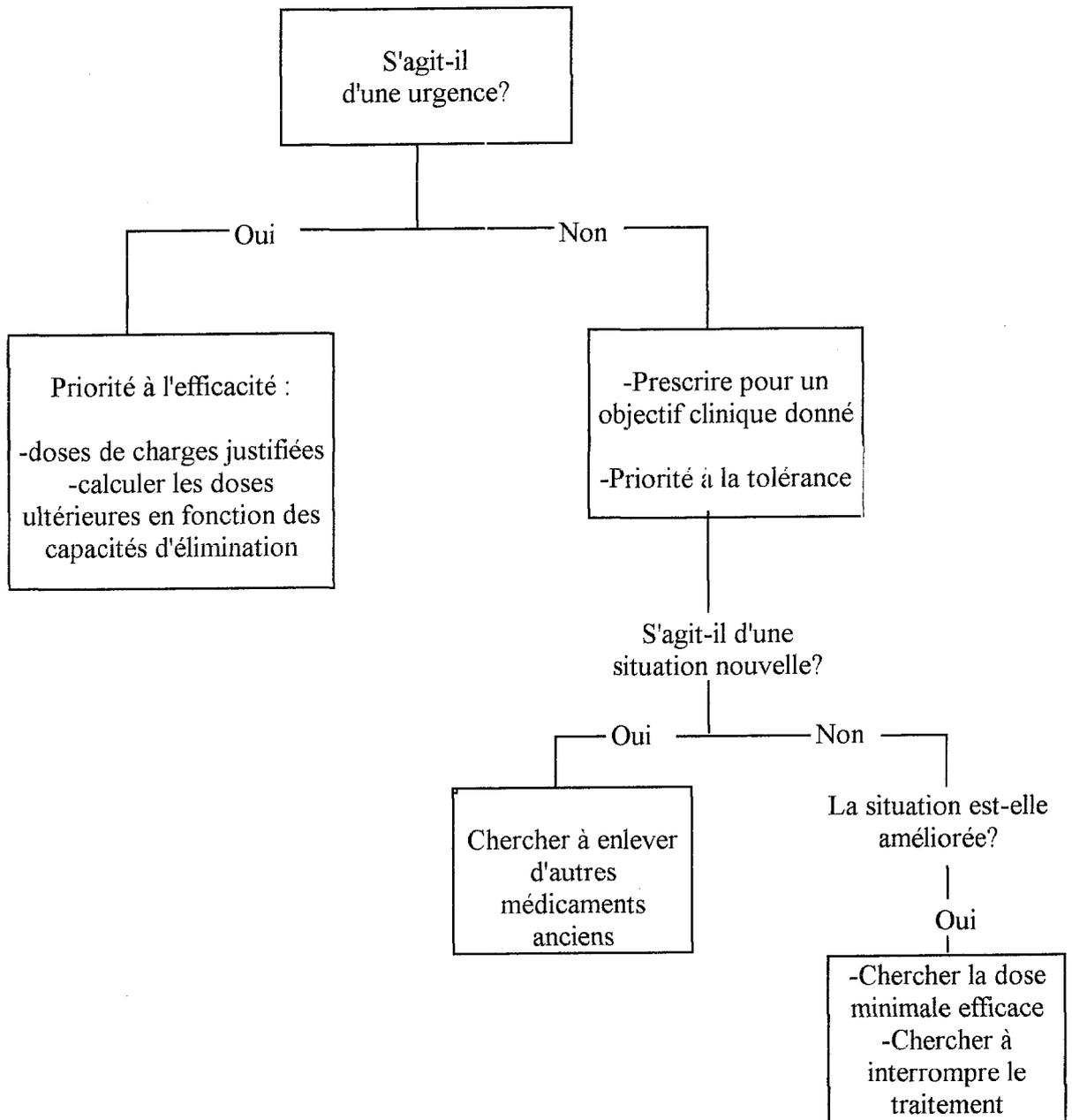
Commencer par 1 demi-comprimé. L'INR ne doit pas dépasser 4,5.

- En cas de surdosage sans signe hémorragique, arrêter le traitement 24 à 48 heures.

- En cas de surdosage avec signes hémorragiques, donner de la vitamine K1 : 5 mg à 10 mg (délai d'action 6 à 8 heures) mais cela induit une résistance à l'AVK.

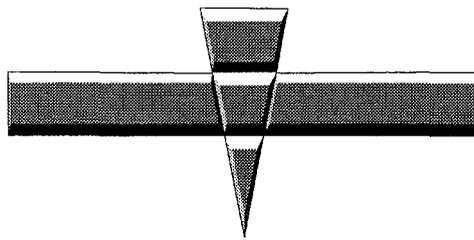
4.8. En général

Prescrire chez une personne âgée



Chapitre V

Matériel et méthode



5.1. Matériel : La maison de retraite GRANGE

5.1.1. Situation géographique

Cette maison de retraite est située à Taninges, une commune d'environ 3200 habitants en Haute-Savoie.

5.1.2. Profil des pensionnaires

a. Effectifs

Au premier octobre 1996, la maison de retraite Grange accueillait 58 résidents.

b. Répartition par sexe

| | Nombre | Pourcentage |
|--------|--------|-------------|
| Femmes | 46 | 79,3 % |
| Hommes | 12 | 20,7 % |

c. Répartition par âge

La répartition par tranche d'âge est la suivante :

| | Nombre | Pourcentage |
|------------------------|-----------|---------------|
| moins de 60 ans | 4 | 6,9 % |
| de 60 à 64 ans | 2 | 3,5 % |
| de 65 à 69 ans | 3 | 5,2 % |
| de 70 à 74 ans | 6 | 10,3 % |
| de 75 à 79 ans | 11 | 19,0 % |
| de 80 à 84 ans | 10 | 17,2 % |
| 85 ans et plus | 22 | 37,9 % |
| | 58 | 100,0% |

N.B.: sur 22 pensionnaires âgés de plus de 85 ans, 1 seulement est un homme.

La moyenne d'âge est la suivante :

| | |
|--------|----------|
| Femmes | 81,8 ans |
| Hommes | 80,1 ans |

N.B. : La moyenne d'âge est calculée pour les 45 femmes et 9 hommes de plus de 60 ans puisque 4 d'entre eux n'ont pas l'âge "requis" pour être considérés comme personnes âgées.

5.1.3. Les prescripteurs

Les pensionnaires font eux-mêmes appel au médecin de leur choix. Le plus souvent, il s'agit du même médecin qu'avant leur arrivée à la maison de retraite.

Les prescriptions rencontrées émanent de 9 médecins généralistes différents.

Quatre d'entre eux exercent leur art à Tanninges, les cinq autres dans des communes avoisinantes.

Une ordonnance provient du centre hospitalier de Bonneville-Annemasse, il s'agit d'une personne âgée adressée à la maison de retraite par l'hôpital.

Notons que ce sont les médecins qui se rendent régulièrement à la maison de retraite pour y effectuer leurs visites médicales.

5.2. Méthode

5.2.1. Introduction

Pendant le mois d'octobre 1996, nous avons réalisé une enquête fondée sur l'étude des prescriptions émanant de la maison de retraite.

notre travail au sein de l'officine auprès de laquelle s'approvisionne la maison de retraite nous a permis de "contrôler" toutes les ordonnances.

Remarquons ici, que les prescriptions (nouvelles ou à but de renouvellement) sont apportées à l'officine par un employé de la maison de retraite.

C'est lui-même qui emporte les sachets de médicaments préparés et qui les donne aux infirmières chargées de la dispensation.

Nous reviendrons plus tard sur ce point.

5.2.2 Présentation de l'enquête

a. But

Le but est ici de cerner la consommation médicamenteuse des personnes âgées vivants dans une maison de retraite.

- Y-a-t-il une adaptation des prescriptions à l'âge des patients ?
- Les modifications pharmacologiques liées à l'âge sont-elles prises en compte et de quelle façon?
- La polymédication est-elle évitée tant que faire se peut?
- Enfin, l'observance est-elle suffisante?

Pour l'évaluation de la consommation, il était noté :

- des renseignements généraux : nom, prénom, sexe, date de naissance;

- tous les médicaments réellement pris par le patient en précisant la posologie, les sources étant les ordonnances apportées à la pharmacie.

L'appréciation de l'adaptation posologique est un jugement personnel et n'est en aucun cas destinée à établir une critique des prescriptions médicales libérales.

b. Critères d'exclusion

Les personnes âgées de moins de 60 ans ne sont bien évidemment pas retenues dans l'enquête.

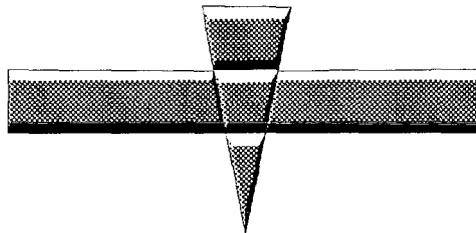
C'est le cas ici, de quatre personnes (3 hommes et une femme) dont l'âge est compris entre 50 et 60 ans.

L'enquête a donc porté sur 54 personnes âgées de plus de 60 ans.



Chapitre VI

Résultats et discussion



6.1. Résultats

6.1.1. Les ordonnances

En un mois, sur 54 pensionnaires âgés de plus de 60 ans, 50 ont reçu une prescription d'au moins un médicament; soit 92,6 % de l'effectif.

Quatre personnes ont eu 4 prescriptions dans le mois.

Dans les 4 cas, il s'agissait d'une part, d'un traitement chronique et d'autre part, du traitement d'une affection aiguë.

Les 2 ordonnances étaient émises par le même médecin.

Au total, 54 ordonnances ont donc été dispensées à 50 pensionnaires de plus de 65 ans.

Nombre de médicaments prescrits par ordonnance

| Nombre de spécialités médicamenteuses prescrites par ordonnances | Nombre d'ordonnances |
|---|-----------------------------|
| 1 | 3 |
| 2 | 6 |
| 3 | 8 |
| 4 | 5 |
| 5 | 10 |
| 6 | 7 |
| 7 | 4 |
| 8 | 2 |
| 9 | 1 |
| 10 | 4 |
| 11 | 1 |
| 12 | 1 |
| | Total : 52 |

6.1.2 Les médicaments

Tableau a.: les prescriptions de psychotropes

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Neuroleptiques | Haldol® | 7 |
| | Melleril® | 4 |
| | Neuleptil® | 3 |
| | Nozinan® | 3 |
| | Tiapridal® | 2 |
| | Tercian® | 1 |
| | Orap® | 1 |
| | Dipiperon® | 1 |
| | Largactil® | 1 |
| | Modécate® | 1 |
| | Total | 24 |
| Hypnotiques | Noctran® | 5 |
| | Théralène® | 3 |
| | Stilnox® | 2 |
| | Imovane® | 2 |
| | Mogadon® | 2 |
| | Rohypnol® | 2 |
| | Havlane® | 1 |
| | Mépronizine® | 1 |
| | Total | 18 |
| Antidépresseurs | Deroxat® | 4 |
| | Défanyl® | 2 |
| | Stablon® | 1 |
| | Anafranil® | 1 |
| | Ludiomil® | 1 |
| | Athymil® | 1 |
| | Floxyfral® | 1 |
| | Prozac® | 1 |
| | Deroxat® | 1 |
| | Seropram® | 1 |
| | Tofranil® | 1 |
| | Surmontil® | 1 |
| | Total | 16 |
| Anxiolytiques | Lexomil® | 4 |
| | Temesta® | 3 |
| | Atarax® | 3 |
| | Seresta® | 2 |
| | Xanax® | 1 |
| | Atrium® | 1 |
| | Total | 14 |

Tableau b.: les prescriptions d'antihypertenseurs

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|--|-------------------|-------------------------|
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Renitec® | 2 |
| | Acuitel® | 1 |
| | Lopril® | 1 |
| | Kinupril® | 1 |
| Bêta-bloquants | Détensiel® | 1 |
| | Trandate® | 1 |
| | Tenormine® | 1 |
| | Sectral® | 1 |
| Inhibiteurs calciques | Nifelate® | 1 |
| | Caldine® | 1 |
| Diurétiques hyperkaliémiants | Aldactone® | 1 |
| Diurétiques hypokaliémiants | Lasilix® | 4 |
| | Esidrex® | 1 |
| Alpha-bloquants | Médiatensyl® | 1 |
| I.E.C. + diu. Hypokalié | Co-Renitec® | 2 |
| | Zestoretic® | 2 |
| | Cibadrex® | 1 |
| Diu hypo + diu hyperkalié | Aldactazine® | 2 |
| | Logirène® | 1 |
| | Moduretic® | 1 |
| Total | | 27 |

Tableau c.: les spécialités cardiologiques prescrites

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Dérivés nitrés | Nitriderm® | 5 |
| | Cordipatch® | 2 |
| | Diafusor® | 1 |
| | Risordan® | 1 |
| | Total | 9 |
| Agents inotropes | Digoxine® | 10 |
| | Total | 10 |
| Anticoagulant/antiagrégant | Aspégic® | 8 |
| | Kardégic® | 2 |
| | Préviscan® | 2 |
| | Juvepirine® | 1 |
| | Total | 13 |
| Antiarythmiques | Rytmodan® | 1 |
| | Total | 1 |

Tableau d. : les spécialités antiischémiques et vasculoprotectrices prescrites

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Antiischémiques | Cervoxan® | 2 |
| | Loftyl® | 2 |
| | Vastarel® | 2 |
| | Trivastal® | 2 |
| | Di-Actane® | 1 |
| | Duxil® | 1 |
| | Nootropyl® | 1 |
| | Vadilex® | 1 |
| | Total | 12 |
| | | |
| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
| Vasculoprotecteurs | Flebosmil® | 2 |
| | Cirkan® | 1 |
| | Daflon® | 1 |
| | Esberiven® | 1 |
| | Ginkogink® | 1 |
| | Ginkor® | 1 |
| | Veinotonyl® | 1 |
| | Véliten® | 1 |
| | Total | 9 |

Tableau e.: les spécialités neurologiques prescrites

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| Antiépileptiques | Gardéнал® | 1 |
| | Dépakine® | 1 |
| | Dépamide® | 1 |
| | Di-Hydan® | 1 |
| | Rivotril® | 1 |
| | Total | 5 |
| Antiparkinsoniens | Modopar® | 4 |
| | Lepticur® | 3 |
| | Sinemet® | 2 |
| | Artane® | 1 |
| | Dopergine® | 1 |
| | Parkinane® | 1 |
| | Total | 12 |

Tableau f.: les spécialités bronchodilatatrices prescrites

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|---|--------------------------|--------------------------------|
| Bêta-stimulant | Ventoline® | 4 |
| Xanthine | Euphylline® | 2 |
| Corticoïde | Bécotide® | 3 |
| Anticholinergique + Bêta-stimulant | Bronchodual® | 2 |
| | Total | 11 |

Tableau g.: les spécialités mucolytiques prescrites

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-----------------|--------------------------|--------------------------------|
| Ambroxol | Muxol® | 2 |
| | Surbronc® | 2 |
| | Total | 4 |

Tableau h.: les antibiotiques prescrits

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Aminopénicilline | Clamoxyl® | 2 |
| | Gramidil® | 1 |
| Macrolide | Josacine® | 1 |
| | Naxy® | 1 |
| | Total | 5 |

Tableau i.: les antalgiques prescrits

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|---|--------------------------|--------------------------------|
| Analgésiques périphériques/ antipyrétiques | Dafalgan® | 3 |
| | Nureflex® | 2 |
| | Doliprane® | 1 |
| | Aspirine pH8® | 1 |
| Antispasmodiques | Spasfon® | 1 |
| | Débridat® | 1 |
| Curarisants | Hexaquine® | 1 |
| | Total | 10 |

N.B.: Notons qu'une prescription de Doliprane® et de Nureflex® était à but de traitement d'une affection aiguë accompagnée de Josacine®.

Tableau i.: les spécialités prescrites en gastro-entérologie

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Antiulcéreux | Azantac® | 1 |
| | Total | 1 |
| | | |
| Laxatifs de lest | Parapsyllium® | 1 |
| Laxatifs osmotiques | Transipeg® | 6 |
| | Lactulose® | 5 |
| | Duphalac® | 3 |
| Laxatifs lubrifiants | Lansoyl® | 1 |
| | Lubentyl® | 1 |
| Laxatifs par voie rectale | Normacol lavement® | 2 |
| | Eductyl® | 1 |
| | Total | 20 |
| | | |
| Pansements digestifs | Smecta® | 1 |
| | Poly-karaya® | 1 |
| | Total | 2 |
| | | |
| Antireflux/ Antiémétisant | Gaviscon® | 6 |
| | Prepulsid® | 1 |
| | Motilium® | 1 |
| Antidiarrhéique | Imodium® | 1 |
| Antiseptiques intestinaux | Ercéfuryl® | 1 |

tableau j.: les prescriptions d'hormones thyroïdiennes

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Hormones thyroïdiennes | Levothyrox® | 3 |
| | L-thyroxine® | 1 |
| | Total | 4 |

Tableau k.: les prescriptions d'antidiabétiques oraux

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Biguanides | Stagid® | 1 |
| Sulfamides | Diamicron® | 1 |
| | Total | 2 |

Tableau l.: les prescriptions d'apports nutritionnels

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Calcium | Orocal® | 3 |
| | Sandocal® | 2 |
| Vitamine D | Dédrogyl® | 2 |
| Calcium + vit.D | Calcidose Vit D® | 1 |
| | Total | 8 |
| | | |
| Potassium | Kaléorid® | 1 |
| | Total | 1 |
| | | |
| Vitamine B12 | Vitamine B12 1000® | 1 |
| | Total | 1 |

Tableau m.: les prescriptions d'antiasthéniques

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Acides aminés | Stimol® | 1 |

Tableau n.: les prescriptions d'antigoutteux

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Hypo-uricémiant | Zyloric® | 1 |

tableau o.: les prescriptions en dermatologie

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Antiseptiques externes | Cétavlon® | 1 |
| | Dermocuisse® | 1 |
| | Plurexid® | 1 |
| | Sulfate de Cuivre | 1 |
| | Total | 4 |
| Antifongiques | Ketoderm® | 1 |
| | Total | 1 |

Tableau p.: les prescriptions en ophtalmologie

| | Nom de spécialité | Nombre de prescriptions |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| A.I.N.S | Ocufen® | 1 |
| Antibiotique | Exocine® | 1 |
| | | |
| Antibiotique + corticoïdes | Baciline® | 1 |
| | Chibro-cadron® | 1 |
| | Ster-dex® | 1 |
| Suppléance lacrymale | Lacrigel® | 1 |
| | Total | 6 |

6.2. Discussion

6.2.1. Introduction

Nous avons à faire ici à une population assez représentative de la population âgée française :

- Une majorité de femmes : 79,3 % contre 20,7 % d'hommes; différence certainement due à l'espérance de vie plus importante chez la femme que chez l'homme.

- Une moyenne d'âge de 81,8 ans chez les femmes, de 80,1 ans pour les hommes.

- Une répartition des âges qui traduit un vieillissement au sein du groupe des personnes âgées où la part des plus de 80 ans s'accroît (55,1 % des résidents ont plus de 80 ans).

De plus l'entrée en maison de retraite a lieu, le plus souvent après 75 ans.

6.2.2. Les prescriptions

Sur une période allant du 1er au 31 octobre 1996, 50 des 54 pensionnaires de plus de 60 ans ont consommé au moins un médicament par jour (soit 92,6 % des résidents).

Remarque : cinq personnes ont eu des prescriptions pour des affections aiguës.

Une seule d'entre elles n'a pas consommé d'autres médicaments.

Cela signifie que 49 résidents de plus de 60 ans ont un traitement chronique (90,8 %).

32 des 52 ordonnances comportaient au moins 5 médicaments (61,5%), et à l'extrême 6 ordonnances comportaient 10 médicaments ou plus.

6.2.3. Les médicaments

a. Les psychotropes

- Les plus prescrits sont les **neuroleptiques**.

On en trouve 24 prescriptions pour 20 patients (37 % des résidents de plus de 60 ans).

Parmi ceux-ci, l'Haldol® est le plus souvent rencontré (35 % des patients concernés).

Quatre patients ont 2 neuroleptiques en association:

- Nozinan 100 mg® (½ cp matin et soir) - Modécate 125® (1 injection IM/mois);

- Haldol 2%® (10 gttes 3 fois/jour) - Tiapridal® (1 cp 3 fois/jour);

- Haldol 2%® (25 gttes 3 fois/jour) - Melleril 100 mg® (1 cp matin et soir);

+ un hypnotique (Stilnox®, 1 le soir);

- Melleril 10 mg® (1 cp matin et soir) - Orap 1mg® (1 au coucher)

+ un anxiolytique (Temesta 2,5 mg ®) et un antidépresseur (Deroxat®);

Les neuroleptiques sont prescrits dans les états d'agitation ,les états psychotiques et parfois les états anxieux.

Ici, les neuroleptiques sédatifs sont préférés; mis à part l'Haldol® (neuroleptique mixte), seuls 2 neuroleptiques déshinhibiteurs sont utilisés (Orap®, Modécate®) mais en association avec des sédatifs.

Au total, 15 des 20 patients sous neuroleptique (75 %) ont un neuroleptique sédatif.

Les effets indésirables auquel on peut s'attendre sont sédation, hypotension, dyskinésies et constipation (8 patients sous neuroleptiques ont aussi un traitement de la constipation (40%).

- Les hypnotiques

On trouve dans cette classe, 18 prescriptions d'hypnotiques pour 17 patients (31,5 % des résidents).

Une seule association de 2 hypnotiques :

- Théralène® (50 gttes le soir) - Rohypnol 1mg® (1 cp au coucher)

On peut constater ici, la préférence des prescripteurs pour les phénothiazines seules (Théralène®) ou associées avec une benzodiazépine (Noctran®) ou du méprobamate (Mépronizine®).

Elles représentent 50 % des prescriptions d'hypnotiques contre 27,8 % aux benzodiazépines et 22,2 % au Stilnox® et Imovane®.

Dans l'ensemble (*tableau page 117*), les posologies semblent adaptées à la personne âgée, jamais les posologies maximum du sujet âgé ne sont dépassées. Le plus souvent, elles sont même réduites.

Notons que pour 11 des 17 résidents sous hypnotiques, le médecin a inscrit sur l'ordonnance à prendre "le soir" ce qui peut prêter à confusion entre la prise au repas et au coucher.

Le pharmacien doit informer les personnes chargées de la distribution qu'il s'agit d'hypnotiques (si elles ne le savent déjà) et qu'il faut les absorber au coucher si on veut éviter au résident de s'endormir dès la fin du repas au détriment de sa soirée.

Tableau comparatif des posologies conseillées en hypnotiques chez l'adulte et les posologies rencontrées à la maison de retraite

| Spécialités | posologies conseillées | posologies rencontrées |
|--------------------|---|--|
| Mogadon® | 2,5 à 5 mg | - 5 mg le soir - 2,5 mg le soir |
| Rohypnol® | 0,5 à 1 mg au coucher | - 1 mg au coucher |
| Havlane® | 0,5 à 1 mg au coucher | - 1 mg au coucher |
| Imovane® | 3,75 à 7,5 mg au coucher Ne pas dépasser 3,75 mg chez le sujet âgé | - 3,75 mg au coucher |
| Stilnox® | 5 à 20 mg au coucher Ne pas dépasser 10 mg chez le sujet âgé | - 10 mg au coucher - 10 mg le soir |
| Théralène® | 5 à 20 mg au coucher | - 50 mg le soir* - 10 mg le soir - 20 mg le soir |
| Mépronizine® | ½ à 1 cp au coucher | - 1 cp au coucher |
| Noctran® | ½ à 1 cp au coucher | - ½ le soir - 1 le soir |

* Il s'agit ici d'une dame dont le traitement complet est le suivant :

- Théralène® 50 mg le soir,
- Rohypnol® 1 mg au coucher
- Temesta® 1 mg 4 fois / jour,
- Surmontil® 25 mg matin, midi, 50 mg le soir.

- Les antidépresseurs

Ici, 14 prescriptions pour 13 résidents (24,1 %).

La seule association de 2 antidépresseurs est la suivante :

Floxyfral 50 mg® (1 matin, 1 soir) - Athymil 10 mg® (1 le soir)

Notons que l'antidépresseur le plus prescrit appartient à la classe la plus récente : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Deroxat® : 30,8 % des patients sous antidépresseur).

Avec le Prozac®, produit de la même classe, on atteint 38,5 % des patients.

On constate, en effet, que ces produits représentent une bonne alternative aux tricycliques chez les patients âgés (pas d'effets anti-cholinergiques ni de cardiotoxicité) mais ils peuvent tous les deux s'accompagner de symptômes parkinsoniens modérés et d'une perte de poids pour le Prozac®.

Les tricycliques représentent encore 46,2 % des patients malgré des effets indésirables plus fréquents (effets atropiniques, confusion mentale, hypotension orthostatique,...), mais l'efficacité de ces tricycliques n'est plus à démontrer.

Les posologies (*tableau page 119*) sont dans l'ensemble basses. Les prescripteurs sont prudents, du fait du risque important d'apparition d'effets indésirables.

Tableau comparatif des posologies d'antidépresseurs conseillées et celles rencontrées à la maison de retraite

| Spécialités | Posologies conseillées | Posologies rencontrées |
|--------------------|---------------------------------------|---|
| Tofranil® | 20 à 150 mg/j | - 10 mg le soir |
| Anafranil® | 50 à 150 mg/j | - 25 mg matin et soir |
| Défanyl® | 150 à 200 mg/j | - 75 mg matin et soir - 200 mg le soir |
| Surmontil® | 50 à 100 mg/j | - 25 mg matin, midi, 50 le soir |
| Floxyfral® | 100 mg/j | - 50 mg matin et soir |
| Prozac® | 20 mg/j le matin | - 20 mg le matin |
| Deroxat® | 20 mg le matin | - 20 mg le matin |
| Stablon® | 37,5 mg/j (25 mg/j chez le sujet âgé) | - 12,5 mg matin et soir |
| Ludiomil® | 50 à 150 mg/j | - 75 mg matin et soir |
| Athymil® | 30 mg le soir | - 10 mg le soir |

- Les anxiolytiques

Ici aussi, 14 prescriptions pour 13 patients sous anxiolytique.

Donc, on trouve une association : Atrium 100® (1 cp 3 fois/ j) - Lexomil® (¼ matin et soir)

Les anxiolytiques les plus utilisés sont les benzodiazépines : 10 des 14 prescriptions (71,4 %).

Toutes, sont des benzodiazépines à demi-vie intermédiaire. On limite ainsi le risque médicamenteux chez le sujet âgé car l'on sait que chez eux, la demi-vie des benzodiazépines est augmentée.

L'Atarax® (hydroxyzine) vient ensuite avec 3 prescriptions (21,4 %) malgré le risque de survenue d'effets de type atropinique, mais on constate dans le tableau page 121 que les posologies sont choisies de façon délibérément faibles.

On constate (*tableau page 121*), la prudence des prescripteurs en matière de posologies. Les posologies utilisées sont faibles et même bien souvent en deçà des minima conseillés pour l'adulte jeune.

Tableau comparatif des posologies en anxiolytiques conseillées et celles rencontrées à la maison de retraite

| Spécialités | Posologies conseillées | posologies rencontrées |
|--------------------|-------------------------------|---|
| Séresta® | 10 à 50 mg/j | - 10 mg/j - 25 mg le soir |
| Xanax® | 0,5 à 4 mg/j | -0,25 mg matin et soir |
| Témesta® | 1 à 7,5 mg/j | - 2,5 mg au coucher - 1 mg 4 fois/j |
| Lexomil® | 3 à 12 mg/j | - 1,5 mg matin et soir - 1,5 mg au dîner si besoin - 3 mg matin et soir |
| Atarax® | 50 à 100 mg/j | - 12,5 mg matin et soir - 12,5 mg au dîner - 25 mg matin et soir |
| Atrium® | 300 à 1200 mg/j | - 100 mg 3 fois/j |

b. Les antihypertenseurs

Au mois d'octobre 1996, nous avons pu constater 28 prescriptions de spécialités antihypertensives.

Sur 54 résidents de plus de 60 ans, 20 ont un traitement (37 %).

- Six patients (30%) suivent une monothérapie :

- 2 avec un I.E.C. (Kinupril®, Rénitec®),
- 1 avec un bêtabloquant (Trandate®),
- 1 avec un inhibiteur calcique (Nifélate®),
- 2 avec du Lasilix®, mais la prescription s'accompagnant de Digoxine®, on peut penser que l'indication est élargie à l'insuffisance cardiaque.

- Douze (60 %) suivent une bi-thérapie :

- 6 avec un I.E.C. + diurétique hypokaliémiant : Corenitec® (2)
Zestoretic®
Cibadrex®
Acuitel® - Lasilix®
Renitec® - Lasilix®
- 4 avec un diurétique hypokaliémiant + hyperkaliémiant : Aldactazine®
Logirène®
Modurétic®
Esidrex®-Aldactone®
- 1 avec I.E.C. + bêtabloquant : Lopril® - Détensiel®
- 1 avec alpha-bloquant + bêtabloquant : Médiatensyl® - Tenormine®

- Deux (10 %) suivent une tri-thérapie :

- Zestoretic® (I.E.C.+ hydrochlorothiazide) + Caldine® (Inhibiteur calcique)
- Aldactazine® (altizide + spironolactone) + Sectral® (bêtabloquant)

Dans la majorité des cas (90%), les patients suivent une monothérapie voire une bi-thérapie or quand on sait qu'il faut éviter au maximum une polymédication, cela paraît une bonne chose. De plus, quand le médecin a besoin d'une poly-thérapie, il fait appel le plus souvent à des spécialités présentant 2 principes actifs (64,3 %). Cela ne peut qu'améliorer l'observance.

Les **diurétiques** sont les plus utilisés (65 % des patients), qu'ils soient hypokaliémisants, hyperkaliémisants ou une association des deux. Ils sont, en effet, très efficace.

Leur utilisation doit s'accompagner d'une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique et la posologie doit être inférieure à celle de l'adulte jeune.

Nous pouvons nous apercevoir du succès d'une autre classe en particulier : les **I.E.C.** (50 % des patients en consomment). Rappelons que l'utilisation de cette classe s'accompagne, ici aussi, d'un contrôle régulier de la fonction rénale.

Les **bêtabloquants** sont moins utilisés (20% des patients) et 3 fois sur 4 en association. Ils sont le plus souvent prescrits en deuxième intention.

Les **inhibiteurs calciques** (10 % des patients) et les **alphanbloquants** (5 %) sont peu utilisés pourtant les inhibiteurs calciques présentent un bon rapport efficacité/tolérance.

La posologie des antihypertenseurs dépend des effets obtenus. Elle doit être la plus faible possible lors de l'installation du traitement puis est augmentée en fonction des résultats sur la pression artérielle.

c. La digoxine

Nous avons comptabilisé 10 patients sous digoxine soit 18,5 % des résidents.

- Les posologies

Les posologies rencontrées

| 1 cp 5j/7 | ½ cp 7j/7 | ½ cp 5j/7 | Total |
|-----------|-----------|-----------|-------|
| 4 | 5 | 1 | 10 |

On peut constater la diversité des posologies :

- ½ comprimé dans 60 % des cas , 1 comprimé dans 40 % des cas;
- une fenêtre thérapeutique dans 50 % des prescriptions.

Nous savons que les posologies s'adaptent à chaque cas individuel et sont réduites en cas d'insuffisance rénale.

Quant à la fenêtre thérapeutique, se justifie-t-elle? C'est à chacun des prescripteurs de répondre. Mais qu'en est-il du taux plasmatique de digoxine au matin du troisième jour après la fenêtre?

- Les interactions médicamenteuses*Interactions rencontrées*

| Spécialités | Nombre d'interactions | Risques |
|-------------|-----------------------|--|
| Orocal® | 1 | ↑ toxicité des digitaliques |
| Lasilix® | 3 * | ↑ toxicité des digitaliques par hypokaliémie |
| Tofranil® | 1 | effet arythmogène accru |
| Gaviscon® | 3 | retard d'absorption |

* Par 2 fois, l'hypokaliémie est compensée (par du Kaléorid® d'une part et un IEC d'autre part)

Notons que le Gaviscon® est toujours pris à la fin du repas, n'influençant ainsi pas l'absorption de la digoxine.

Les interactions ci-dessus ne sont pas inquiétantes à partir du moment où la tolérance est surveillée (contrôle de la digoxinémie, surveillance de l'état clinique du patient et connaissance des signes de surdosage).

Pourtant, cela nous amène a deux remarques :

- Le personnel soignant a-t-il conscience des risques de la digoxine ?

Connaît-il l'importance du respect des prescriptions, le rôle de la fenêtre thérapeutique, la respecte-t-il ?

Connaît-il les signes d'un surdosage en digoxine et les risques d'une automédication ?

- Le médecin réévalue-t-il a chaque prescription le rapport efficacité/risque et la posologie ?

La digoxinémie est-elle suffisamment surveillée ?

d. Gastro-entérologie

Dans cette classe médicamenteuse : 20 prescriptions de laxatifs.

Nous avons noté ici, la grande prévalence de résidents nécessitant un traitement de la constipation : 16 sur 54 (29,6 %). On retrouve cette grande prévalence dans la population âgée en générale.

Deux patients ont une association de 2 laxatifs, un a une association de trois laxatifs (un osmotique, un lubrifiant, un lavement tous les 5 jours).

Huit spécialités différentes sont prescrites et la préférence des prescripteurs va pour les laxatifs osmotiques (40 % des prescriptions) et les laxatifs de lest (35 %).

Ce sont, en effet, les laxatifs les mieux tolérés et les moins susceptibles d'interactions médicamenteuses.

Les laxatifs stimulants sont totalement occultés, on connaît leur inconvénients surtout en utilisation prolongée (état de dépendance, douleurs abdominales, irritation colique) : c'est un bon point.

Les laxatifs lubrifiants sont à éviter, car ils diminuent l'absorption des vitamines liposolubles (A,D,E,K) d'où un risque de malnutrition et surtout de potentialisation des antivitamines K. Nous avons rencontré 2 prescriptions de ces produits mais pas d'interaction avec des AVK.

Les autres médicaments à visée gastrique (antiulcéreux, antireflux, antidiarrhéiques, antiseptiques) sont d'utilisation plus marginale.

Les pansements digestifs (Smecta®, Poly-karaya®) sont peu prescrits mais rappelons qu'ils doivent être administrés à distance des autres médicaments.

Pour ce qui est du Gaviscon® (11 % des pensionnaires), les infirmières veillent à ce qu'il soit pris après le repas.

e. Neurologie

Nous avons rencontré ici, 5 prescriptions de spécialités à visée antiépileptique et 12 spécialités à but antiparkinsonien.

Il y avait, en fait :

- 2 épileptiques :

- un patient traité par Gardéнал® - Dépakine®;
- un patient traité par Dépamide® - Di-Hydan® - Rivotril®;

On sait que l'association de ces produits est à surveiller : tous ont un métabolisme ralenti chez la personne âgée, tous présentent de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses.

- 10 personnes sous antiparkinsoniens (18,5 % des résidents) :

- 5 patients avec de la L-dopa (Modopar® , Sinemet®),
- 3 patients avec un anticholinergique (Lepticur®, Parkinane®),
- 1 patient avec un agoniste dopaminergique (Dopergine®),
- 1 patient avec de la L-dopa (Modopar®) et un anticholinergique (Artane®).

f. Les antidiabétiques oraux

Deux prescriptions : un sulfamide (Diamicron®) et une biguanide (Stagid®).

On remarquera ici le peu de prescriptions (3,7 % des pensionnaires), on sait en effet qu'une légère hyperglycémie chez le vieillard peut être tolérée, le rapport risque/bénéfice des hypoglycémiantes jouant parfois contre eux.

Ces médicaments tolèrent mal l'insuffisance rénale et sont sujets à de nombreuses interactions.

Le Stagid® (famille des biguanides) offre en particulier, un grand risque d'acidose lactique notamment favorisée par l'insuffisance rénale. On l'évitera chez la personne âgée.

On peut s'étonner ici de sa prescription d'autant plus qu'elle est isolée.

Chez la personne âgée, on essaiera, avant d'entreprendre un traitement médicamenteux, d'introduire un régime.

Mais celui-ci doit être établi avec la plus grande afin d'éviter tout risque de malnutrition.

g. Les autres médicaments

- huit personnes ont une supplémentation en **calcium et/ou vitamine D**; il s'agit uniquement de femmes (8 sur 45 femmes de plus de 60 ans soit 17,8%) que l'on sait plus sensibles à l'ostéoporose;

- quatre ont un apport **d'hormones thyroïdiennes** sous formes de lévothyroxine;

- les 5 prescriptions **d'antibiotiques** n'ont pas fait l'objet d'une adaptation particulière; ils étaient prescrits à des dosages adultes "classiques" et à chaque fois pour une durée inférieure ou égale à 8 jours.

Il est rarement fait allusion dans la littérature à la conduite à tenir en cas d'administration d'antibiotiques chez le vieillard.

On sait pourtant que ces produits nécessitent une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale (notamment tétracyclines et aminosides), on pourrait donc extrapoler cette adaptation à la personne âgée en fonction de sa clairance à la créatinine.

6.2.4. Conclusion

Quand on travaille en officine, une des choses les plus remarquables est le pourcentage important de personnes âgées qui franchit le seuil. Nous l'avons vu, 50 % des médicaments consommés dans les pays développés, le sont par des personnes de plus de 65 ans.

L'attention du pharmacien est alors attirée non seulement par la quantité des prescriptions (ainsi que de l'automédication) mais par la qualité de celles-ci.

Les médicaments prescrits sont nombreux (en raison de la forte prévalence des maladies) multipliant ainsi les risques d'effets indésirables et les interactions médicamenteuses. La vigilance du pharmacien (ainsi que ses connaissances) se doit alors d'être maximale, la validation de l'ordonnance devenant un véritable casse-tête.

Vigilance d'autant plus accrue quand on connaît le nombre important d'accidents médicamenteux (un sujet âgé sur quatre) et d'hospitalisations iatrogènes.

En effet, les personnes âgées sont plus susceptibles que le sujet jeune de "mal" répondre aux médicaments, et ce, pour plusieurs raisons :

- une plurimédication responsable d'interactions,
- une mauvaise observance,
- une physiologie modifiée d'où une cinétique du médicament différente.

Quel est le rôle du pharmacien ?

- Vis à vis du patient, il a un rôle d'éducateur de la santé et de conseil.

Le dialogue doit permettre :

- d'expliquer le traitement en complément des conseils du médecin
- de détecter d'éventuels effets indésirables,
- d'optimiser les prises pour améliorer les résultats,
- d'aider à la manipulation de certaines formes galéniques,
- de dispenser des conseils hygiéno-diététiques.

- Vis à vis du prescripteur :

Le pharmacien se doit d'avoir un comportement actif devant une prescription médicale, il ne peut se contenter d'être un simple distributeur automatisé.

Après avoir analysé la démarche du médecin et connaissant le malade et sa maladie, il doit entreprendre une véritable validation de l'ordonnance :

- fixer les objectifs principaux et secondaires,
- vérifier les contre-indications,
- détecter les interactions, les gérer
- et enfin contrôler les posologies.

Il peut aussi proposer un plan de prise, rédiger un avis pharmaceutique et le proposer au médecin.

Le pharmacien, en véritable "copilote" du médecin (celui-ci restant maître de son diagnostic et de sa prescription) ne doit pas hésiter à instaurer un dialogue avec le prescripteur durant lequel il peut faire part de ses doutes.

Le rôle du pharmacien vis à vis du patient, le dialogue puis la confiance qui s'instaurent entre eux sont très enrichissantes pour le professionnel de santé mais aussi fondamentale pour la santé publique.

Encore faut-il que le patient franchisse le seuil de l'officine et vienne à la rencontre du pharmacien (on sait que l'inverse est impossible dans les conditions actuelles).

On se rend compte très vite que cela devient difficile quand le malade envoie un proche lui chercher ses médicaments (cette personne est le plus souvent pressée et ne s'intéresse que rarement au traitement du vieillard; si c'est le cas, ses connaissances du malade, de sa maladie et des médicaments ne lui permettent pas d'être un intermédiaire idéal).

Mais alors, que dire quand il s'agit d'une maison de retraite ?

Dans le cas rencontré ici, nous avons vu que les ordonnances sont déposées par un employé de la maison et que c'est ce même employé qui emporte les sachets de médicaments préparés (une dizaine à chaque passage).

Il va de soi, qu'il est impossible de dispenser des conseils, de se renseigner sur le malade et sa maladie auprès du coursier. Celui-ci ne connaît pas les résidents (en tout cas pas leurs pathologies) et n'a aucune notion de médecine.

On peut alors se demander quel cheminement vont suivre ces médicaments jusqu'au malade et dans quelles conditions celui-ci les absorbe.

- le malade prend-il convenablement ses médicaments ?
- connaît-il son traitement, sait-il pourquoi on lui donne ces médicaments?
- suit-il d'éventuelles règles hygiéno-diététiques ?
- souffre-t-il d'effets indésirables ?
- n'y a-t-il pas de risque de confusion entre les produits dans une maison logeant une cinquantaine de personnes ?

La prescription en amont du pharmacien peut aussi paraître énigmatique :

- dans quelles conditions le médecin reçoit-il son patient ?
- prend-il en compte les caractéristiques physiopathologiques de la personne âgée ?
- réévalue-t-il à chaque visite son traitement et le rapport bénéfice/risque?

C'est à toutes ces questions que nous avons essayé de répondre au travers des trois chapitres :

- les modifications pharmacologiques chez la personne âgée,
 - les interactions médicamenteuses chez la personne âgée,
- (ces deux premiers chapitres s'intéressant aux prescriptions elles-mêmes)
- l'observance.

(on s'intéresse ici, au devenir du médicament de sa sortie de l'officine jusqu'au malade)

En effet, nous savons qu'en améliorant la maîtrise des ces trois points nous sommes capables de diminuer considérablement la survenue d'accidents médicamenteux.

1) Les prescripteurs prennent-ils en compte les modifications pharmacocinétiques chez les personnes âgées pour adapter leurs posologies ?

Nous avons vu que, dans l'ensemble, les médecins ont conscience du problème. Les posologies sont revues à la baisse (bien que cela ne soit pas une règle à appliquer systématiquement, nous le savons), et surtout, les médicaments à marge thérapeutique étroite, qui sont les médicaments les plus dangereux (digoxine, anticoagulants oraux,...) sont particulièrement surveillés.

Pour cela, les médecins font appel à des dosages plasmatiques divers (digoxinémie, I.N.R.,...).

Le taux d'albumine et la clairance à la créatinine sont par contre délaissés.

De plus, la présence du personnel soignant est un gage de sécurité vis à vis de l'apparition d'éventuels effets indésirables. Il peut prévenir le médecin de façon certainement plus fiable que s'il s'agissait d'une personne vivant seule.

Que pourrait apporter le pharmacien ?

a) Il apparaît qu'une information délivrée par un pharmacien au personnel soignant sur les effets indésirables pourrait apporter certains avantages.

Il permettrait :

- d'associer plus facilement un effet à une classe médicamenteuse

ex : oedème des membres inférieurs avec les inhibiteurs calciques, sédation diurne chez une personne consommant des psychotropes, etc...

- d'attirer l'attention du personnel sur certaines drogues à particulièrement surveiller

ex : Digoxine,
Antivitamines K,...

b) Dans son officine, le pharmacien doit être attentif aux prescriptions et pratiquer une véritable validation de l'ordonnance :

- cerner les objectifs thérapeutiques,
- même s'il ne peut pas dialoguer avec le patient, il ne doit pas hésiter à se renseigner auprès de la maison de retraite sur les antécédents du malade afin de déceler d'éventuels contre-indications,
- contrôler les posologies, en ayant accès aux taux d'albumine, à la clairance rénale du patient voir au poids de celui-ci.
- rédiger un plan de prise sous forme de tableau qu'il joindra aux médicaments,
- émettre un avis pharmaceutique et le proposer au médecin si besoin.

2) les interactions médicamenteuses sont-elles évitées ?

C'est apparemment un problème pour le prescripteur.

Nous avons vu que les interactions reconnues comme risquées (et notamment les interactions agissant par déplacement des protéines plasmatiques) sont gérées pour le mieux : il n'y a qu'un médecin par malade, des dosages plasmatiques sont réalisés régulièrement et l'automédication est évitée par les infirmières.

Par contre, nous avons rencontré de nombreuses interactions (cf. page 60) de type pharmacodynamique. Celles-ci ne sont pas dangereuses directement pour le patient mais peuvent faire apparaître des effets indésirables.

Il s'agit des associations de médicaments psychotropes, des associations de médicaments atropiniques ou des associations de médicaments entraînant des hypotensions.

Ces effets sont particulièrement dommageables pour la qualité de vie des personnes âgées. On imagine qu'une somnolence diurne excessive n'aide pas aux contacts sociaux, qu'une constipation iatrogène ne peut être qu'handicapante...

On peut rajouter à cela les risques de chutes augmentés dans une population sensible à la sédation ou aux hypotensions orthostatiques.

Quel pourrait être le rôle du pharmacien ?

De toute évidence, il est difficile pour les médecins, devant l'importante symptomatologie des patients, de diminuer le nombre de médicaments prescrits. Il s'agit, en effet, de réévaluer la thérapeutique, de repenser le rapport bénéfice/risque à chaque visite et cela en fonction des résultats obtenus.

L'avis pharmaceutique peut ici prendre toute sa valeur, en aidant le médecin à choisir la meilleure thérapeutique et pourquoi pas la diminuer.

Diminuer la durée de prescription des psychotropes, choisir l'antihypertenseur le plus adapté pour éviter une polythérapie, remplacer une substance anticholinergique pour permettre d'arrêter le laxatif, sont autant d'exemples qui démontre que l'avis du pharmacien peut apporter beaucoup au médecin et donc au malade.

3) l'observance est-elle bonne ?

L'observance est forcément meilleure que dans le cas de personnes vivant seules (cf. page 73).

Les prises sont régulières, les erreurs de doses ou de médicaments sont évitées au maximum (tout en sachant que la distribution de médicaments à 50 personnes par du personnel qui doit aussi s'acquitter des soins, des prélèvements, des toilettes ne met pas à l'abri total d'une erreur).

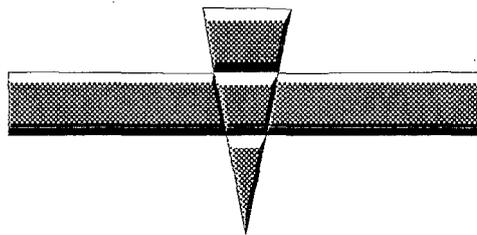
Que peut apporter un pharmacien ?

Le pharmacien d'officine ne peut pas apporter beaucoup à ce niveau à partir du moment où il n'est pas présent sur place.

Son action peut se concentrer sur l'information du personnel : édition de plans de prise précis et renseignements sur l'importance de l'alimentation sur l'absorption des médicaments par exemple.

Chapitre VII

Conclusion



Tout au long de cette étude, nous avons pu constater l'importante consommation médicamenteuse chez les personnes âgées vivants dans la maison de retraite Grange.

Or, améliorer au maximum le rapport bénéfice/risque des traitements doit être le but de tout prescripteur.

En effet, devant la grande prévalence des effets indésirables et le nombre important des hospitalisations iatrogènes dans cette classe d'âge, il a semblé primordial de réfléchir à une meilleure prescription.

- Tenir compte des particularités physiologiques du sujet âgé pour adapter la posologie,
 - diminuer au maximum les prescriptions pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses,
 - améliorer l'observance à tous les niveaux (éducation du patient, adaptation des galéniques,...)
- doit permettre d'optimiser les traitements.

Comme nous avons pu le constater lors de ce travail, des efforts sont faits par tous les acteurs de la santé : les médecins adaptent leurs posologies, effectuent des surveillances cliniques et biologiques; les infirmières distribuent de la façon la meilleure possible les médicaments.

Cependant il y a encore des possibilités pour améliorer l'ensemble, et c'est là que le pharmacien se doit d'intervenir.

Sa connaissance du médicament doit en faire un personnage incontournable et doit permettre aux malades d'avoir le meilleur traitement au meilleur moment.

Chaque prescription médicale se doit d'être validée par le pharmacien qui doit pour cela obtenir de plus amples informations sur les patients (il n'y a pas de contact privilégié entre l'officinal et le malade).

Le pharmacien pourra alors émettre un avis pharmaceutique qu'il partagera avec les médecins généralistes. Nous avons pu constater que ceux-ci sont prêts à entendre un tel avis. Mais le pharmacien ne doit pas perdre de vue que le médecin est le seul à décider, il doit alors rester très diplomate et ne pas fonder de critiques inconsidérées.

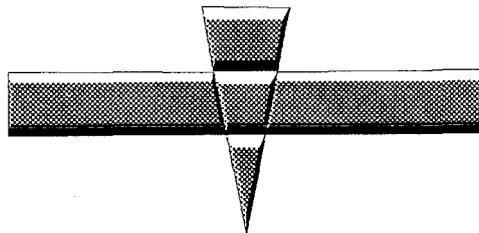
Rappelons aussi, qu'un tel travail nécessite une parfaite actualisation des connaissances.

Au niveau de la délivrance, le pharmacien peut joindre aux médicaments des plans de prises précis (le moment des prises n'est pas toujours indiqué sur l'ordonnance), et ne doit pas hésiter à renseigner le personnel soignant sur les médicaments.

Des informations sur les médicaments à marge thérapeutique étroite, les signes de surdosage, les effets indésirables, les risques de l'automédication, les interactions médicamenteuses pourraient être fournies aux infirmières (voir aux aides soignantes pour certains sujets comme la surveillance des effets indésirables par exemple).

L'idéal serait évidemment de pouvoir dialoguer directement avec le personnel (et le médecin au même moment), malheureusement le temps fait défaut à l'officinal. De plus, celui-ci doit faire évoluer les habitudes : la présence d'un pharmacien au sein d'une maison de retraite est plutôt rare.

Bibliographie



1. AGUZZOLI F., SERMET C.
La consommation pharmaceutique des personnes âgées en institution. Enquête nationale France 1987-1988
Paris : CREDES 1993, 115 p
2. ANONYME
Mieux prescrire pour la personne âgée en ville
La Revue du praticien-Médecine générale, Mars 1994, Tome 8, 248
3. ANONYME
Prescriptions chez le sujet âgé : Les points à vérifier
le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, Juillet 1994, 2082
4. AULAGNER G., CALOP J.
Incompatex
Editions SEMP, 1994, 470 p.
5. BOUCHON J.P.
Comment diminuer la iatropathologie chez les personnes âgées
La Revue du Praticien, 1990, 40, 15
6. CHRISTENSEN H., JORM A.F., HENDERSON A.S., MCKINNON A.J.,
KORTEN A.E., SCOTT L.R.
The relationship between health and cognitive functioning in a sample of elderly people in the community.
Age Ageing, 1994, 23, 204-12
7. DECROIX M.-O., GUELFY M.-C.
Les prescriptions chez le sujet âgé
Actualités Pharmaceutiques, Avril 1996, 341
8. DEMERS D.
Les interactions médicamenteuses : Médicaments et personnes âgées
Editions MALOINE, 1991, 175-190
9. DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments
Editions MALOINE, 1995, 1659 p.
10. FALLET C., RODDE D.
Les maladies du vieillissement
Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 10 juin 1995, 2125
11. FILLASTRE J.P., MOULIN B., DHIB M.
Pharmacocinétique et sujet âgé
Néphrologie, 1990, 11, 285-7

12. FOURIER A., DEQUAE L., CHASLERIE A., BARBERGER-GATEAU P., BEGAUD B., DARTIGUES J.F.
Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people : data from the PAQUID study
Post Market Surv, 1993, 7, 291-8
13. GOLDMAN R.
Modifications de la composition corporelle avec l'âge
J. Am. Geriatr. Soc., 1970, 18:765
14. GRAND A., FERRY M.
Médicaments cardiologiques et sujets âgés
Editions MEDSI/MC GRAW-HILL, 1989, 333 p.
15. GURWITZ J H.
Erreurs de prescriptions chez les personnes âgées
JAMA, Octobre 1994, Volume 19, 297
16. HUGONOT-DIENER L.
Prescrire chez le sujet âgé
Tempo Médical, Janvier 1993, 482
17. KAGAN Y., LEGAIN S.
La prescription médicamenteuse
Guide pratique de gériatrie, la gazeete médicale, 1993
18. MANCIAUX M.A.
Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie
Editions Masson, 1993, 136 p
19. MANCIAUX M.A.
Prescription d'un médicament chez le sujet âgé
Le Quotidien du médecin, novembre 1991, 4851
20. MANUEL MERCK DE GERIATRIE
Editions d'Après, 1996, 1ère édition française
21. MIMRAM A.
Fonction rénale et vieillissement
Néphrologie, 1990, 11, 275-80
22. PIETTE F., FERRY M., SOUBRIE C., TEILLET L.
Pathologie iatrogène du sujet âgé
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1992, 25004 A



23. RODDE D.
Médicaments et sujets âgés : soyez pharmacovigilants !
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, Octobre 1994, 2093
24. ROQUIER-CHARLES D.
Le vieillissement
Actualités pharmaceutiques, Octobre 1996, 346
25. ROQUIER-CHARLES D.
Personnes âgées et médicaments
Actualités pharmaceutiques, juillet-août 1994, 322
26. SEBBANE G., PERILLIAT J.G.
Attitudes pratiques en gériatrie
Laboratoires L. LAFON
27. SPREUX A., BROCKER P., CHICHMANIAN R.M., CAPRIZ-BUVAT F.,
BONHOMME P.
Risques médicamenteux : Expérience gériatrique du centre de pharmacovigilance
de Nice
La revue de gériatrie, Avril 1992, Tome 17, 4
28. THEVENET S.
Critères de choix des antihypertenseurs dans l'hypertension artérielle essentielle
chronique
Thèse pharmacie, Grenoble, 1995
29. THOMAS P.H., HAZIF-THOMAS C.; POUPET J.Y.
Mécanismes de la iatrogénie chez les personnes âgées
La revue de gériatrie, 1994, Tome 19, 371-8
30. VEYSSIER P.
Pharmacocinétique chez les sujets âgés
La Revue de Gériatrie, Janvier 1994, Tome 19, 1
31. VIDAL 1995
Editions du Vidal, 1995, 1696 p.
32. VIDAL 1995
Cahier complémentaire des interactions médicamenteuses, 64 p.

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

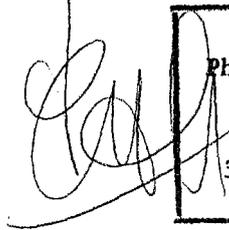
Médicaments et personnes âgées
Etude dans une maison de retraite
au mois d'octobre 1995

CANDIDAT : M BRAISE Karle

Vu

GRENOBLE, le 20/02/97

Le Président du Jury



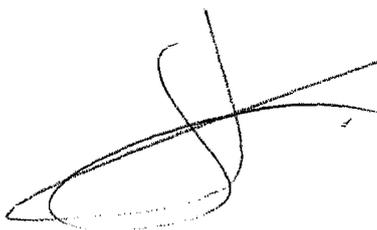
Pr Jean CALOP
Pharmacien P.E. Chef de Service
P. VILON MORDEU
C.H.U. GRENOBLE
B.P. 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. : 76 76 55 94

Vu

GRENOBLE, le 21/02/97

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie



Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

